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

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

(11) **1-0047375**

(51)[2020.01] **C07D 498/04**; C07D 519/00; A61K 31/5365; A61P 25/28

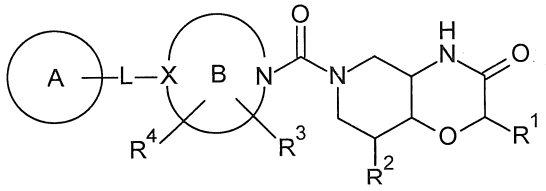
(13) **B**

(21) 1-2021-02934
(22) 20/11/2019
(86) PCT/EP2019/081870 20/11/2019
(87) WO2020/104494 28/05/2020
(30) 18207725.5 22/11/2018 EP
(45) 25/06/2025 447
(43) 25/10/2021 403A
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) KUHN, Bernd (CH); GRETHER, Uwe (DE); HORNSPERGER, Benoit (FR); RICHTER, Hans (DE); KROLL, Carsten (DE); GROEBKE ZBINDEN, Katrin (CH); O`HARA, Fionn (GB); ROMBACH, Didier (FR); LUTZ, Marius Daniel Rinaldo (DE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG, QUY TRÌNH SẢN XUẤT HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-02934

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng mới có công thức chung (I)



(I)

trong đó A, B, L, X, R^1, R^2, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này, dược phẩm chứa hợp chất nêu trên, quy trình sản xuất hợp chất và phương pháp sử dụng hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu cơ hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa ở động vật có vú, và cụ thể là đề cập đến chất ức chế monoaxylglyxerol lipaza (MAGL) để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm thần kinh, bệnh thoái hóa thần kinh, chứng đau, bệnh ung thư, rối loạn tâm thần, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chấn thương sọ não, nhiễm độc thần kinh, đột quị, động kinh, chứng lo âu, đau nửa đầu và/hoặc bệnh trầm cảm ở động vật có vú.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Endocannabinoit (EC) là lipit truyền tín hiệu, nó thực hiện các tác động sinh học bằng cách tương tác với thụ thể cannabinoit (CBR), CB1 và CB2. Chúng điều biến nhiều quá trình sinh lý bao gồm quá trình gây viêm thần kinh, quá trình thoái hóa thần kinh và tái tạo mô (Iannotti, F.A., *et al.*, *Progress in lipid research* 2016, *62*, 107-28.). Trong não, endocannabinoit chính, 2-arachidonoylglyxerol (2-AG), được tạo ra bởi men diaxyglyxerol lipaza (DAGL) và được thủy phân bởi men monoaxylglyxerol lipaza, MAGL. MAGL thủy phân 85% 2-AG; 15% còn lại được thủy phân bởi ABHD6 và ABDH12 (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* 2011, *334*, 809.). MAGL được biểu hiện ở toàn bộ não và ở hầu hết các tế bào não, bao gồm tế bào thần kinh, tế bào hình sao, tế bào thần kinh đệm ít gai và tế bào thần kinh đệm nhỏ (Chanda, P.K., *et al.*, *Molecular pharmacology* 2010, *78*, 996; Viader, A., *et al.*, *Cell reports* 2015, *12*, 798.). Quá trình thủy phân 2-AG dẫn đến hình thành axit arachidonic (AA), tiền chất của prostaglandin (PG) và leukotrien (LT). Sự chuyển hóa oxy hóa AA được tăng lên ở các mô bị viêm. Hai con đường enzym chính của quá trình oxy hóa axit arachidonic liên quan đến quá trình viêm, xyclo-oxygenaza tạo ra PG và 5-lipoxyaza tạo ra LT. Trong số các sản phẩm xyclooxyaza khác nhau được tạo thành trong quá trình viêm, PGE2 là sản phẩm quan trọng nhất. Các sản phẩm này được phát hiện tại các vị trí viêm, ví dụ trong dịch não tủy của bệnh nhân mắc rối loạn thoái hóa thần kinh và được cho là góp phần vào đáp ứng viêm và sự tiến triển bệnh. Chuột thiếu MAGL (Mgll-/-) thể hiện hoạt tính 2-AG hydrolaza giảm đột ngột và hàm lượng 2-AG tăng cao trong hệ thần kinh trong khi các loại liptit trung tính và phospho chứa pharachidonoyl bao gồm anandamit (AEA), cũng

như axit béo tự do khác, không bị thay đổi. Ngược lại, hàm lượng của AA và prostaglandin có nguồn gốc từ AA và eicosanoit khác, bao gồm prostaglandin E2 (PGE2), D2 (PGD2), F2 (PGF2), và thromboxan B2 (TXB2), bị giảm nhiều. Enzym phospholipaza A_2 (PLA_2) được coi là nguồn AA chính, tuy nhiên chuột thiếu hụt $cPLA_2$ có hàm lượng AA không thay đổi trong não của chúng, điều này củng cố cho vai trò quan trọng của MAGL trong não để tạo ra AA và điều hòa quá trình viêm não.

Viêm thần kinh là sự thay đổi bệnh lý thông thường đặc trưng cho các bệnh ở não, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chấn thương sọ não, nhiễm độc thần kinh, đột quị, động kinh và rối loạn tâm thần như chứng lo âu và đau nửa đầu). Trong não, việc tạo ra eicosanoit và prostaglandin kiểm soát quá trình viêm thần kinh. Chất tiền viêm lipopolysaccarit (LPS) làm tăng mạnh theo thời gian của eicosanoit trong não, loại này giảm rõ rệt ở chuột Mgll–/–. Việc điều trị bằng LPS cũng dẫn đến làm tăng nhiều xytokin tiền viêm bao gồm interleukin-1-a (IL-1-a), IL-1b, IL-6, và yếu tố hoạt tử khối u-a (TNF-a) mà được ngăn chặn ở chuột Mgll–/–.

Viêm thần kinh được đặc trưng bởi sự hoạt hóa tế bào miễn dịch bẩm sinh của hệ thần kinh trung ương, tế bào thần kinh đệm nhỏ và tế bào hình sao. Đã ghi nhận rằng, các thuốc kháng viêm có thể ngăn chặn sự hoạt hóa của tế bào thần kinh đệm và sự tiến triển bệnh bao gồm bệnh Alzheimer và bệnh đa xơ cứng ở các mô hình tiền lâm sàng (Lleo A., *Cell Mol Life Sci.* 2007, *64*, 1403.). Điều quan trọng là, sự phá hủy về mặt di truyền và/hoặc dược lý của hoạt tính MAGL cũng phong bế sự hoạt hóa gây ra bởi LPS của tế bào thần kinh đệm nhỏ ở não (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* 2011, *334*, 809.).

Ngoài ra, sự phá hủy về mặt di truyền và/hoặc dược lý của hoạt tính MAGL được chứng minh là có tác dụng bảo vệ ở một số mô hình động vật bị thoái hóa thần kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và bệnh đa xơ cứng. Ví dụ, chất ức chế MAGL không thể đảo ngược đã được sử dụng rộng rãi ở mô hình tiền lâm sàng mắc bệnh viêm thần kinh và bệnh thoái hóa thần kinh (Long, J.Z., *et al.*, *Nature chemical biology* 2009, *5*, 37.). Việc tiêm chất ức chế này theo đường toàn thân mô phỏng lại kiểu hình chuột Mgll-/- ở não, bao gồm sự tăng hàm lượng 2-AG, giảm hàm lượng AA và tạo ra eicosanoit liên quan, cũng như ngăn chặn sự tạo ra xytokin và sự hoạt hóa của tế bào thần kinh đệm nhỏ sau khi mắc bệnh viêm thần kinh do LPS

(Nomura, D.K., *et al.*, *Science* 2011, *334*, 809.), tất cả khẳng định rằng, MAGL là đích có thể dùng thuốc.

Tiếp theo sự phá hủy về mặt di truyền và/hoặc dược lý của hoạt tính MAGL, hàm lượng nội sinh của chất nền tự nhiên MAGL trong não, 2-AG, được tăng lên. 2-AG được ghi nhận là thể hiện tác dụng có lợi đối với chứng đau, ví dụ, tác dụng chống cảm thụ đau ở chuột (Ignatowska-Jankowska B. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015, *353*, 424.) và đối với các rối loạn tâm thần, như bệnh trầm cảm ở mô hình bị căng thẳng mãn tính (Zhong P. *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2014, *39*, 1763.).

Ngoài ra, tế bào thần kinh đệm ít gai (OL), tế bào myelin hóa của hệ thần kinh trung ương, và tiền chất của chúng (OPC) biểu hiện thụ thể cannabinoit 2 (CB2) trên màng của chúng. 2-AG là phối tử nội sinh của thụ thể CB1 và CB2. Đã ghi nhận rằng, cả cannabinoit và sự ức chế dược lý của MAGL đều làm giảm độ nhạy của OL và OPC đối với các chấn thương kích thích gây độc và do đó có thể có tính bảo vệ thần kinh (Bernal-Chico, A., *et al.*, *Glia* 2015, *63*, 163.). Ngoài ra, sự ức chế về mặt dược lý của MAGL làm tăng số lượng của OL myelin hóa trong não của chuột, cho thấy rằng sự ức chế MAGL có thể thúc đẩy sự biệt hóa của OPC trong OL myelin hóa *in vivo* (Alpar, A., *et al.*, *Nature communications* 2014, *5*, 4421.). Sự ức chế MAGL cũng được chứng minh là thúc đẩy quá trình tái myelin hóa và khôi phục chức năng ở mẫu chuột mắc bệnh đa xơ cứng tiến triển (Feliu A. *et al.*, *Journal of Neuroscience* 2017, *37* (35), 8385.).

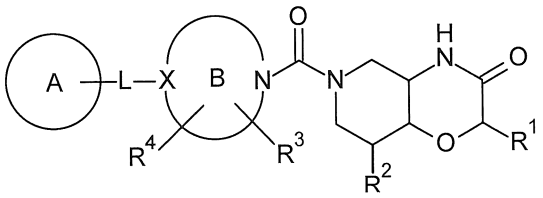
Cuối cùng, trong những năm gần đây, sự chuyển hóa được cho là đóng vai trò rất quan trọng trong nghiên cứu về bệnh ung thư, đặc biệt là chuyển hóa lipit. Các nhà nghiên cứu tin rằng, việc tổng hợp axit béo mới đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển khối u. Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng, endocannabinoit có hoạt tính chống sự tạo thành khối u, bao gồm tác dụng chống tăng sinh, gây chết tế bào theo chương trình và chống di căn. MAGL đóng vai trò là enzym phân hủy quan trọng trong cả chuyển hóa lipit và hệ endocannabinoit, ngoài đóng vai trò là một phần của tín hiệu biểu hiện gen, góp phần vào các khía cạnh khác nhau của sự hình thành khối u (Qin, H., *et al.*, *Cell Biochem. Biophys.* 2014, *70*, 33; Nomura DK *et al.*, *Cell* 2009, *140*(1), 49-61; Nomura DK *et al.*, *Chem. Biol.* 2011, *18*(7), 846-856).

Kết luận, việc ngăn chặn hoạt động và/hoặc sự hoạt hóa của MAGL là chiến lược trị liệu mới đầy hứa hẹn để điều trị và ngăn ngừa bệnh viêm thần kinh, bệnh thoái hóa

thần kinh, chứng đau, bệnh ung thư và rối loạn tâm thần. Ngoài ra, việc ngăn chặn hoạt động và/hoặc sự hoạt hóa của MAGL là chiến lược trị liệu mới đáng hứa hẹn để đem lại sự bảo vệ thần kinh và tái tạo myelin. Theo đó, có nhu cầu lớn về y học chưa được đáp ứng đối với chất ức chế MAGL.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)

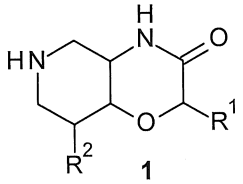


(I)

trong đó A, B, L, X, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được mô tả trong bản mô tả này.

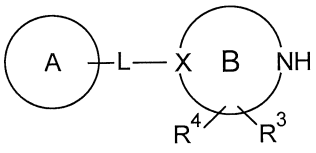
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất hợp chất urê có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này, và muối dược dụng của nó, bao gồm các bước:

(a) cho amin thứ nhất có công thức 1, trong đó R^1 và R^2 như được mô tả trong bản mô tả này, tốt hơn trong đó R^1 và R^2 là hydro,



1

phản ứng với amin thứ hai có công thức 2, trong đó A, B, L, X, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này



2

với sự có mặt của bazơ và chất tạo urê, để tạo ra hợp chất có công thức (I) nêu trên; và tùy ý

(b) chuyển dạng hợp chất có công thức (I) nêu trên thành muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả

trong bản mô tả này, khi được sản xuất theo quy trình được mô tả trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng làm hoạt chất trị liệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này và chất mang trơ về mặt trị liệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong phương pháp ức chế monoaxylglyxerol lipaza ở động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm thần kinh, bệnh thoái hóa thần kinh, chứng đau, bệnh ung thư và/hoặc rối loạn tâm thần ở động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chấn thương sọ não, nhiễm độc thần kinh, đột quị, động kinh, chứng lo âu, đau nửa đầu, bệnh trầm cảm, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại tràng, ung thư buồng trứng, chứng đau thần kinh, bệnh thần kinh do liệu pháp hóa trị, chứng đau cấp tính, chứng đau mãn tính và/hoặc chứng co cứng liên quan đến chứng đau ở động vật có vú.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Các dấu hiệu, số nguyên, đặc điểm, hợp chất, gốc hóa học hoặc các nhóm được mô tả cùng với khía cạnh, phương án hoặc ví dụ cụ thể của sáng chế phải được hiểu là có thể áp dụng cho bất kỳ khía cạnh, phương án hoặc ví dụ nào khác được mô tả trong bản mô tả này, trừ khi không phù hợp. Tất cả các dấu hiệu được bộc lộ trong bản mô tả này (bao gồm các yêu cầu bảo hộ, bản tóm tắt và hình vẽ kèm theo), và/hoặc tất cả các bước của bất kỳ phương pháp hoặc quy trình nào được bộc lộ, có thể được kết hợp trong bất kỳ sự kết hợp nào, ngoại trừ sự kết hợp trong đó ít nhất một số dấu hiệu như vậy và/hoặc các bước loại trừ lẫn nhau. Sáng chế không bị giới hạn ở các chi tiết của phương

án bất kỳ được mô tả ở trên. Sáng chế mở rộng đến bất kỳ chi tiết mới nào, hoặc bất kỳ sự kết hợp mới nào, của các dấu hiệu được bộc lộ trong bản mô tả này (bao gồm cả yêu cầu bảo hộ, bản tóm tắt và hình vẽ kèm theo), hoặc bất kỳ chi tiết mới nào, hoặc bất kỳ sự kết hợp mới nào của các bước của bất kỳ phương pháp hoặc quy trình nào được bộc lộ như vậy.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một hoặc nhiều hóa trị, ví dụ, hóa trị một hoặc hóa trị hai, có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_1-C_6-alkyl"), ví dụ, có 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, ví dụ, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon. Một số ví dụ không giới hạn về alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, 2-propyl (isopropyl), n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, và 2,2-dimetylpropyl. Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về alkyl là metyl.

Thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở trên, gắn với gốc phân tử mẹ thông qua nguyên tử oxy. Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, nhóm alkoxy chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_1-C_6-alkoxy"). Theo một số phương án được ưu tiên, nhóm alkoxy chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác nữa, nhóm alkoxy chứa từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Một số ví dụ không giới hạn về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy và tert-butoxy. Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về alkoxy là metoxy.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" dùng để chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br), hoặc iodo (I). Tốt hơn là, thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" dùng để chỉ flo (F), clo (Cl) hoặc brom (Br). Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về "halogen" hoặc "halo" là flo (F) và clo (Cl).

Thuật ngữ "vòng spiro hai vòng" dùng để chỉ thực thể hóa học gồm có hai gốc heteroxyclyl hoặc hai gốc xycloalkyl như được xác định trong bản mô tả này, hoặc để chỉ sự kết hợp của một gốc heteroxyclyl và một gốc xycloalkyl, có chung một nguyên tử vòng, tức là, hai vòng được nối thông qua một nguyên tử vòng chung. Một số ví dụ được ưu tiên nhưng không giới hạn về vòng spiro hai vòng bao gồm 2-azaspiro[3.3]heptan, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan, 2,7-diazaspiro[3.5]nonan, 7-azaspiro[3.5]nonan, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan, 2,7-diazaspiro[4.4]nonan và 2,7-diazaspiro[3.4]octan.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” dùng để chỉ hệ vòng no hoặc không no một phần một vòng có 3 đến 14 nguyên tử vòng, tốt hơn từ 3 đến 10 nguyên tử vòng, tốt hơn nữa từ 3 đến 8 nguyên tử vòng, trong đó 1, 2, hoặc 3 trong số các nguyên tử vòng này là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, các nguyên tử vòng còn lại là cacbon. Tốt hơn là, 1 đến 2 trong số các nghuyên tử vòng này được chọn từ N và O, nguyên tử vòng còn lại là cacbon. Một số ví dụ không giới hạn về nhóm heteroxyclyl bao gồm azetidin-3-yl, azetidin-2-yl, oxetan-3-yl, oxetan-2-yl, 2-oxopyrolidin-1-yl, 2-oxopyrolidin-3-yl, 5-oxopyrolidin-2-yl, 5-oxopyrolidin-3-yl, 2-oxo-1-piperidyl, 2-oxo-3-piperidyl, 2-oxo-4-piperidyl, 6-oxo-2-piperidyl, 6-oxo-3-piperidyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, morpholino, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, pyrolidin-1-yl, pyrolidin-2-yl, và pyrolidin-3-yl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm hydrocacbon một vòng no hoặc không no một phần có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon vòng (“C_{3-10}-cycloalkyl”). Theo một số phương án ưu tiên, nhóm xycloalkyl là nhóm hydrocacbon một vòng no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon vòng. Tốt hơn là, nhóm xycloalkyl là nhóm hydrocacbon một vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng, ví dụ, có 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Một số ví dụ không giới hạn về xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về xycloalkyl là xyclopropyl.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ hệ vòng cacbon vòng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng có tổng cộng từ 6 đến 14 cạnh vòng (“C_{6-14}-aryl”), tốt hơn từ 6 đến 12 cạnh vòng, và tốt hơn nữa từ 6 đến 10 cạnh vòng, và trong đó ít nhất một vòng trong hệ vòng là vòng thơm. Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về aryl là phenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ hệ vòng một hóa trị hoặc nhiều hóa trị, một vòng hoặc hai vòng, tốt hơn là hệ vòng hai vòng có tổng cộng từ 5 đến 14 cạnh vòng, tốt hơn từ 5 đến 12 cạnh vòng, và tốt hơn nữa từ 5 đến 10 cạnh vòng, trong đó ít nhất một vòng trong hệ vòng là vòng thơm, và ít nhất một vòng trong hệ vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại. Tốt hơn là, “heteroaryl” dùng để chỉ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh bao gồm 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S và N. Tốt nhất là, “heteroaryl” dùng để chỉ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O và N. Một số ví dụ không giới hạn về

heteroaryl bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, indol-1-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-7-yl, 1,2-benzoxazol-3-yl, 1,2-benzoxazol-4-yl, 1,2-benzoxazol-5-yl, 1,2-benzoxazol-6-yl, 1,2-benzoxazol-7-yl, 1H-indazol-3-yl, 1H-indazol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 1H-indazol-7-yl, pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-5-yl, imidazol-1-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl, 1H-imidazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl và oxazol-5-yl. Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về heteroaryl là indolyl, cụ thể là 1H-indol-3-yl.

Thuật ngữ "hydroxy" dùng để chỉ nhóm –OH.

Thuật ngữ "xyano" dùng để chỉ nhóm –CN (nitril).

Thuật ngữ "cacbonyl" dùng để chỉ nhóm C(O).

Thuật ngữ "oxo" dùng để chỉ nguyên tử oxy liên kết với phân tử gốc thông qua liên kết kép (=O).

Thuật ngữ "alkoxycacbonyl" dùng để chỉ nhóm –C(O)-O-alkyl (tức là, alkyl este). Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về alkoxycacbonyl là *tert*-butoxycacbonyl.

Thuật ngữ "aryloxycacbonyl" dùng để chỉ nhóm –C(O)-O-aryl (tức là, aryl este). Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về alkoxycacbonyl là phenoxycacbonyl.

Thuật ngữ "heteroaryloxycacbonyl" dùng để chỉ nhóm –C(O)-O-heteroaryl (tức là, heteroaryl este). Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về alkoxycacbonyl là pyridyloxycacbonyl.

Thuật ngữ "haloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bởi nguyên tử halogen, tốt hơn là flo. Tốt hơn là, "haloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó 1, 2 hoặc 3 nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bởi nguyên tử halogen, tốt nhất là flo. Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về haloalkyl là triflometyl (CF_3).

Thuật ngữ "haloalkoxy" dùng để chỉ nhóm alkoxy, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro của nhóm alkoxy được thay thế bởi nguyên tử halogen, tốt hơn là flo. Tốt hơn là, "haloalkoxy" dùng để chỉ nhóm alkoxy trong đó 1, 2 hoặc 3 nguyên tử hydro của

nhóm alkoxy được thay thế bởi nguyên tử halogen, tốt nhất là flo. Ví dụ được ưu tiên đặc biệt nhưng không giới hạn về haloalkoxy là triflometoxy (–OCF_3).

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối vẫn giữ lại được hiệu quả và đặc tính sinh học của các bazơ tự do hoặc axit tự do, mà không có hiệu quả hoặc đặc tính sinh học không mong muốn khác. Các muối được tạo ra với axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự, cụ thể là axit clohydric, và axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, N-axetylxystein và các axit tương tự. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối có nguồn gốc từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối natri, kali, liti, amoni, canxi, magie và các muối tương tự. Các muối có nguồn gốc từ bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, amin được thế bao gồm amin được thế tồn tại trong tự nhiên, amin vòng và gốc trao đổi ion kiềm, như gốc isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpiperidin, piperidin, polyimin và các gốc tương tự. Muối dược dụng cụ thể của hợp chất có công thức (I) là muối hydroclorua.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" (PG) để chỉ nhóm phong bế chọn lọc vị trí phản ứng trong hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể được thực hiện một cách chọn lọc ở vị trí phản ứng không được bảo vệ khác theo nghĩa thông thường liên quan đến nó trong hóa học tổng hợp. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở thời điểm thích hợp. Nhóm bảo vệ ví dụ là nhóm bảo vệ amino, nhóm bảo vệ cacboxy hoặc nhóm bảo vệ hydroxy. Nhóm bảo vệ cụ thể là tert-butoxycacbonyl (Boc), benzyloxycacbonyl (Cbz), florenylmetoxycacbonyl (Fmoc) và benzyl (Bn). Nhóm bảo vệ cụ thể khác là tert-butoxycacbonyl (Boc) và florenylmetoxycacbonyl (Fmoc). Nhóm bảo vệ cụ thể hơn là tert-butoxycacbonyl (Boc). Nhóm bảo vệ ví dụ và ứng dụng của các nhóm này trong tổng hợp hữu cơ được mô tả trong, ví dụ, "Protective Groupss in Organic Chemistry" bởi T. W. Greene và P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.

Thuật ngữ "chất tạo urê" dùng để chỉ hợp chất hóa học có thể chuyển amin thứ

nhất thành loại mà sẽ phản ứng với amin thứ hai, nhờ đó tạo thành dẫn xuất urê. Ví dụ không giới hạn về chất tạo urê bao gồm bis(triclometyl) cacbonat, phosgen, triclometyl cloformat, (4-nitrophenyl)cacbonat và 1,1'-cacbonyldiimidazol. Chất tạo urê được mô tả trong G. Sartori et al., *Green Chemistry* 2000, *2*, 140 được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa một số tâm bất đối xứng và có thể có mặt ở dạng đồng phân đối ảnh tinh khiết về mặt quang học, hỗn hợp của đồng phân đối ảnh như, ví dụ, raxemat, đồng phân không đối quang tinh khiết về mặt quang học, hỗn hợp của đồng phân không đối quang, raxemat đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của raxemat đồng phân không đối quang. Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) theo sáng chế là đồng phân đối ảnh *cis* của công thức (Ia) hoặc (Ib), tương ứng, như được mô tả trong tài liệu này.

Theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon bất đối xứng có thể có cấu hình "R" hoặc "S".

Từ viết tắt "MAGL" dùng để chỉ enzym monoaxylglyxerol lipaza. Các thuật ngữ "MAGL" và "monoaxylglyxerol lipaza" được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm: (1) ngăn chặn trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng (ví dụ, làm dừng, làm giảm hoặc trì hoãn sự phát triển của bệnh, hoặc tái phát bệnh trong trường hợp điều trị duy trì, của ít nhất một triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nó); và/hoặc (2) giảm bớt tình trạng (tức là, gây ra sự thoái lui của trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng hoặc ít nhất một trong số triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nó). Lợi ích đối với bệnh nhân được điều trị có ý nghĩa thống kê hoặc ít nhất có thể nhận thấy được đối với bệnh nhân hoặc bác sĩ. Tuy nhiên, nên hiểu rằng, khi thuốc được dùng cho bệnh nhân để điều trị bệnh, hiệu quả có thể không phải lúc nào cũng là điều trị hiệu quả.

Thuật ngữ "phòng ngừa" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm: ngăn chặn hoặc trì hoãn sự xuất hiện các triệu chứng lâm sàng của trạng thái, rối loạn, hoặc tình trạng phát triển ở động vật có vú và đặc biệt là con người mà có thể bị ảnh hưởng hoặc dẫn đến trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý chưa trải qua hoặc thể hiện các triệu chứng lâm sàng hoặc triệu chứng cận lâm sàng của trạng thái, rối loạn hoặc tình

trạng.

Thuật ngữ "viêm thần kinh" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ viêm cấp tính hoặc mãn tính mô thần kinh, đây là thành phần mô chính của hai phần của hệ thần kinh; não bộ và cột sống thuộc hệ thần kinh trung ương (CNS), và dây thần kinh ngoại biên phân nhánh thuộc hệ thần kinh ngoại biên (PNS). Bệnh viêm thần kinh mãn tính liên quan đến bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và bệnh đa xơ cứng. Bệnh viêm thần kinh cấp tính thường xảy ra ngay lập tức sau chấn thương đối với hệ thần kinh trung ương, ví dụ, do chấn thương sọ não (TBI).

Thuật ngữ "chấn thương sọ não" ("traumatic brain injury - TBI", còn được biết đến là "chấn thương trong sọ"), liên quan đến tổn thương não do lực cơ học bên ngoài tác động, như tăng tốc hoặc giảm tốc nhanh, va chạm, sóng xung kích, hoặc trúng đạn.

Thuật ngữ "bệnh thoái hóa thần kinh" dùng để chỉ bệnh liên quan đến sự mất dần cấu trúc hoặc chức năng của tế bào thần kinh, bao gồm cả sự chết của tế bào thần kinh. Ví dụ về bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và bệnh xơ cứng teo cơ một bên.

Thuật ngữ "rối loạn tâm thần" (còn được gọi là bệnh tâm thần hoặc rối loạn tâm thần) liên quan đến các kiểu hành vi hoặc tâm thần có thể gây ra đau đớn hoặc khả năng hoạt động kém trong cuộc sống. Các dấu hiệu này có thể dai dẳng, tái phát và thuyên giảm hoặc xảy ra một lần duy nhất. Ví dụ về rối loạn tâm thần bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chứng lo âu và bệnh trầm cảm.

Thuật ngữ "chứng đau" dùng để chỉ trải nghiệm cảm giác và cảm giác khó chịu liên quan đến tổn thương mô thực tế hoặc tiềm ẩn. Ví dụ về chứng đau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chứng đau do cảm thụ đau, chứng đau mãn tính (bao gồm chứng đau tự phát), chứng đau thần kinh bao gồm bệnh thần kinh do liệu pháp hóa trị, chứng đau ảo và đau do tâm lý. Ví dụ cụ thể về chứng đau là chứng đau thần kinh, do tổn thương hoặc bệnh ảnh hưởng đến phần bất kỳ của hệ thần kinh được bao gồm trong cảm giác của cơ thể (tức là, hệ cảm giác cơ thể). Theo một phương án, "chứng đau" là chứng đau thần kinh do bị cắt cụt hoặc mở ngực. Theo một phương án, "chứng đau" là bệnh thần kinh do liệu pháp hóa trị.

Thuật ngữ "nhiễm độc thần kinh" dùng để chỉ sự nhiễm độc ở hệ thần kinh. Nó

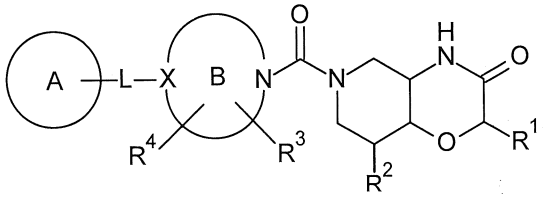
xảy ra khi phơi nhiễm với chất độc tự nhiên hoặc nhân tạo (chất độc thần kinh) làm thay đổi hoạt động bình thường của hệ thần kinh theo cách gây tổn thương đến mô thần kinh. Ví dụ về nhiễm độc thần kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhiễm độc thần kinh do phơi nhiễm với chất được sử dụng trong hóa trị liệu, xạ trị, liệu pháp thuốc, lạm dụng thuốc, và cấy ghép cơ quan, cũng như phơi nhiễm với kim loại nặng, một số loại thực phẩm và phụ gia thực phẩm, dung môi công nghiệp và/hoặc dung môi làm sạch, mỹ phẩm và một số chất xuất hiện trong tự nhiên.

Thuật ngữ "bệnh ung thư" dùng để chỉ bệnh được đặc trưng bởi sự có mặt của ung thư hoặc khối u do sự tăng trưởng bất thường mất kiểm soát của tế bào (tế bào như vậy gọi là "tế bào ung thư"). Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ ung thư rõ ràng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại tràng và ung thư buồng trứng.

Thuật ngữ "động vật có vú" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm người và động vật không phải con người và bao gồm nhưng không giới hạn ở người, linh trưởng không phải người, chó, mèo, loài gặm nhấm, bò, ngựa, và lợn. Theo phương án được ưu tiên cụ thể, thuật ngữ "động vật có vú" dùng để chỉ người.

Hợp chất của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) X là C-R^5;

L là liên kết cộng hóa trị, $-(CH_2)_n-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-$, $-(CH_2)_n-NH-$, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-(CH_2)_p-$, $-NH-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_p-$, $-SO_2-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-$, $-SO_2-NH-$, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-SO_2-$, $-NH-SO_2-$, cacbonyl, $-(CH_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-CF_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_p-CF_2-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_p-$, $-SO_2-$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-$, $-NH-C(O)-$ hoặc $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-C(O)-$; và

A là:

(i) C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

(ii) heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

(ii) X là N;

L là liên kết cộng hóa trị, $-(CH_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-SO_2-$, cacbonyl, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-(CH_2)_p-$, $-NH-(CH_2)_p-$, $-O-(CH_2)_p-$, $-CF_2-CH_2-$, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-SO_2-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(O)-$ hoặc $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-C(O)-$; và

A là:

(i) C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

(ii) heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

(iii) X là N;

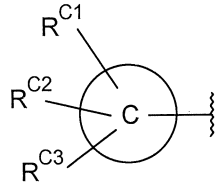
L là C_{1-6}-alkoxycacbonyl, C_{6-14}-aryloxycacbonyl hoặc heteroaryloxycacbonyl có từ 5 đến 14 cạnh; và

A không có mặt;

B là vòng spiro hai vòng;

R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 độc lập là hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6}-alkyl hoặc halo-C_{1-6}-alkyl;

R^6 là C_{6-14}-aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh;

mỗi R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} ở mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, hydroxy, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkoxy, SF_5, C_{1-6}-alkylsulfonyl, xyano hoặc nhóm 

;

C là heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh hoặc C_{3-10}-xycloalkyl;

mỗi R^{C1}, R^{C2} và R^{C3} độc lập là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, oxo, halogen, hydroxy, C_{1-6}-alkoxy hoặc halo-C_{1-6}-alkoxy;

mỗi lần xuất hiện của n độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi lần xuất hiện của p độc lập là 1, 2 hoặc 3; và

q là 0, 1 hoặc 2.

Theo một khía phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) X là C-R^5;

L là $–(CH_2)_n$-N(C_{1-6}-alkyl)–, $–(CH_2)_n$-NH–, –N(C_{1-6}-alkyl)-$(CH_2)_p$–, –NH-$(CH_2)_p$–, $–(CH_2)_n$-O–, –O-$(CH_2)_p$–, $–SO_2$-N(C_{1-6}-alkyl)–, $–SO_2$-NH–, –N(C_{1-6}-alkyl)-SO_2–, –NH-SO_2–, cacbonyl, $–(CH_2)_n$–, $–CHR^6$–, $–CF_2$-$(CH_2)_n$–, $–(CH_2)_p$-CF_2–, $–(CH_2)_n$-S–, –S-$(CH_2)_p$–, $–SO_2$–, –C(O)-NH–, –C(O)-N(C_{1-6}-alkyl)–, –NH-C(O)– hoặc –N(C_{1-6}-alkyl)-C(O)–; và

A là:

(i) C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

(ii) heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

(ii) X là N;

L là $–(CH_2)_n$–, $–CHR^6$–, $–SO_2$–, cacbonyl, –N(C_{1-6}-alkyl)-$(CH_2)_p$–, –NH-$(CH_2)_p$–, –O-$(CH_2)_p$–, $–CF_2$-CH_2–, –N(C_{1-6}-alkyl)-SO_2–, –NH-SO_2–, –NH-C(O)– hoặc –N(C_{1-6}-alkyl)-C(O)–; và

A là:

(i) C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

(ii) heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

(iii) X là N;

L là C_{1-6}-alkoxycacbonyl, C_{6-14}-aryloxycacbonyl hoặc heteroaryloxycacbonyl có từ 5 đến 14 cạnh; và

A không có mặt;

B là vòng spiro hai vòng;

R^1 là hydro hoặc C_{1-6}-alkyl;

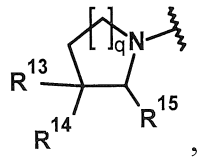
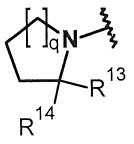
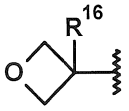
R^2 là hydro hoặc C_{1-6}-alkyl;

R^3 là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen hoặc hydroxy;

R^4 là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen hoặc hydroxy;

R^5 là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen hoặc hydroxy;

R^6 là C_{6-14}-aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh;

mỗi R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} ở mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkoxy, SF_5, SO_2CH_3, xyano, nhóm  , nhóm  , nhóm  hoặc nhóm ;

R^{13} là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, hydroxy hoặc C_{1-6}-alkoxy; và

R^{14} là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, hydroxy, C_{1-6}-alkoxy; hoặc

R^{13} và R^{14}, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo ra vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và NR^{18};

R^{15} là hydro, C_{1-6}-alkyl hoặc halo-C_{1-6}-alkyl;

R^{16} là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, hydroxy hoặc xyano;

R^{17} là hydro, hydroxy, xyano, halo-C_{1-6}-alkyl hoặc C_{1-6}-alkyl;

R^{18} là hydro hoặc C_{1-6}-alkyl;

mỗi lần xuất hiện của n độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi lần xuất hiện của p độc lập là 1, 2 hoặc 3; và

q là 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 đều là flo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả

trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 và R^4 đều là flo.

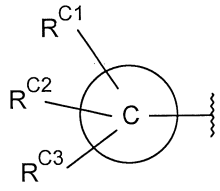
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^2, R^3 và R^4 đều là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^5 là hydro hoặc halo-C_{1-6}-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^6 là C_{6-14}-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là hydro, hydroxy, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkoxy, SF_5 hoặc nhóm



; trong đó

C là heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh;

R^{C1} là C_{1-6}-alkyl, halo- C_{1-6}-alkyl hoặc oxo; và

R^{C2} và R^{C3} đều là hydro.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkoxy hoặc SF_5.

Theo một phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức

(I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là hydro, flo, clo, CF_3, metyl, metoxy, triflometoxy hoặc SF_5.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy hoặc halo-C_{1-6}-alkoxy.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là hydro, flo, clo, CF_3, metyl, metoxy hoặc triflometoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^8 là hydro, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkyl hoặc halogen.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^8 là hydro, halo-C_{1-6}-alkyl hoặc halogen.

Theo một phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^8 là hydro, CF_3, clo hoặc flo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^9 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^7 là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy hoặc halo-C_{1-6}-alkoxy;

R^8 là hydro, halo-C_{1-6}-alkyl hoặc halogen; và

R^9 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{10} là halogen hoặc halo-C_{1-6}-alkyl.

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

được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{10} là halo-C_{1-6}-alkyl.

Theo một phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{10} là CF_3.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{11} là hydro hoặc halo-C_{1-6}-alkyl.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{11} là hydro hoặc CF_3.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12} là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^{10} là halo-C_{1-6}-alkyl;

R^{11} là hydro hoặc halo-C_{1-6}-alkyl; và

R^{12} là hydro.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó A là phenyl hoặc pyridyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C-R^5;

L là liên kết cộng hóa trị, $–(CH_2)_n$-N(C_{1-6}-alkyl)–, $–(CH_2)_n$-NH–, $–(CH_2)_n$-O–, $–OCH_2–$, $–CH_2–$, $–SO_2–$, $–SO_2$-N(C_{1-6}-alkyl)– hoặc $–SO_2$-NH–;

n là 0 hoặc 1; và

R^5 như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C-R^5;

L là liên kết cộng hóa trị, $–CH_2O–$, –O–, $–OCH_2–$, $–CH_2–$ hoặc $–SO_2-N(C_{1-6}$-alkyl)–; và

R^5 như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C-R^5;

L là liên kết cộng hóa trị, $–CH_2O–$, –O–, $–OCH_2–$, $–CH_2–$ hoặc $–SO_2-N$(metyl)–; và

R^5 như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C-R^5;

L là $–CH_2-N(C_{1-6}$-alkyl)–, $–CH_2-NH–$, $–(CH_2)_n-O–$, $–O-CH_2–$, $–SO_2-N(C_{1-6}$-alkyl)– hoặc $–SO_2-NH–$;

n là 0 hoặc 1; và

R^5 như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C-R^5;

L là $–CH_2-N(C_{1-6}$-alkyl)–, $–CH_2-NH–$, $–(CH_2)_n-O–$, $–O-CH_2–$, $–SO_2-N(C_{1-6}$-alkyl)– hoặc $–SO_2-NH–$;

n là 0 hoặc 1; và

R^5 là hydro.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô

tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C-R^5;

L là $–(CH_2)_n$-O–, –O-CH_2– hoặc –SO_2-N(C_{1-6}-alkyl)–;

n là 0 hoặc 1; và

R^5 là hydro.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C-R^5;

L là $–(CH_2)_n$-O–, –O-CH_2– hoặc –SO_2-N(metyl)–;

n là 0 hoặc 1; và

R^5 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là N;

L là liên kết cộng hóa trị, $–CH_2–$, $–CHR^6–$ hoặc $–SO_2–$; và

R^6 như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là N; và

L là $–CH_2–$ hoặc $–SO_2–$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là N;

L là $–(CH_2)_n–$, $–CHR^6–$ hoặc $–SO_2–$; và

n là 1; và

R^6 như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là N;

L là $–(CH_2)_n–$, $–CHR^6–$ hoặc $–SO_2–$; và

n là 1; và

R^6 là C_{6-14}-aryl.

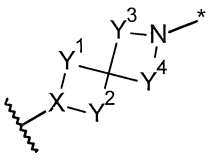
Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là N;

L là $–(CH_2)_n–$ hoặc $–SO_2–$; và

n là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó B là vòng spiro hai vòng có công thức (II):



(II)

trong đó:

X như được xác định trong bản mô tả này;

mỗi Y^1, Y^2, Y^3 và Y^4 độc lập là $–(CH_2)_m–$, $–(CH_2)_mO–$, $–O(CH_2)_m–$, $–(CH_2)_mNH–$ hoặc $–NH(CH_2)_m–$;

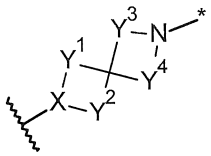
mỗi lần xuất hiện của m độc lập là 1, 2 hoặc 3;

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả

trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó B là vòng spiro hai vòng có công thức (II):



(II)

trong đó:

X như được xác định trong bản mô tả này;

Y^1 là $–(CH_2)_m–$ hoặc $–(CH_2)_mO–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

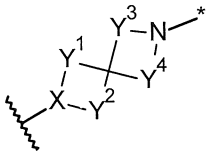
Y^2 là $–CH_2–$ hoặc $–CH_2O–$;

mỗi Y^3 và Y^4 độc lập là $–(CH_2)_m–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I).

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó B là vòng spiro hai vòng có công thức (II):



(II)

trong đó:

X như được xác định trong bản mô tả này;

Y^1 là $–CH_2–$;

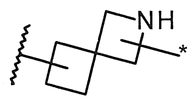
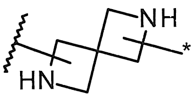
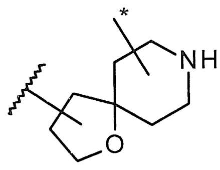
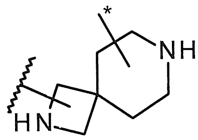
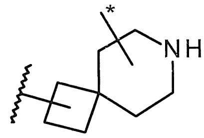
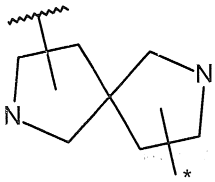
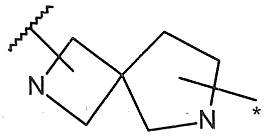
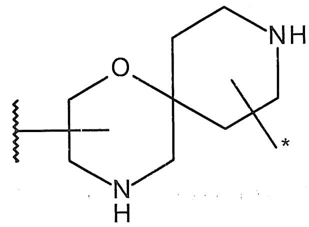
Y^2 là $–CH_2–$ hoặc $–CH_2O–$;

mỗi Y^3 và Y^4 độc lập là $–(CH_2)_m–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I).

Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó B là vòng spiro hai vòng được chọn từ nhóm gồm:


;

;

;

;

;

;

; và

trong đó:

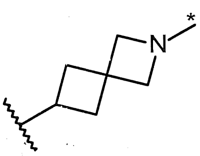
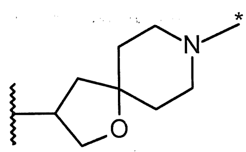
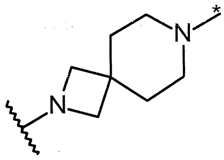
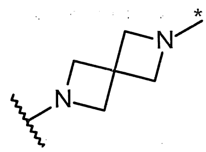
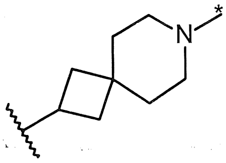
(i) đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I); hoặc

(ii) đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I).

Theo một phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó B là vòng spiro hai vòng được chọn từ nhóm gồm:


;

;

;

; và

; trong đó

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) X là C-R^5;

L là liên kết cộng hóa trị, $–CH_2$-N(C_{1-6}-alkyl)–, $–CH_2$-NH–, –O–, $–CH_2O–$, $–OCH_2–$, $–CH_2–$, $–SO_2–$, $–SO_2$-N(C_{1-6}-alkyl)– hoặc $–SO_2$-NH–; và

A là:

(i) C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

(ii) heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

(ii) X là N;

L là liên kết cộng hóa trị, $–CH_2–$, $–CHR^6–$ hoặc $–SO_2–$; và

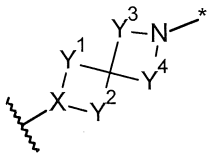
A là C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

(iii) X là N;

L là C_{1-6}-alkoxycacbonyl; và

A không có mặt;

B là vòng spiro hai vòng có công thức (II):



(II)

trong đó:

Y^1 là $–(CH_2)_m–$ hoặc $–(CH_2)_mO–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

Y^2 là $–CH_2–$ hoặc $–CH_2O–$;

mỗi Y^3 và Y^4 độc lập là $–(CH_2)_m–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

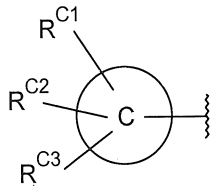
đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I);

mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^9 và R^{12} là hydro;

R^5 là hydro hoặc C_{1-6}-alkyl;

R^6 là C_{6-14}-aryl;

R^7 là hydro, hydroxy, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy hoặc halo-C_{1-6}-alkoxy, SF_5 hoặc nhóm 

;

R^8 là hydro, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkyl hoặc halogen;

R^{10} là halogen hoặc halo-C_{1-6}-alkyl;

R^{11} là hydro hoặc halo-C_{1-6}-alkyl;

R^{C1} là C_{1-6}-alkyl, halo- C_{1-6}-alkyl hoặc oxo;

R^{C2} và R^{C3} đều là hydro; và

C là heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) X là C-R^5;

L là $–CH_2O–$, $–OCH_2–$, –O–, $–CH_2–$ hoặc $–SO_2$-N(C_{1-6}-alkyl)–; và

A là:

(i) C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

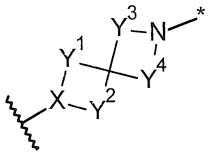
(ii) heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

(ii) X là N;

L là $–CH_2–$ hoặc $–SO_2–$; và

A là C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

B là vòng spiro hai vòng có công thức (II):



(II)

trong đó:

Y^1 là $–CH_2–$;

Y^2 là $–CH_2–$ hoặc $–CH_2O–$;

mỗi Y^3 và Y^4 độc lập là $–(CH_2)_m–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I);

mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^9, và R^{12} là hydro;

R^7 là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkoxy hoặc SF_5;

R^8 là hydro, halo-C_{1-6}-alkyl hoặc halogen;

R^{10} là halo-C_{1-6}-alkyl; và

R^{11} là hydro hoặc halo-C_{1-6}-alkyl.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) X là C-R^5;

L là $–CH_2O–$, $–OCH_2–$, $–O–$, $–CH_2–$ hoặc $–SO_2$-N(metyl)–; và

A là:

(i) phenyl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

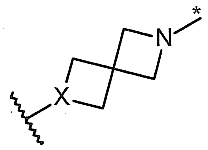
(ii) pyridyl được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

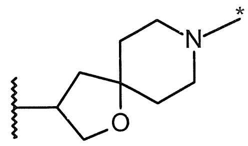
(ii) X là N;

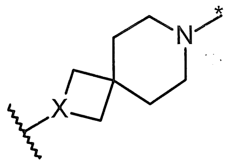
L là –CH_2– hoặc –SO_2–; và

A là phenyl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

B là vòng spiro hai vòng được chọn từ nhóm gồm:



; 

và 

trong đó

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I);

mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^9, và R^{12} là hydro;

R^7 là hydro, flo, clo, CF_3, metyl, metoxy, triflometoxy hoặc SF_5;

R^8 là hydro, CF_3, clo hoặc flo;

R^{10} là CF_3; và

R^{11} là hydro hoặc CF_3.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) X là C-R^5;

L là –CH_2-N(C_{1-6}-alkyl)–, –CH_2-NH–, –$(CH_2)_n$-O–, –O-CH_2–, –SO_2-N(C_{1-6}-alkyl)– hoặc –SO_2-NH–; và

A là:

(i) C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

(ii) heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

(ii) X là N;

L là –CH_2–, –CHR^6– hoặc –SO_2–; và

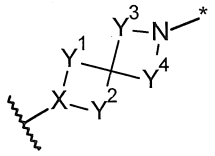
A là C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

(iii) X là N;

L là C_{1-6}-alkoxycacbonyl; và

A không có mặt;

B là vòng spiro hai vòng có công thức (II):



(II)

trong đó:

Y^1 là $–(CH_2)_m–$ hoặc $–(CH_2)_mO–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

Y^2 là $–CH_2–$ hoặc $–CH_2O–$;

mỗi Y^3 và Y^4 độc lập là $–(CH_2)_m–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I);

mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^9 và R^{12} là hydro;

R^6 là C_{6-14}-aryl;

R^7 là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy hoặc halo-C_{1-6}-alkoxy;

R^8 là hydro, halo-C_{1-6}-alkyl hoặc halogen;

R^{10} là halo-C_{1-6}-alkyl;

R^{11} là hydro hoặc halo-C_{1-6}-alkyl; và

n là 0 hoặc 1.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) X là C-R^5;

L là $–(CH_2)_n$-O–, –O-CH_2– hoặc $–SO_2$-N(C_{1-6}-alkyl)–; và

A là:

(i) C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

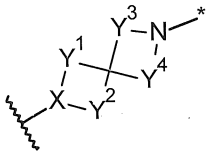
(ii) heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

(ii) X là N;

L là $–CH_2–$ hoặc $–SO_2–$; và

A là C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

B là vòng spiro hai vòng có công thức (II):



(II)

trong đó:

Y^1 là $–CH_2–$;

Y^2 là $–CH_2–$ hoặc $–CH_2O–$;

mỗi Y^3 và Y^4 độc lập là $–(CH_2)_m–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I);

mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^9, và R^{12} là hydro;

R^7 là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy hoặc halo-C_{1-6}-alkoxy;

R^8 là hydro, halo-C_{1-6}-alkyl hoặc halogen;

R^{10} là halo-C_{1-6}-alkyl;

R^{11} là hydro hoặc halo-C_{1-6}-alkyl; và

n là 0 hoặc 1.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) X là C-R^5;

L là $–(CH_2)_n–O–$, $–O–CH_2–$ hoặc $–SO_2–N(metyl)–$; và

A là:

(i) phenyl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

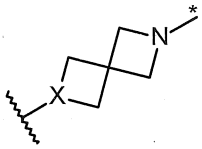
(ii) pyridyl được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

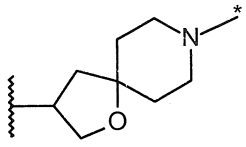
(ii) X là N;

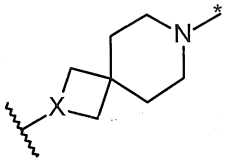
L là $–CH_2–$ hoặc $–SO_2–$; và

A là phenyl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

B là vòng spiro hai vòng được chọn từ nhóm gồm:



;


và


trong đó

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I);

mỗi R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^9, và R^{12} là hydro;

R^7 là hydro, flo, clo, CF_3, metyl, metoxy hoặc triflometoxy;

R^8 là hydro, CF_3, clo hoặc flo;

R^{10} là CF_3;

R^{11} là hydro hoặc CF_3; và

n là 0 hoặc 1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả

trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) này được chọn từ nhóm gồm:

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-clo-2-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Diflophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(3-flo-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flobenzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(7-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

rac-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

rac-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

rac-(4aR,8aS)-6-(2-benzhydryl-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-flophenyl)sulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((4,5-bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((5,6-Bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

2-clo-4-flo-N-metyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

(4aR,8aS)-6-(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((4-metyl-3-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-4-(triflometyl)benzensulfonamit;

N-metyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

2-clo-4-flo-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-(triflometyl)benzensulfonamit;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(phenylsulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

rac-tert-butyl 6-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-cacboxylat;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-hydroxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-hydroxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(4-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(pentaflo-l6-sulfaneyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-6-(triflometyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(4-isopropoxyphenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-isopropoxyphenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(4-metoxy-3-metylphenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flopyridin-4-yl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,5-bis(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((4-flo-2-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((3-clo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2,4-bis(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,6-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on; và

(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) này được chọn từ nhóm gồm:

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-clo-2-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Diflophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((4,5-bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-

cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(pentaflo-l6-sulfaneyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on; và

(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) này được chọn từ nhóm gồm:

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-clo-2-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Diflophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(3-flo-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flobenzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(7-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

rac-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

rac-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

rac-(4aR,8aS)-6-(2-benzhydryl-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-flophenyl)sulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((4,5-Bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((5,6-Bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

2-clo-4-flo-N-metyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

(4aR,8aS)-6-(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((4-metyl-3-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-4-(triflometyl)benzensulfonamit;

N-metyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

2-clo-4-flo-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-(triflometyl)benzensulfonamit;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(phenylsulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on; và

rac-tert-Butyl 6-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-cacboxylat.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) này được chọn từ nhóm gồm:

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-clo-2-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-

cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Diflophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on; và

(4aR,8aS)-6-(6-((4,5-Bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) này không phải là (4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất muối dược dụng của hợp chất theo công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, đặc biệt là muối hydroclorua. Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được đánh dấu đồng vị bởi có một hoặc nhiều nguyên tử trong đó được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác. Hợp chất được đánh dấu đồng vị (tức là, được đánh dấu phóng xạ) có công thức (I) được coi như nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ về đồng vị có thể được kếp hợp với hợp chất có công thức (I) bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, và iốt, như, nhưng không bị giới hạn ở, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, và ^{125}I, tương ứng. Một số hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I), ví dụ, hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, hữu dụng trong nghiên cứu phân bố thuốc và/hoặc mô nền. Đồng vị phóng xạ triti, tức là ^{3}H, và cacbon-14, tức là, ^{14}C, đặc biệt hữu dụng cho mục đích này khi xem xét đến việc dễ kết hợp và dễ phát hiện. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được làm giàu với 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, hoặc 99 phần trăm của đồng vị nhất định.

Việc thế bằng các chất đồng vị nặng như đơteri, tức là ^{2}H, có thể có được một số lợi thế trong điều trị xuất phát từ độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều lượng.

Việc thế bằng đồng vị phát positron, như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể được sử dụng trong nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (Positron Emission Topography - PET) để kiểm tra sự chiếm chỗ của thụ thể cơ chất. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) nói chung có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong phần ví dụ được trình bày dưới đây sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu được dùng trước đó.

Quy trình sản xuất

Việc điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được thực hiện theo con đường tổng hợp liên tục hoặc quy tụ. Quy trình tổng hợp theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ chung sau. Các kỹ năng cần thiết để thực hiện phản ứng và tinh chế sản phẩm thu được đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Nhóm thế và chỉ số được sử dụng trong phần mô tả sau đây của quy trình có ý nghĩa nhất định trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra là khác.

Nếu một trong số các nguyên liệu khởi đầu, hợp chất trung gian hoặc hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà các nhóm này không ổn định hoặc phản ứng dưới điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, nhóm bảo vệ thích hợp (như được mô tả trong, ví dụ, "Protective Groups in Organic Chemistry" bởi T. W. Greene và P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.) có thể được đưa vào trước bước quan trọng áp dụng phương pháp đã biết rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp sử dụng phương pháp tiêu chuẩn được mô tả trong tài liệu.

Nếu nguyên liệu khởi đầu hoặc hợp chất trung gian chứa tâm lập thể, hợp chất có công thức (I) có thể thu được dưới dạng hỗn hợp của đồng phân không đối quang hoặc đồng phân đối ảnh, có thể được phân tách bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, HPLC không đối xứng, SFC không đối xứng hoặc kết tinh không đối xứng. Hợp chất raxemic có thể được phân tách thành, ví dụ, các phần tương phản thông qua muối đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh với axit tinh khiết về mặt quang học hoặc bằng cách tách các phần tương phản bằng phương pháp sắc ký cụ thể sử dụng chất hấp thụ không đối xứng hoặc dung môi rửa giải không đối xứng. Tương tự, có thể

tách nguyên liệu khởi đầu và hợp chất trung gian chứa các tâm lập thể để tạo ra nguyên liệu khởi đầu và hợp chất trung gian được làm giàu theo kiểu không đối quang/đối ảnh. Sử dụng đồng phân không đối quang/đồng phân đối ảnh được làm giàu nguyên liệu khởi đầu và hợp chất trung gian trong việc tổng hợp hợp chất có công thức (I) sẽ thường dẫn đến đồng phân không đối quang/đồng phân đối ảnh tương ứng được làm giàu hợp chất có công thức (I).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết được rằng, trong việc tổng hợp hợp chất có công thức (I) - trong chừng mực không mong muốn - "chiến lược nhóm bảo vệ trực giao" sẽ được áp dụng, cho phép phân cắt một số nhóm bảo vệ mỗi nhóm tại mỗi thời điểm mà không ảnh hưởng đến nhóm bảo vệ khác trong phân tử. Nguyên lý bảo vệ trực giao đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật và cũng đã được mô tả trong tài liệu (ví dụ Barany và R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, *99*, 7363; H. Waldmann et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, *35*, 2056).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết được rằng, trình tự phản ứng có thể được thay đổi phụ thuộc vào khả năng phản ứng và bản chất của hợp chất trung gian.

Chi tiết hơn, hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra bằng các phương pháp được nêu dưới đây, bằng các phương pháp được nêu trong phần ví dụ hoặc các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp đối với từng bước phản ứng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Ngoài ra, đối với các điều kiện phản ứng được mô tả trong tài liệu dùng cho các phản ứng được mô tả, ví dụ xem trong: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999).* Đã phát hiện rằng, các phản ứng được thực hiện thuận lợi với sự có mặt hoặc vắng mặt dung môi. Không có giới hạn cụ thể nào về bản chất của dung môi được dùng, với điều kiện rằng, nó không có tác dụng bất lợi đến phản ứng hoặc chất phản ứng liên quan, và dung môi này có thể hòa tan chất phản ứng, ít nhất ở mức độ nào đó. Các phản ứng được mô tả có thể được thực hiện trong một khoảng nhiệt độ rộng, và nhiệt độ phản ứng chính xác không quan trọng đối với sáng chế. Các phản ứng được mô tả được thực hiện thích hợp ở khoảng nhiệt độ từ khoảng -78 °C đến nhiệt độ hồi lưu. Thời gian cần phản ứng có thể thay đổi nhiều, phụ thuộc vào nhiều yếu tố, đặc biệt là nhiệt độ phản

ứng và bản chất của chất phản ứng. Tuy nhiên, thời gian từ 0,5 giờ đến vài ngày sẽ đủ để tạo ra hợp chất trung gian và hợp chất được mô tả. Trình tự phản ứng không bị giới hạn ở trình tự được thể hiện trong sơ đồ, tuy nhiên, phụ thuộc vào nguyên liệu khởi đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự các bước phản ứng có thể được thay đổi tự do.

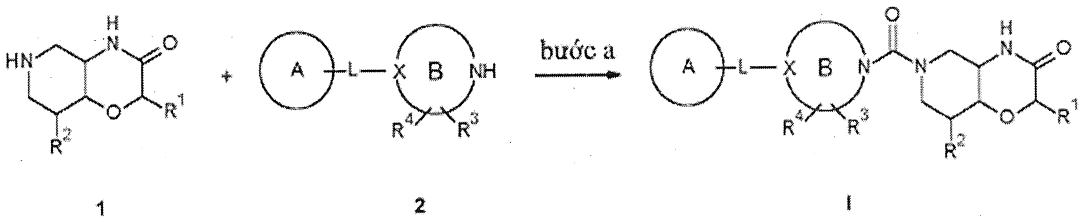
Nếu nguyên liệu khởi đầu hoặc hợp chất trung gian không được bán trên trị trường hoặc việc tổng hợp chúng không được mô tả trong tài liệu, thì chúng có thể được điều chế tương tự với các quy trình đang có đối với chất tương tự gần giống hoặc được nêu trong phần thực nghiệm.

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

AcOH = axit axetic, ACN = axetonitril , Bn = benzyl, Boc = tert-butyloxycacbonyl, CAS RN = mã đăng ký tóm tắt hóa học, Cbz = benzyloxycacbonyl, Cs_2CO_3 = xesi cacbonat, CO = cacbon monoxit, CuCl = đồng(I) clorua, CuCN = đồng(I) xyanua, CuI = đồng(I) iodua, DAST = (dietylamino)lưu huỳnh triflorua, DBU = 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en, DCM = diclometan, DEAD = dietyl azodicacboxylat, DIAD = diisopropyl azodicacboxylat, DMAP = 4-dimetylaminopyridin, DME = dimetoxyetan, DMEDA = N,N'-dimetyletylendiamin, DMF = N,N-dimetylformamit, DIPEA = N,N-diisopropyletylamin, dppf = 1,1 bis(diphenyl phosphino)feroxen, EDC.HCl = N-(3-dimetylaminopropyl)-N′-etylcarbodiimit hydroclorua, EI = va chạm điện tử, ESI = ion hóa tia điện, EtOAc = etyl axetat, EtOH = etanol, h = giờ, FA = axit formic, H_2O = nước, H_2SO_4 = axit sulfuric, HATU = 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium-3-oxit hexaflophosphat, HBTU = O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyl-uronium-hexaflo-phosphat, HCl = hydro clorua, HOBt = 1-hydroxy-1H-benzotriazol; HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao, iPrMgCl = isopropylmagie clorua, I_2 = iôt, IPA = 2-propanol, ISP = phun ion dương (chế độ), ISN = phun ion âm (chế độ), K_2CO_3 = kali cacbonat, $KHCO_3$ = kali bicacbonat, KI = kali iodua, KOH = kali hydroxit, K_3PO_4 = kali phosphat tribasic, $LiAlH_4$ hoặc LAH = lithi nhôm hydrua, LiHMDS = lithi bis(trimetylsilyl)amit, LiOH = lithi hydroxit, $MgSO_4$ = magie sulfat, min = phút, mL = mililit, MPLC = sắc ký lỏng áp suất trung bình, MS = phổ khối, MTBE =Metyl tert-butyl ete, nBuLi = n-butyllithi, $NaBH_3CN$ = natri xyanobohydrua, NaH = natri hydrua, $NaHCO_3$ = natri hydro cacbonat, $NaNO_2$ = natri

nitrit, $NaBH(OAc)_3$ = natri triaxetoxybohydrua, NaOH = natri hydroxit, Na_2CO_3 = natri cacbonat, Na_2SO_4 = natri sulfat, $Na_2S_2O_3$ = natri thiosulfat, NBS = N-bromosuxinimit, nBuLi = n-butyllithi, NEt_3 = trietylamin (TEA), NH_4Cl = amoni clorua, NMP = N-metyl-2-pyrolidon, OAc = Axetoxy, T_3P = propylphosphonic anhydrit, PE = ete dầu mỏ, PG = nhóm bảo vệ, Pd-C = paladi trên cacbon hoạt tính, $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$ = phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan, $Pd_2(dba)_3$ = tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), $Pd(OAc)_2$ = paladi(II) axetat, $Pd(OH)_2$ = paladi hydroxit, $Pd(PPh_3)_4$ = tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), PTSA = axit p-toluensulfonic, R = nhóm bất kỳ, RT = nhiệt độ trong phòng, SFC = sắc ký lỏng siêu tới hạn, S-PHOS = 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl, TBAI = tetra butyl amoni iôt, TEA = trietylamin, TFA = axit trifloaxetic, THF = tetrahydrofuran, TMEDA = N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin, $ZnCl_2$ = kẽm clorua, Hal = halogen.

Hợp chất có công thức I trong đó A, L, X, R^1, R^2, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này có thể được tổng hợp theo quy trình tương tự như các quy trình trong tài liệu chuyên ngành và/hoặc như được mô tả ở ví dụ trong sơ đồ 1a.



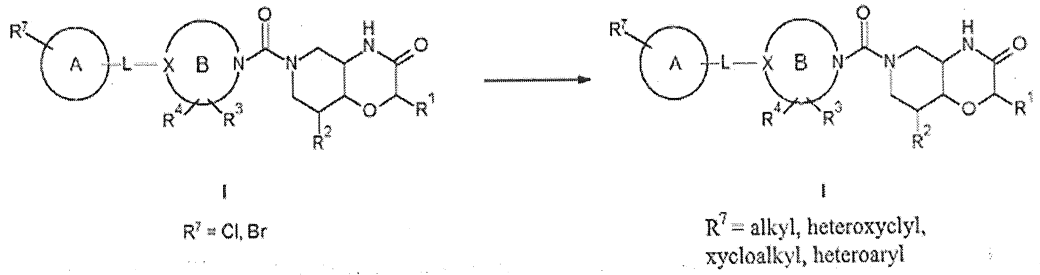
1 2 I

Sơ đồ 1a

Do đó, 4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on 1 được phản ứng với hợp chất trung gian 2 với sự có mặt chất tạo urê như bis(triclometyl) cacbonat sử dụng bazơ và dung môi thích hợp, ví dụ như natri bicacbonat trong DCM, để tạo ra hợp chất có công thức I (bước a). Chất tạo urê khác bao gồm nhưng không giới hạn ở phosgen, triclometyl cloroformat, (4-nitrophenyl)cacbonat, 1,1'-cacbonyldiimidazol hoặc 1,1′-cacbonyl-di-(1,2,4-triazol). Các phản ứng thuộc loại này và việc sử dụng các chất phản ứng được mô tả nhiều trong tài liệu (ví dụ G. Sartori et al., *Green Chemistry* 2000, *2*, 140). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết được rằng,

thứ tự bổ sung chất phản ứng có thể quan trọng với loại phản ứng này do khả năng phản ứng và độ ổn định của cacbamoyl clorua được tạo thành trung gian, cũng như để tránh tạo thành sản phẩm phụ urê đối xứng không mong muốn.

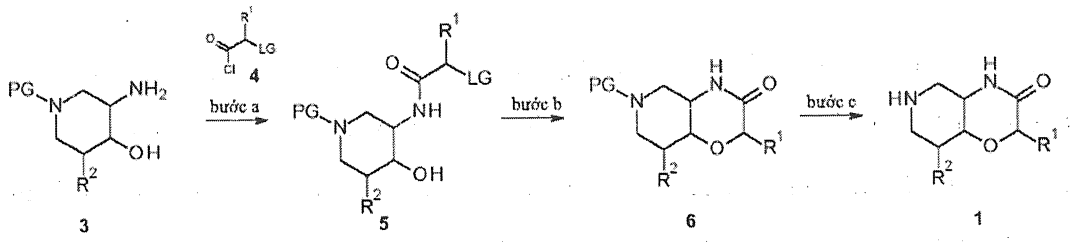
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1, R^2, R^3 và R^4 như được xác định trong bản mô tả này và trong đó R^7 là Cl hoặc Br, có thể được cải biến thêm theo quy trình chung được nêu trong sơ đồ 1b.



Sơ đồ 1b

Việc xử lý hợp chất có công thức I, chứa bromo- hoặc cloaryl làm gốc A trong điều kiện điển hình của phản ứng Suzuki–Miyaura, phản ứng Buchwald-Hartwig, hoặc các phản ứng liên kết chéo hữu cơ - kim loại C-C hoặc C-N khác đã biết trong lĩnh vực dẫn đến hợp chất được thế có công thức I trong đó brom đã được thay thế bằng gốc alkyl, heteroxyclyl, xycloalkyl hoặc heteroaryl. Quy trình này điển hình đòi hỏi đối tác phản ứng thích hợp như axit boronic, kali trifloborat, pinacol boronat, amin hoặc hợp chất hữu cơ - kẽm, chất xúc tác thích hợp, ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), PdCl2(DPPF)-CH2Cl2, Pd2(dba)3 + Xantphos, cataCXium A Pd G2, RuPhos Pd G2, bazơ hữu cơ hoặc vô cơ như natri cacbonat, TEA, TMEDA hoặc xesi cacbonat trong hệ dung môi như dioxan / nước, DMF hoặc toluen / nước. Phản ứng điển hình được thực hiện ở nhiệt độ cao nằm trong khoảng từ 100 đến 120°C trong môi trường trơ (argon).

Hợp chất trung gian 1 có thể được tổng hợp như được minh họa, ví dụ trong sơ đồ 2 và/hoặc tương tự như phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.



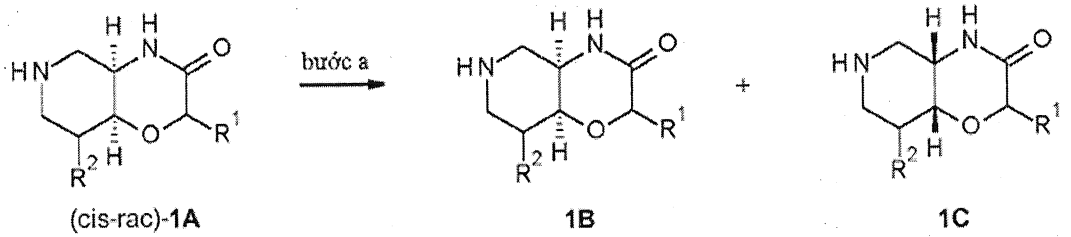
Sơ đồ 2

Do đó, dẫn xuất 3-aminopiperidin-4-ol 3 trong đó "PG" biểu thị nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm bảo vệ Cbz hoặc Boc, và R^2 như được xác định trong bản mô tả này có thể được axyl hóa, ví dụ bằng axyl clorua 4 trong đó R^1 như được xác định trong bản mô tả này và "LG" biểu thị nhóm rời chuyển thích hợp (ví dụ, Cl hoặc Br), sử dụng bazơ thích hợp như natri hoặc kali cacbonat, natri hydroxit hoặc natri axetat trong dung môi thích hợp như THF, nước, axeton hoặc hỗn hợp của chúng, để tạo ra hợp chất trung gian 5 (bước a). Hợp chất trung gian 4 có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành ở dạng triệt quang (R^1 = H) đối xứng (R^1 không phải H) hoặc dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (R^1 không phải là H).

Hợp chất trung gian 5 có thể được đóng vòng thành hợp chất trung gian 6 sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ bằng cách xử lý hợp chất trung gian 5 bằng natri hydrua trong THF hoặc kali tert-butoxit trong IPA và nước (bước b). Các phản ứng thuộc loại này được mô tả trong tài liệu (ví dụ Z. Rafinski et al., *J. Org. Chem.* 2015, *80*, 7468; S. Dugar et al., *Synthesis* 2015, *47*(5), 712; WO2005/066187).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ở hợp chất trung gian 6, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực (ví dụ, nhóm Boc sử dụng TFA trong DCM ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, nhóm Cbz sử dụng hydro với sự có mặt chất xúc tác thích hợp như Pd hoặc $Pd(OH)_2$ trên than trong dung môi thích hợp như MeOH, EtOH, EtOAc hoặc hỗn hợp của chúng và như được mô tả trong, ví dụ "Protective Groups in Organic Chemistry" bởi T.W. Greene và P.G.M. Wuts, 4th Ed., 2006, Wiley N.Y.), tạo ra hợp chất trung gian 1 (bước c).

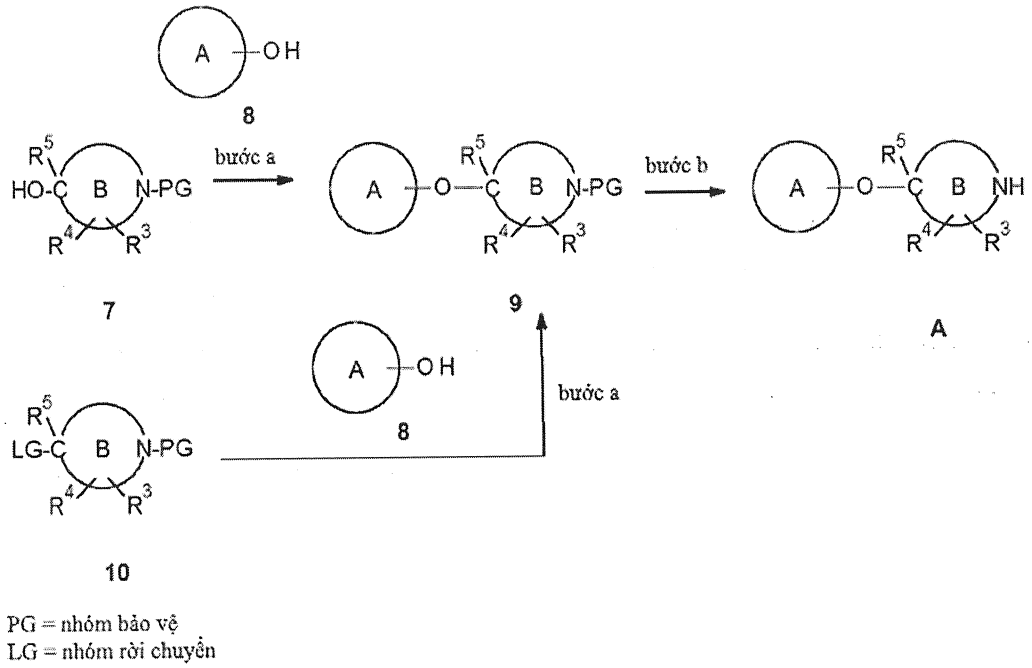
Hợp chất trung gian 1 có thể thu được dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh tương ứng, hoặc ở dạng chất đồng phân lập thể riêng biệt tùy thuộc vào việc liệu hỗn hợp triệt quang hoặc dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh của các dẫn xuất cis- hoặc trans-3-aminopiperidin-4-ol 3 và clorua axit 4 (khi R^1 không phải là H) được dùng trong quy trình tổng hợp chúng. Trong trường hợp sự triệt quang hóa xuất hiện ở tâm lập thể mang R^1 trong quá trình chuyển đổi từ 3 thành 5 (bước a) và/hoặc từ 5 thành 6 (bước b), chất đồng phân không đối quang thu được có thể được tách bằng phương pháp sắc ký (ví dụ HPLC, HPLC không đối xứng) hoặc phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực. Hợp chất trung gian 3 có bán trên thị trường và quá trình tổng hợp chúng cũng được mô tả trong tài liệu (ví dụ WO2005/066187; WO2011/0059118; WO2016/185279). Hợp chất trung gian cấu hình cis tinh khiết về mặt quang học 1B và 1C có thể thu được, ví dụ theo sơ đồ 3 bằng quá trình tách không đối xứng rac-(4aR,8aS)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on (1A) có bán trên thị trường (tùy ý ở dạng muối, ví dụ như muối hydroclorua) sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng cách kết tinh muối đồng phân không đối quang hoặc bằng phương pháp sắc ký không đối xứng (bước a).



(cis-rac)-**1A** **1B** **1C**

Sơ đồ 3

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian thuộc loại A. Hợp chất trung gian thuộc loại A trong đó A, B, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này và R^5 là hydro, C_{1-6}-alkyl hoặc halo-C_{1-6}-alkyl, có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 4.



Sơ đồ 4

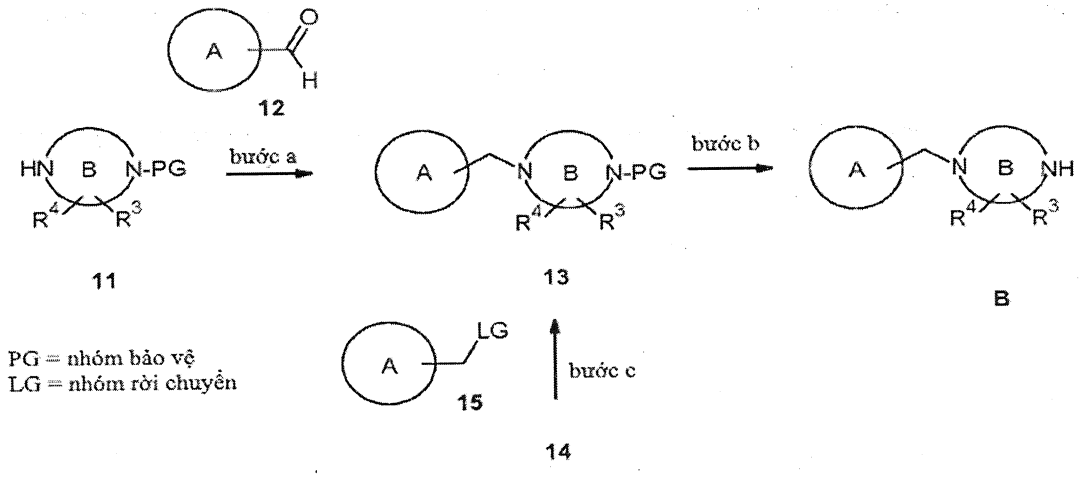
Hợp chất vòng spiro 7 trong đó PG biểu thị nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm bảo vệ Boc, Cbz hoặc Bn (có bán trên thị trường hoặc được điều chế như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ trong *Eur. J. Org. Chem.* 2017, *36*, 5316; *Topics in Het. Chem.* 2014, *35*, 189; *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2014, *3*(12), 536; *Chem. Rev.* 2014, *114*(16), 8257-8322) có thể được cho tiến hành phản ứng Mitsunobu với dẫn xuất rượu 8 sử dụng phosphin thích hợp như triphenylphosphin và dialkyl azodicacboxylat như DEAD hoặc DIAD trong dung môi thích hợp như THF để tạo ra hợp chất trung gian 9 (bước a). Phản ứng Mitsunobu thuộc loại đó được mô tả rộng rãi trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ, *Org. Chem. Front.* 2015, *2*, 739; *Chem. Rev.* 2009, *109* (6), 2551).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 9, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, nhóm Boc sử dụng TFA trong DCM hoặc 4M HCl trong dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, nhóm Bn hoặc Cbz sử dụng hydrogen với sự có mặt chất xúc tác thích hợp như Pd hoặc $Pd(OH)_2$ trên than trong dung môi thích hợp như MeOH, EtOH, EtOAc hoặc hỗn hợp của chúng và như được mô tả, ví dụ trong "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene

và P.G.M. Wuts, 4th Ed., 2006, Wiley N.Y.), tạo ra hợp chất trung gian A (bước b).

Hợp chất trung gian 9 theo cách khác có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa hợp chất 8 bằng dẫn xuất vòng spiro 10 (có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực) trong đó LG biểu thị nhóm rời chuyển thích hợp như clo, brom, iôt, OSO_2alkyl (ví dụ, mesylat (metansulfonat), OSO_2floalkyl (ví dụ, triflat (triflometansulfonat) hoặc OSO_2aryl (ví dụ, tosylat (p-toluensulfonat) sử dụng bazơ thích hợp và dung môi thích hợp (ví dụ, natri hydrua trong DMF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi (bước c).

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian loại B. Hợp chất trung gian loại B trong đó A, B, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 5.



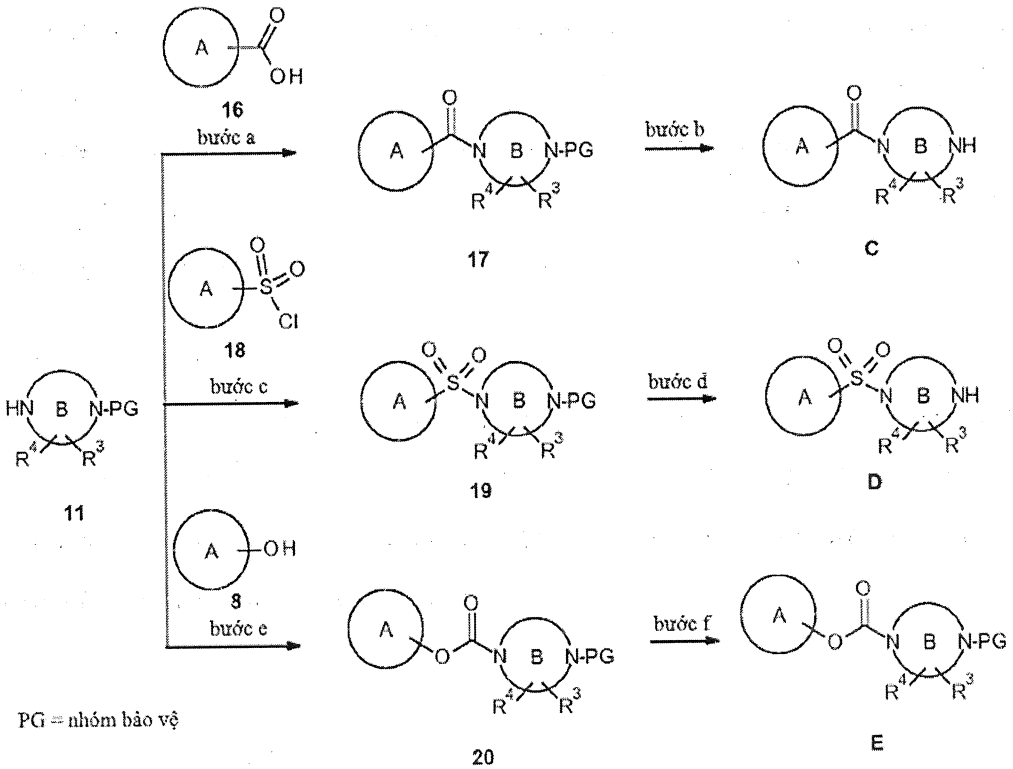
Sơ đồ 5

Hợp chất thuộc loại 11 có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và trong đó PG biểu thị nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ như nhóm bảo vệ Boc, Cbz hoặc Bn, có thể được cho tiến hành phản ứng amin hóa khử với aldehyt thuộc loại 12 sử dụng chất khử và dung môi thích hợp như $NaBH_3CN$ trong MeOH, AcOH hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc $NaBH(OAc)_3$ trong DCE, DCM hoặc THF để tạo ra hợp chất trung gian 13 (bước a).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 13, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian B (bước b).

Hợp chất trung gian 13 theo cách khác có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa hợp chất 11 bằng hợp chất 15 (có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực) trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp như clo, brom, iôt, OSO_2alkyl (tức là metansulfonat), OSO_2floalkyl (tức là triflometansulfonat) hoặc OSO_2aryl (tức là p-toluensulfonat sử dụng bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp (tức là NEt_3 hoặc DIPEA trong ACN) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi (bước c). Phản ứng thuộc loại đó đã biết trong lĩnh vực và được mô tả rộng rãi trong tài liệu chuyên ngành (tức là ARKIVOC 2005 (vi) 287-292).

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian thuộc loại C, D hoặc E. Hợp chất trung gian thuộc loại C, D hoặc E trong đó A, B, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này, có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 6.



Sơ đồ 6

Hợp chất thuộc loại 11 có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và trong đó PG biểu thị nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ như nhóm bảo vệ Boc, Cbz hoặc Bn, có thể được axyl hóa bằng axit cacboxylic 16 để tạo ra hợp chất trung gian 17 (bước a). Các phản ứng ghép amit thuộc loại này được mô tả rộng rãi trong tài liệu chuyên ngành và có thể được hoàn thành bằng cách sử dụng chất phản ứng liên hợp như CDI, DCC, HATU, HBTU, HOBT, TBTU, T3P hoặc chất phản ứng Mukaiyama (tức là *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1979, *18*, 707) trong dung môi thích hợp như DMF, DMA, DCM hoặc dioxan, tùy ý với sự có mặt bazơ, ví dụ, NEt_3, DIPEA (bazơ Huenig) hoặc DMAP.

Theo cách khác, axit cacboxylic 16 có thể được chuyển đổi thành clorua axit của chúng bằng cách xử lý bằng, ví dụ, thionyl clorua hoặc oxalyl clorua, nguyên chất hoặc tùy ý trong dung môi như DCM. Phản ứng của clorua axit với hợp chất trung gian 11 trong dung môi thích hợp như DCM hoặc DMF và bazơ, ví dụ, NEt3, bazơ Huenig, pyridin, DMAP hoặc lithi bis(trimetylsilyl)amit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, tạo ra hợp chất trung gian 17 (bước a).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 17, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian C (bước b).

Hợp chất thuộc loại 11 có thể được sulphonyl hóa, ví dụ bằng cách xử lý bằng sulfonyl clorua 18 (có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực hoặc được mô tả trong tài liệu chuyên ngành) sử dụng bazơ và dung môi thích hợp như NEt3 hoặc pyridin trong DCM để tạo ra hợp chất trung gian 19 (bước c).

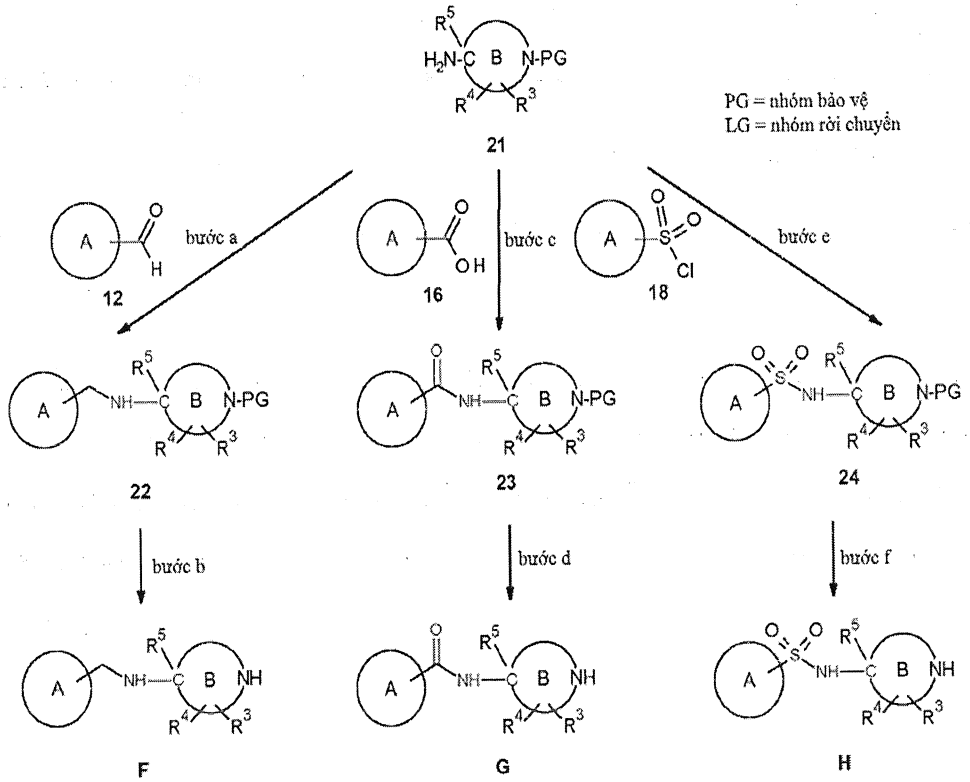
Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 19, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian D (bước d).

Hợp chất thuộc loại 11 có thể được chuyển đổi thành cacbamat tương ứng 20 ví dụ trước tiên bằng cách cho 11 phản ứng với chất phản ứng hoạt hóa và cacbonyl hóa

như bis(triclometyl) cacbonat sử dụng bazơ và dung môi thích hợp, ví dụ như natri bicacbonat trong DCM, tiếp theo bằng phản ứng của cacbamoylclorua vừa được tạo ra với rượu thuộc loại 8 với sự có mặt bazơ thích hợp như pyridin hoặc NEt3, tùy ý ở nhiệt độ cao (bước e). Chất phản ứng kích hoạt khác bao gồm nhưng không giới hạn ở phosgen, triclometyl cloroformat, (4-nitrophenyl)cacbonat hoặc 1,1'-cacbonyldiimidazol. Quá trình tổng hợp cacbamat là đã biết trong lĩnh vực và được mô tả rộng rãi trong tài liệu chuyên ngành (ví dụ, *J. Med. Chem.* 2015, 58(7), 2895).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 20, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian E (bước f).

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian thuộc loại F, G, và H. Hợp chất trung gian thuộc loại F, G, và H trong đó A, B, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này và R^5 là hydro; C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 7.



Sơ đồ 7

Hợp chất trung gian 21, có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành, có thể được chuyển đổi thành hợp chất trung gian 22 ví dụ bằng phản ứng amin hóa khử sử dụng aldehyt 12 và áp dụng điều kiện được mô tả trong sơ đồ 5, bước a (bước a).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 22, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian F (bước b).

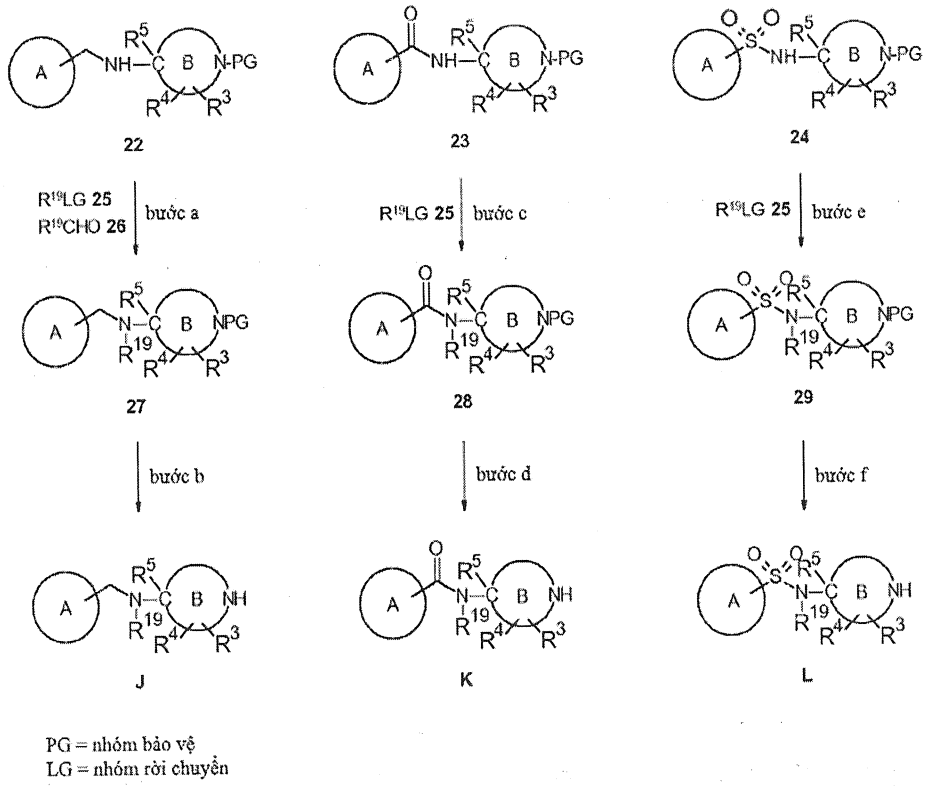
Hợp chất trung gian 21 có thể được phản ứng với axit cacboxylic 16 sử dụng, ví dụ điều kiện được mô tả trong sơ đồ 6, bước a, để tạo ra hợp chất trung gian 23 (bước c).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 23, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian G (bước d).

Hợp chất trung gian 21 có thể được sulphonyl hóa, ví dụ bằng cách xử lý bằng sulfonyl clorua 18 (có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực hoặc được mô tả trong tài liệu chuyên ngành) sử dụng, ví dụ điều kiện phản ứng được mô tả trong sơ đồ 6, bước c, để tạo ra hợp chất trung gian 24 (bước e).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 24, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian H (bước f).

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian thuộc loại J, K, và L. Hợp chất trung gian thuộc loại J, K, và L trong đó A, B, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này, R^5 là hydro, C_{1-6}-alkyl hoặc halo-C_{1-6}-alkyl, và R^{19} là hydro hoặc C_{1-6}-alkyl có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 8.



Sơ đồ 8

Hợp chất trung gian 22 có thể được chuyển đổi thành hợp chất trung gian 27, ví dụ bằng phản ứng amin hóa khử sử dụng aldehyt 26 và áp dụng điều kiện được mô tả trong sơ đồ 5, bước a (bước a).

Theo cách khác, hợp chất trung gian 22 có thể được alkyl hóa bằng hợp chất 25 thuộc loại $R^{20}LG$ trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp như clo, brom, iôt, metansulfonat, triflometansulfonat hoặc p-toluensulfonat sử dụng, ví dụ điều kiện được mô tả trong sơ đồ 4, bước c, để tạo ra hợp chất trung gian 27 (bước a).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 27, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian J (bước b).

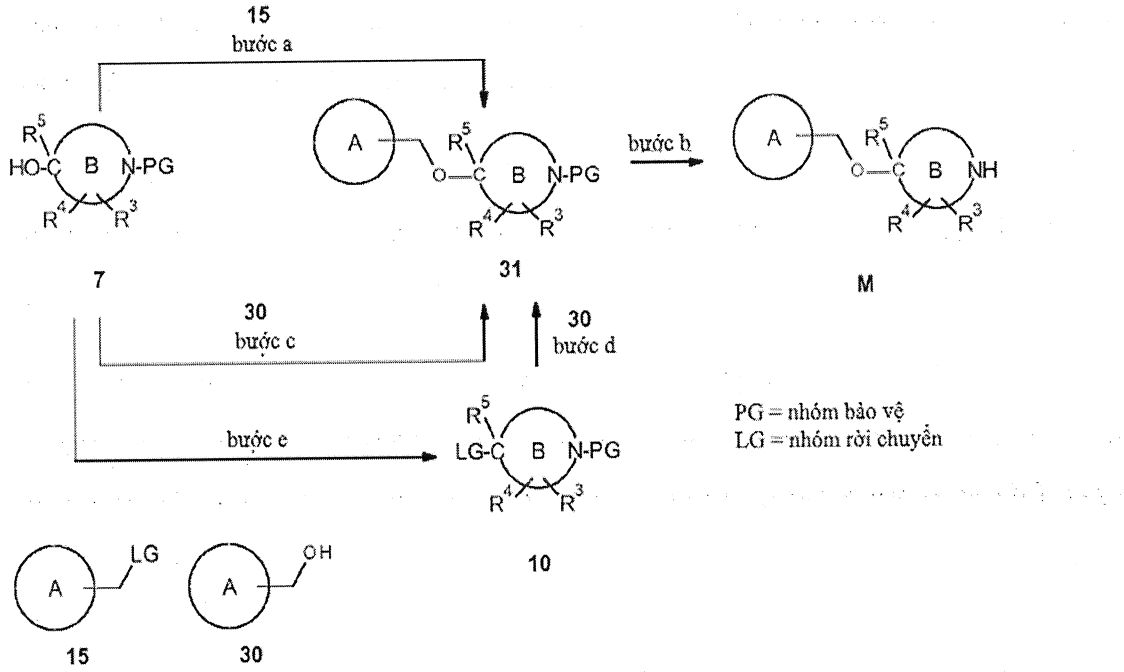
Hợp chất trung gian 22 có thể được alkyl hóa bằng hợp chất 25 thuộc loại $R^{20}LG$ trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp như clo, brom, iôt, metansulfonat, triflometansulfonat hoặc p-toluensulfonat sử dụng, ví dụ điều kiện được mô tả trong sơ đồ 4, bước c, để tạo ra hợp chất trung gian 28 (bước c).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 28, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian K (bước d).

Hợp chất trung gian 24 có thể được alkyl hóa bằng hợp chất 25 thuộc loại $R^{20}LG$ trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp như clo, brom, iôt, metansulfonat, triflometansulfonat hoặc p-toluensulfonat sử dụng, ví dụ điều kiện được mô tả trong sơ đồ 4, bước c, để tạo ra hợp chất trung gian 29 (bước e).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 29, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian L (bước d).

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian thuộc loại M. Hợp chất trung gian thuộc loại M trong đó A, B, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này và R^5 là hydro; C_{1-6}-alkyl hoặc halo-C_{1-6}-alkyl có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chungs được nêu trong sơ đồ 9.



Sơ đồ 9

Hợp chất vòng spiro 7 trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp có thể được alkyl

hóa bằng hợp chất 15 trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp như clo, brom, iôt, metansulfonat, triflometansulfonat hoặc p-toluensulfonat (được điều chế bằng phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ từ hợp chất 30) sử dụng, ví dụ điều kiện được mô tả trong sơ đồ 4, bước c, để tạo ra hợp chất trung gian 31 (bước a).

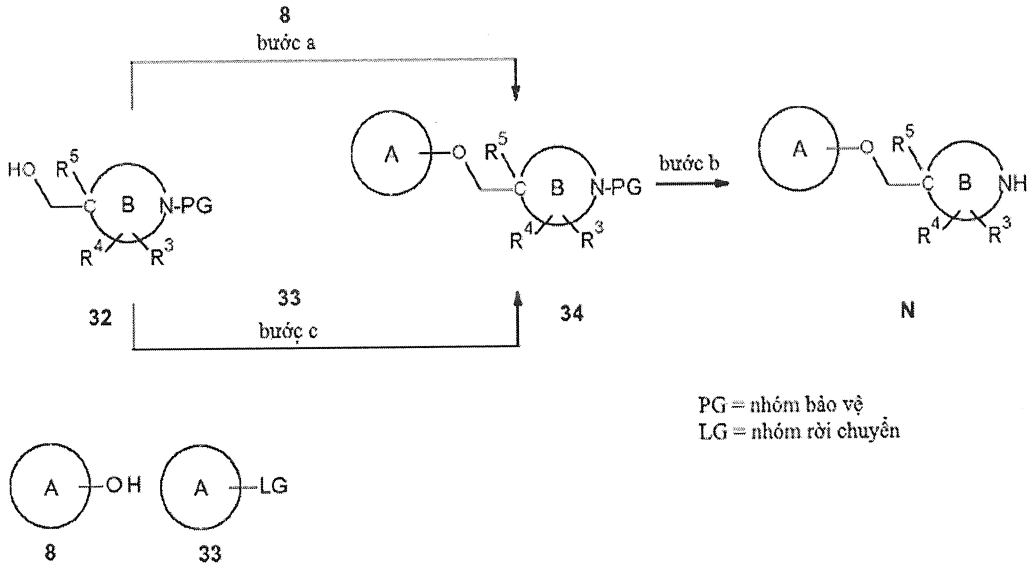
Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 31, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian M (bước b).

Theo cách khác, hợp chất trung gian 31 có thể được điều chế từ hợp chất trung gian 7 và hợp chất 30 thông qua phản ứng Mitsunobu, ví dụ áp dụng điều kiện được mô tả trong sơ đồ 4, bước a (bước c).

Ngoài ra, hợp chất trung gian 31 có thể cũng được điều chế bằng cách alkyl hóa hợp chất 7 bằng hợp chất 10 và ví dụ, sử dụng điều kiện được mô tả trong sơ đồ 4, bước c (bước d).

Hợp chất trung gian 10 tới nó có thể được tổng hợp từ hợp chất 7 chuyển đổi nhóm chức hydroxy thành nhóm rời chuyển thích hợp như alkyl halogenua (tức là brom thông qua việc sử dụng PBr_3, clo thông qua việc sử dụng $SOCl_2$) hoặc alkyl- hoặc aryl-sulfonat như metansulfonat(sử dụng mesyl clorua) hoặc p-toluensulfonat (sử dụng tosyl clorua). Phản ứng thuộc loại đó được mô tả rộng rãi trong tài liệu chuyên ngành và đã được biết rõ trong lĩnh vực.

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian thuộc loại N. Hợp chất trung gian thuộc loại N trong đó A, B, R^3, R^4 và R^5 như được mô tả trong bản mô tả này, có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 10.



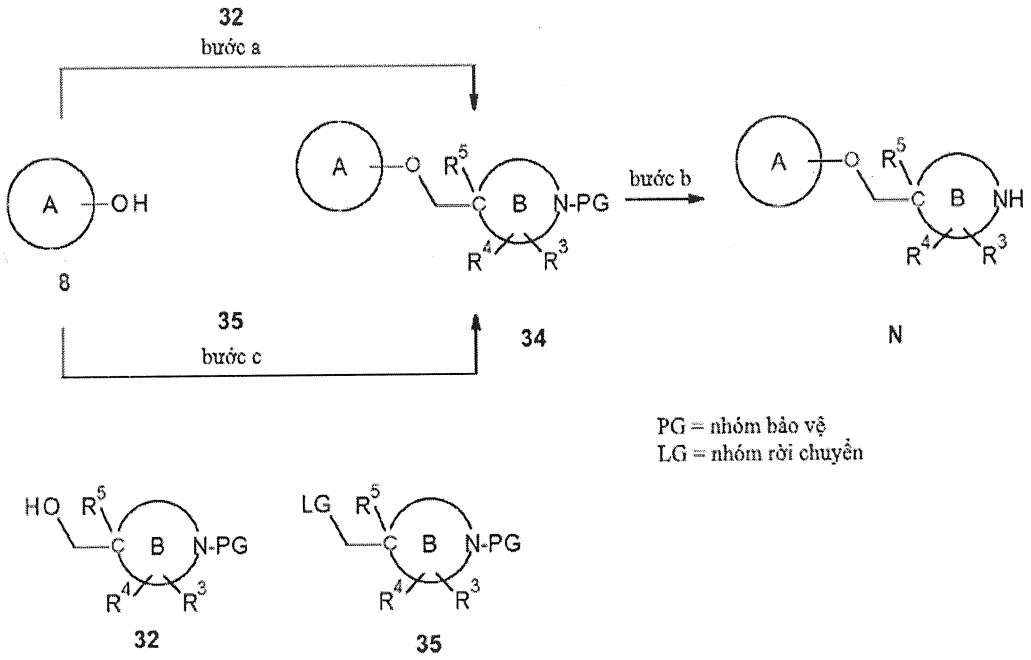
Sơ đồ 10

Hợp chất thuộc loại 32, có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, có thể được cho tiến hành phản ứng Mitsunobu với hợp chất 8, ví dụ áp dụng điều kiện được mô tả trong sơ đồ 4, bước a, để tạo ra hợp chất trung gian 34 (bước a).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 34, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian N (bước b).

Theo cách khác, hợp chất trung gian 34 có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa hợp chất 32 bằng hợp chất 33 trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp áp dụng điều kiện được nêu, ví dụ trong sở đồ 4, bước c (bước c).

Hợp chất trung gian N theo cách khác có thể được điều chế như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 11.



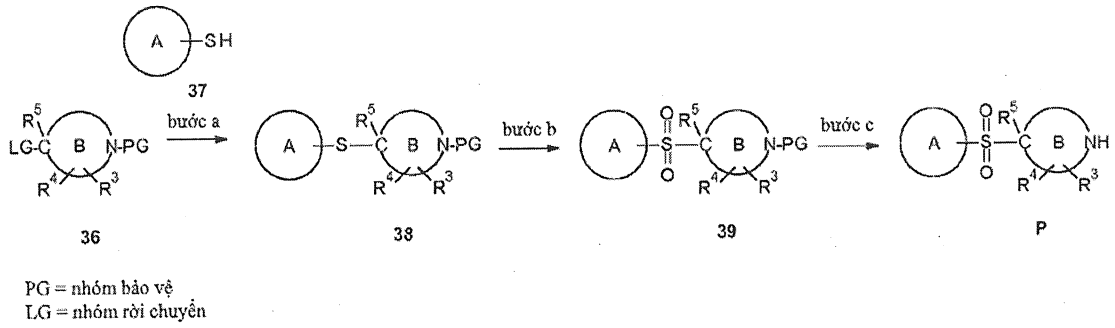
Sơ đồ 11

Hợp chất 8 có thể được cho tiến hành phản ứng Mitsunobu với hợp chất 32 sử dụng điều kiện được mô tả trong sơ đồ 4, bước a, để tạo ra hợp chất trung gian 34 (bước a).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 34, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực và ví dụ, được mô tả trong sơ đồ 4, bước b, tạo ra hợp chất trung gian N (bước b).

Theo cách khác, hợp chất 8 có thể được alkyl hóa bằng hợp chất 35 trong đó LG biểu thị nhóm rời chuyển thích hợp như clo, brom, iôt, metansulfonat, triflometansulfonat hoặc p-toluensulfonat, ví dụ sử dụng điều kiện được mô tả trong sơ đồ 4, bước c, để tạo ra hợp chất trung gian 34 (bước c).

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian của loại P. Hợp chất trung gian của loại P trong đó A, B, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này và R^5 là hydro, C_{1-6}-alkyl hoặc halo-C_{1-6}-alkyl, có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 12.



Sơ đồ 12

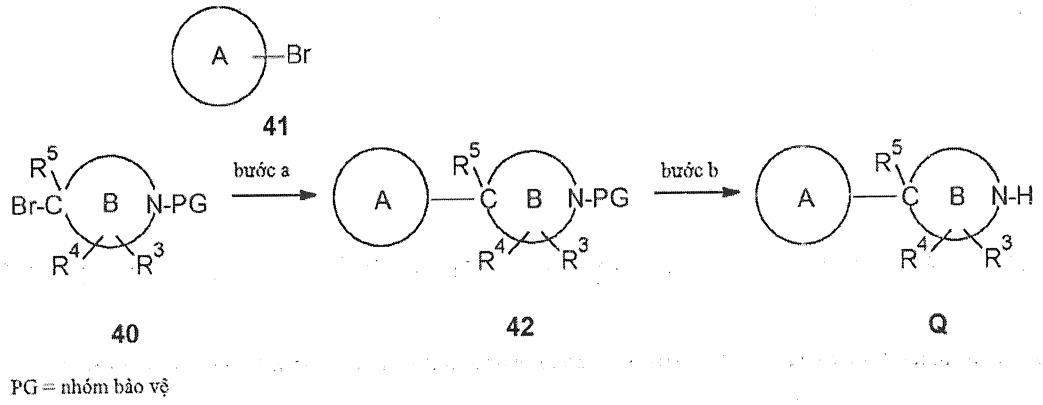
Hợp chất vòng spiro 38 trong đó PG biểu thị nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm bảo vệ Boc, Cbz hoặc Bn (có bán trên thị trường hoặc được điều chế như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ, trong *Eur. J. Org. Chem.* 2017, *36*, 5316; *Topics in Het. Chem.* 2014, *35*, 189; *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2014, *3*(12), 536; *Chem. Rev.* 2014, *114*(16), 8257-8322) có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa thiol 37 bằng dẫn xuất vòng spiro 36 (có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực) trong đó LG biểu thị nhóm rời chuyển thích hợp như clo, brom, iôt, OSO_2alkyl (tức là mesylat (metansulfonat), OSO_2floalkyl (tức là triflat (triflometansulfonat) hoặc OSO_2aryl (tức là tosylat (p-toluensulfonat) sử dụng bazơ thích hợp và dung môi thích hợp (tức là K_2CO_3 trong DMF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi (bước a).

Hợp chất trung gian 38 có thể được oxy hóa thành hợp chất trung gian 39, sử dụng chất phản ứng oxy hóa thích hợp, như mCPBA, trong dung môi thích hợp (tức là trong DCM) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi (bước b).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 39, áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, nhóm Boc sử dụng TFA trong DCM hoặc 4M HCl trong dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, nhóm Bn hoặc Cbz sử dụng hydrogen với sự có mặt chất xúc tác thích hợp như Pd hoặc $Pd(OH)_2$ trên than trong dung môi thích hợp như MeOH, EtOH, EtOAc hoặc hỗn hợp của chúng và như được mô tả, ví dụ trong "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene

và P.G.M. Wuts, 4th Ed., 2006, Wiley N.Y.), tạo ra hợp chất trung gian P (bước c).

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian thuộc loại Q. Hợp chất trung gian thuộc loại Q trong đó A, B, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này và R^5 là hydro, C_{1-6}-alkyl hoặc halo-C_{1-6}-alkyl, có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 13.



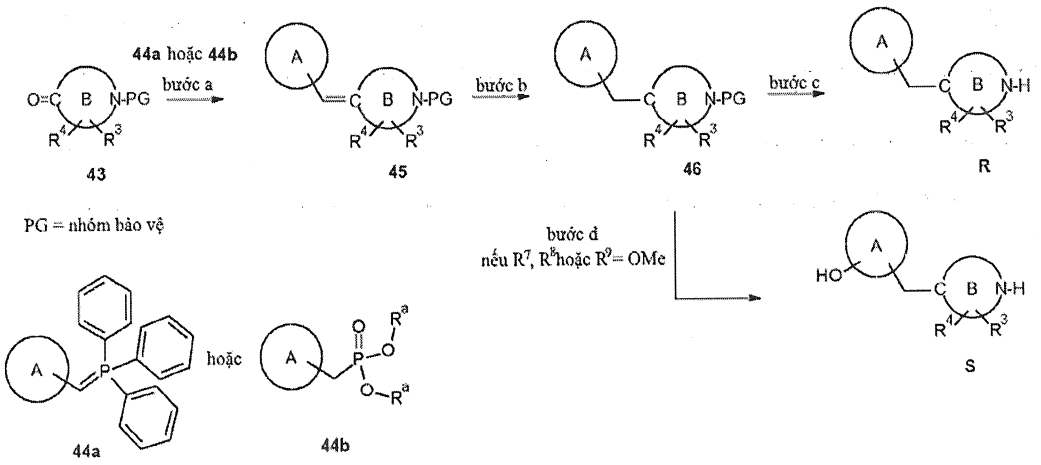
Sơ đồ 13

Theo cách khác, hợp chất 40, được chức năng hóa bằng bromua, có thể được cho tiến hành ghép kết hợp chéo ái điện tử với aryl- hoặc heteroarylbromua 41 dưới sự chiếu xạ bằng đèn ánh áng xanh 420 nm sử dụng chất quang xúc tác thích hợp như [Ir{dF(CF_3)ppy}2(dtbpy)]PF_6 ([4,4′-bis(1,1-dimetyletyl)-2,2′-bipyridin-N1,N1′]bis[3,5-diflo-2-[5-(triflometyl)-2-pyridinyl-N]phenyl-C]Iridium(III) hexaflophosphat), chất xúc tác niken như $NiCl_2$ glyme (diclo(dimetoxyetan)niken), 4,4′-di-tert-butyl-2,2′-dipyridyl và tris(trimetylsilyl)silan, với sự có mặt bazơ thích hợp như natri cacbonat khan trong dung môi như DME. Phản ứng thuộc loại này được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ, *J. Am. Chem. Soc.* 2016, *138*, 8084. (bước a).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 42 áp dụng phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực và như được mô tả, ví dụ trong sơ đồ 12, bước c, tạo ra hợp chất trung gian Q (bước b).

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian thuộc loại R và S. Hợp chất trung gian thuộc loại R và S trong đó A, B, R^3 và R^4 như được mô tả

trong bản mô tả này và R^5 là hydro, có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 14.



Sơ đồ 14

Xeton 43, có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ như phản ứng Wittig với alkyliden triphenylphosphoran thuộc loại 44a trong dung môi thích hợp, như là, ví dụ THF, Metyl-THF hoặc DMSO để tạo ra hợp chất trung gian 45 (bước a). Phosphoran 44a có thể được tạo thành bằng cách xử lý các muối phosphoni tương ứng với bazơ thích hợp như BuLi, NaH hoặc KOtBu trong dung môi thích hợp như THF, dioxan hoặc Metyl-THF và có thể được phân lập hoặc sử dụng tại chỗ. Các muối phosphoni lần lượt có sẵn từ alkylhalogenua được thế aryl/heteroaryl/dị vòng (với halogenua là Cl, Br và iốt) và triphenylphosphin trong dung môi thích hợp như toluen. Việc gia nhiệt có thể được áp dụng để tăng tốc phản ứng hoặc thúc đẩy phản ứng hoàn thành (ví dụ, H. J. Cristau, F. Plénat in PATAI'S Chemistry of Functional Groups, Editor(s): Frank R. Hartley, 07th August 2006, Series Editor(s): Prof. Saul Patai).

Theo cách khác, hợp chất trung gian 45 có thể thu được sử dụng phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) sử dụng xeton 43 và phosphonat 44b, trong đó R^a là alkyl, ví dụ metyl hoặc etyl. Phosphonat 44b được kim loại hóa α tại chỗ sử dụng bazơ và dung môi thích hợp như NaH, nBuLi hoặc KOtBu trong THF (bước a). Các photphonat 44b được điều chế dễ dàng bằng cách sử dụng, ví dụ như phản ứng Arbuzov bằng cách alkyl

hóa halogenua aryl/heteroaryl/dị vòng (với halogenua là Cl, Br và iốt) với trialkyl phosphit có bán trên thị trường (ví dụ, *Chem. Rev.* 1984, *84*, 577).

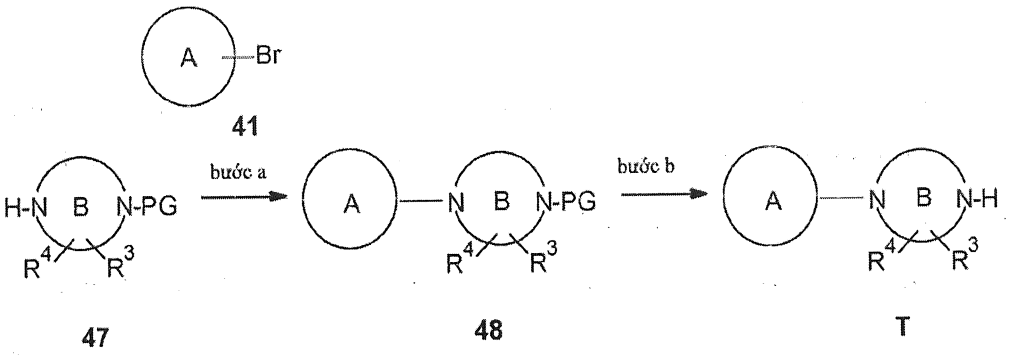
Phản ứng olenfin hóa của tất cả các loại đều được mô tả chung trong tài liệu (ví dụ *Current Org. Chem.* 2015, *19*(9), page 744; *Chem. Rev.* 1989, *89*(4), 863; *Org. React.* 1977, *25*, 73; *Liebigs Ann./Recueil* 1997, 1283; *Acc. Chem. Res.* 1983, *16*, 411).

Khử liên kết đôi trong hợp chất trung gian 45 bằng cách sử dụng, ví dụ hydro với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như paladi trên than trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi như EtOAc, MeOH hoặc AcOH tạo ra các hợp chất 46 (bước b).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 45 áp dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực (ví dụ, nhóm Boc sử dụng TFA trong DCM hoặc 4M HCl trong dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, nhóm Cbz sử dụng hydro với sự có mặt chất xúc tác thích hợp như Pd hoặc $Pd(OH)_2$ trên than trong dung môi thích hợp như MeOH, EtOH, EtOAc hoặc hỗn hợp của chúng và như được mô tả trong, ví dụ "Protective Groups in Organic Chemistry" bởi T.W. Greene và P.G.M. Wuts, 4th Ed., 2006, Wiley N.Y.), tạo ra hợp chất trung gian R (bước c).

Nếu metoxy ở trong số các phần tử thế của A (R^7, R^8 hoặc R^9), phản ứng khử metyl hóa dẫn đến hợp chất trung gian được thế hydroxy S. Quá trình này đòi hỏi chất phản ứng như BBr3 trong dung môi thích hợp như DCM, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi. Nhóm bảo vệ Boc cũng sẽ được tách trong điều kiện phản ứng, trực tiếp dẫn đến hợp chất trung gian S (bước d).

Theo một số phương án, hợp chất trung gian 2 là hợp chất trung gian thuộc loại T. Hợp chất trung gian thuộc loại T trong đó A, B, R^3 và R^4 như được mô tả trong bản mô tả này và X là nitơ, có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và như được minh họa bằng quy trình tổng hợp chung được nêu trong sơ đồ 15.



PG = nhóm bảo vệ

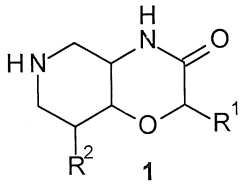
Sơ đồ 15

Việc sử lý amin 47 bằng bromo-aryl hoặc bromo-heteroaryl 41 trong điều kiện điển hình của phản ứng Buchwald-Hartwig, hoặc các phản ứng kết hợp chéo hữu cơ - kim loại C-N khác đã biết trong lĩnh vực, dẫn đến hợp chất trung gian 48. Phản ứng này điển hình đòi hỏi hệ xúc tác thích hợp, ví dụ, $PdCl_2(DPPF)-CH_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$ + Xantphos, cataCXium A Pd G2, RuPhos Pd G2, bazơ hữu cơ hoặc vô cơ như xesi cacbonat hoặc natri tert-butoxit trong dung môi như dioxan hoặc toluen. Phản ứng điển hình được thực hiện ở nhiệt độ cao nằm trong khoảng từ 70 đến 120°C trong môi trường trơ (bước a).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất trung gian 48 áp dụng phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực và như được mô tả, ví dụ trong sơ đồ 12, bước c, tạo ra hợp chất trung gian T (bước b).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất hợp chất urê có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này, và muối dược dụng của nó, bao gồm các bước:

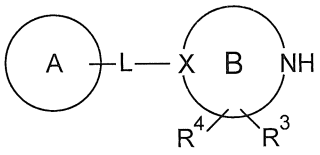
(c) cho amin thứ nhất có công thức 1, trong đó R^1 và R^2 như được mô tả trong bản mô tả này, tốt hơn trong đó R^1 và R^2 là hydro,



1

phản ứng với amin thứ hai có công thức 2, trong đó A, B, L, X, R^3 và

R^4 như được mô tả trong bản mô tả này



2

với sự có mặt của bazơ và chất tạo urê, để tạo ra hợp chất có công thức (I) nêu trên; và tùy ý

(d) chuyển dạng hợp chất có công thức (I) nêu trên thành muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình, trong đó bazơ này là natri bicacbonat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình, trong đó chất tạo urê này được chọn từ bis(triclometyl) cacbonat, phosgen, triclometyl cloformat, (4-nitrophenyl)cacbonat và 1,1'-cacbonyldiimidazol, tốt hơn là trong đó chất tạo urê này là bis(triclometyl) cacbonat.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, khi được sản xuất theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình được mô tả trong bản mô tả này.

Hoạt tính ức chế MAGL

Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế MAGL. Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để ức chế MAGL ở động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong phương pháp ức chế MAGL ở động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này trong bào chế thuốc để ức chế MAGL ở động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế MAGL ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm việc cho động vật có vú dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Hợp chất được xác định đặc tính đối với hoạt tính ức chế MAGL bằng cách xác định hoạt tính enzym của MAGL bằng cách thủy phân sau đó 4-nitrophenylaxetat thu được 4-nitrophenol, mà hấp thụ ở 405-412 nm (G.G. Muccioli, G. Labar, D.M. Lambert, *Chem. Bio. Chem.* 2008, *9*, 2704-2710). Thử nghiệm này sau đây được gọi tắt là "thử nghiệm 4-NPA".

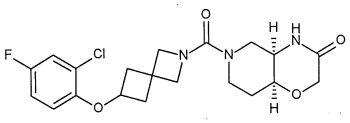
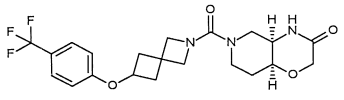
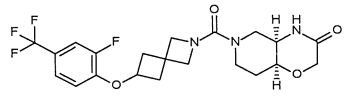
The thử nghiệm 4-NPA được thực hiện trong đĩa thử nghiệm 384 giếng (màu đen với đáy trong, bề mặt không liên kết được xử lý, Corning Ref. 3655) ở tổng thể tích là 40 µL. Thực hiện pha loãng hợp chất trong 100% DMSO (VWR Chemicals 23500.297) trong đĩa polypropylen trong các bước pha loãng 3 lần để tạo ra khoảng nồng độ cuối cùng trong thử nghiệm từ 25 µM đến 1,7 nM. 1 µL dung dịch pha loãng hợp chất (100% DMSO) được bổ sung vào 19 µL MAGL (kiểu hoang dã tái tổ hợp) trong dung dịch đệm thử nghiệm (50 mM TRIS (GIBCO, 15567-027), 1 mM EDTA (Fluka, 03690-100ml)). Lắc đĩa trong 1 phút ở tốc độ 2000 vòng/phút (Variomag Teleshake) rồi sau đó ủ trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Để bắt đầu phản ứng, 20 µL 4-nitrophenlyaxetat (Sigma N-8130) trong dung dịch đệm thử nghiệm với 6% EtOH được bổ sung. Nồng độ cuối cùng trong thử nghiệm là 1 nM MAGL và 300 µM 4-nitrophenylaxetat. Sau khi lắc (1 phút, 2000 vòng/phút) và ủ 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, sự hấp thụ ở 405 nm được đo cho lần thứ nhất (Molecular Devices, SpectraMax Paradigm). Sau đó thực hiện đo lần thứ hai sau khi ủ trong 80 phút ở nhiệt độ trong phòng. Từ hai lần đo này, tính toán được đường dốc bằng cách lấy lần đo thứ nhất trừ đi lần đo thứ hai.

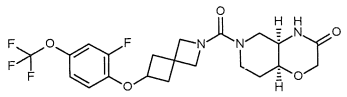
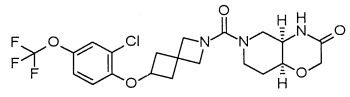
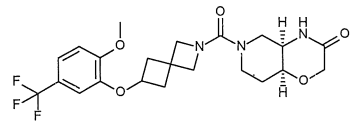
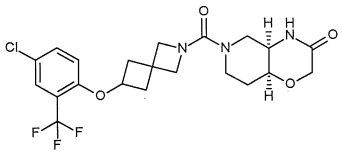
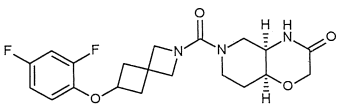
Ngoài ra, hợp chất được xác định đặc tính đối với hoạt tính ức chế MAGL bằng cách xác định hoạt tính enzym bằng cách cho thủy phân chất nền tự nhiên 2-arachidonoylglyxerol thu được axit arachidonic, mà có thể thực hiện đo khối phổ sau đó. Thử nghiệm này sau đây được gọi tắt là "thử nghiệm 2-AG".

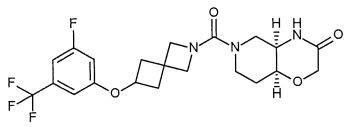
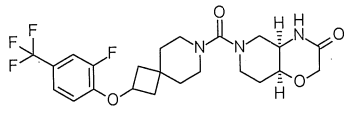
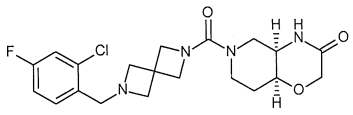
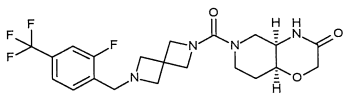
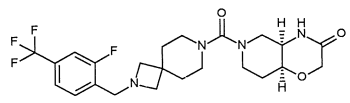
Thử nghiệm 2-AG được thực hiện trong đĩa thử nghiệm 384 giếng (PP, Greiner Cat# 784201) ở tổng thể tích là 20 µL. Thực hiện pha loãng hợp chất trong 100% DMSO (VWR Chemicals 23500.297) trong đĩa polypropylen trong các bước pha loãng 3 lần để tạo ra khoảng nồng độ cuối cùng trong thử nghiệm từ 12,5 µM đến 0,8 pM. 0,25µL dung dịch pha loãng hợp chất (100% DMSO) được bổ sung vào 9 µL MAGL trong dung dịch đệm thử nghiệm (50 mM TRIS (GIBCO, 15567-027), 1 mM EDTA (Fluka, 03690-100ml), 0,01% (thể tích/thể tích) Tween. Sau khi lắc, ủ đĩa trong 15 phút ở nhiệt độ

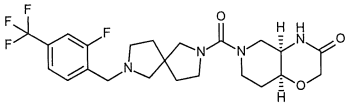
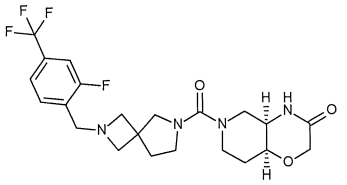
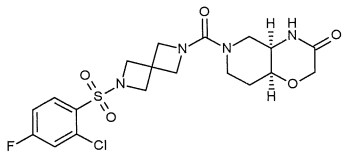
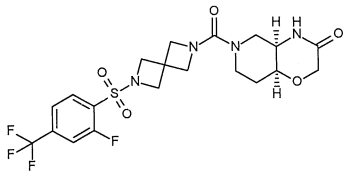
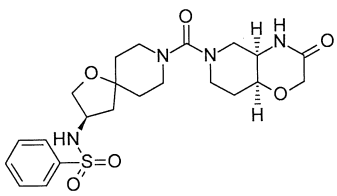
trong phòng. Để bắt đầu phản ứng, 10 µL 2-arachidonoylglyxerol trong dung dịch đệm thử nghiệm được bổ sung. Nồng độ cuối cùng trong thử nghiệm là 50 pM MAGL và 8 µM 2-arachidonoylglyerol. Sau khi lắc và ủ 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung 40µL axetonitril chứa 4µM axit d8-arachidonic. Lượng axit arachidonic được truy vết bằng hệ SPE trực tuyến (Agilent Rapidfire) được ghép cặp với máy phổ kế ba tứ cực (Agilent 6460). Hộp C18 SPE (G9205A) được sử dụng trong xử lý lỏng axetonitril/nước. Máy đo khối phổ được vận hành ở chế độ tia điện âm sau chuyển khối 303,1 → 259,1 đối với axit arachidonic và 311,1 → 267,0 đối với axit d8-arachidonic. Hoạt tính của hợp chất được tính toán dựa trên tỷ lệ cường độ [axit arachidonic / axit d8-arachidonic].

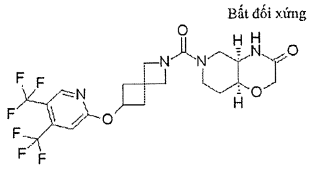
Bảng 1

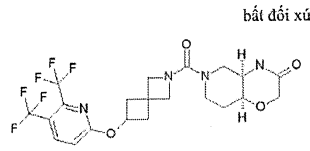
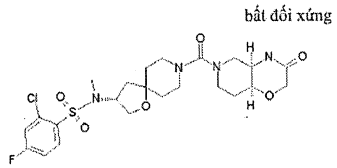
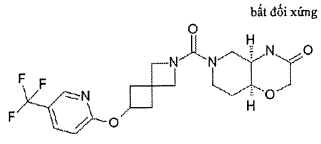
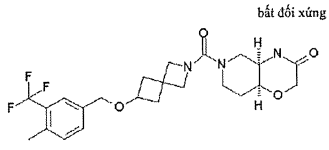
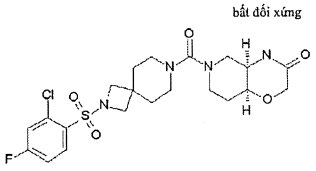
Ví dụ	Tên	Cấu trúc	IC_{50} MAGL [nM]
1	(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		4,5[a]
2	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		5,0[a]
3	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		2,3[a]

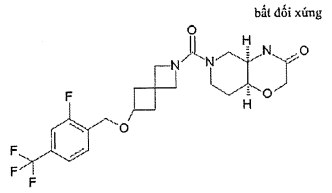
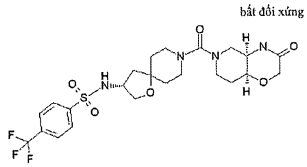
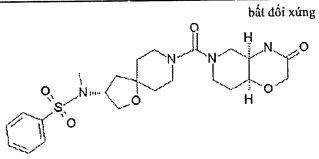
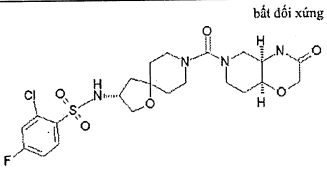
4	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		3,0[a]
5	(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,6[a]
6	(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		2,8[a]
7	(4aR,8aS)-6-(6-(4-clo-2-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		8,5[a]
8	(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Diflophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		10,7[a]

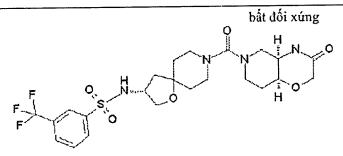
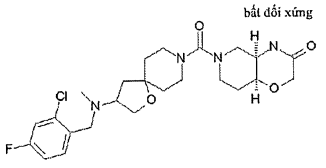
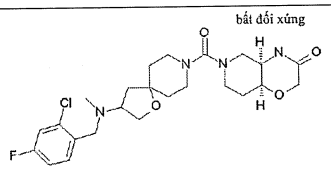
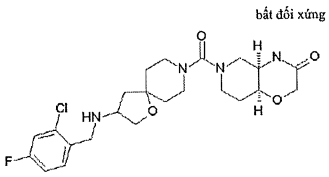
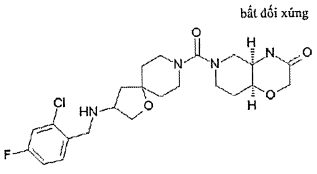
9	(4aR,8aS)-6-(6-(3-flo-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		12,5[a]
10	(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,8[a]
11	(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flobenzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		19,8[a]
12	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		15,7[a]
13	(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		76,4[a]

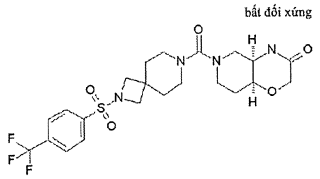
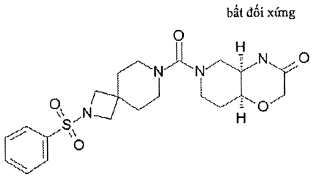
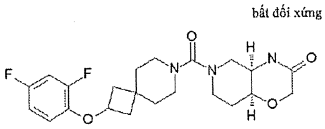
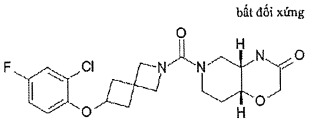
14	(4aR,8aS)-6-(7-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		268[a]
15	(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		2032[a]
16	(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		228[a]
17	(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		768[a]
18	rac-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit		316[a]

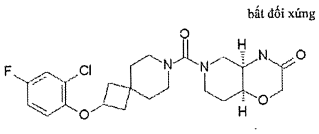
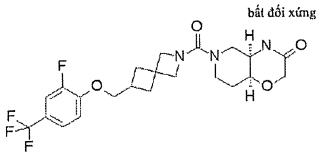
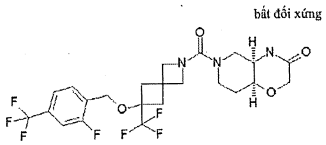
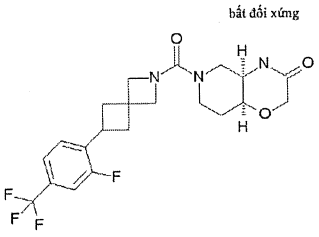
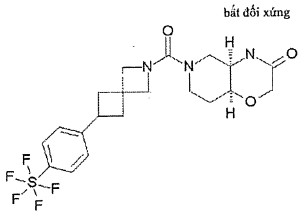
19	rac-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit		821[a]
20	rac-(4aR,8aS)-6-(2-benzhydryl-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		2689[b]
21	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-flophenyl)sulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		836[b]
Hợp chất trung gian 1	rac-tert-Butyl 6-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-cacboxylat		539[b]
22	(4aR,8aS)-6-(6-((4,5-Bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-	 Bất đối xứng	3,8[a]

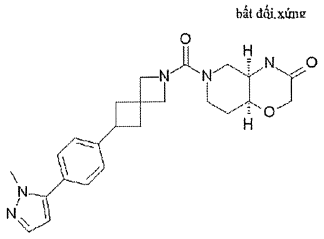
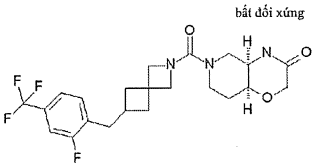
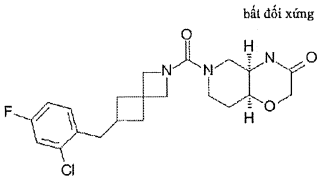
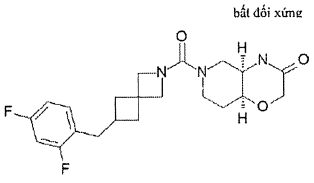
	3(4H)-on		
23	(4aR,8aS)-6-(6-((5,6-Bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	4,8[a]
24	2-clo-4-flo-N-metyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit	 bất đối xứng	20,9[a]
25	(4aR,8aS)-6-(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	28,9[a]
26	(4aR,8aS)-6-(6-((4-metyl-3-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	31,0[a]
27	(4aR,8aS)-6-(2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-	 bất đối xứng	33,1[a]

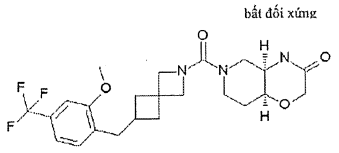
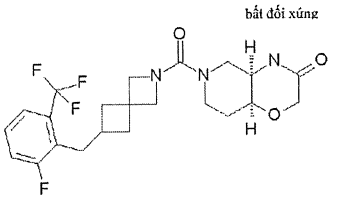
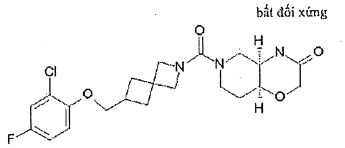
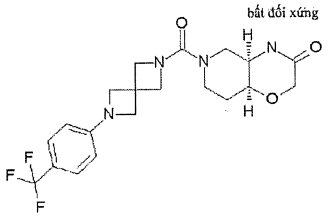
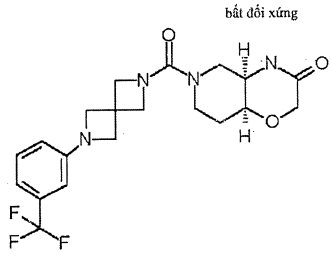
	cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		
28	(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	36,4[a]
29	N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-4-(triflometyl)benzensulfonamit	 bất đối xứng	47,5[a]
30	N-metyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit	 bất đối xứng	49,3[a]
31	2-clo-4-flo-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit	 bất đối xứng	51,3[a]

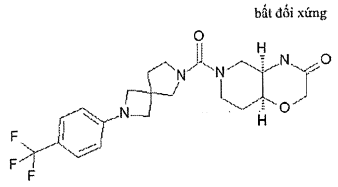
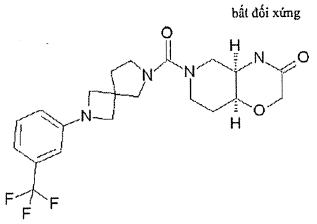
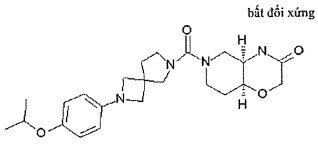
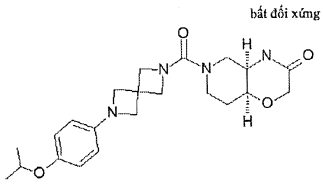
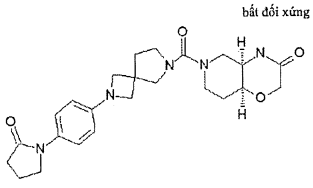
32	N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-(triflometyl)benzensulfonamit	 bất đối xứng	123,6[a]
33	(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	129,3[a]
34	(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	132,6[a]
35	(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	182,1[a]
36	(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	279,3[a]

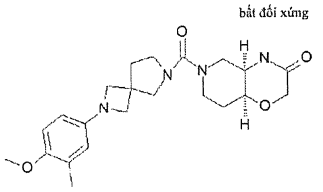
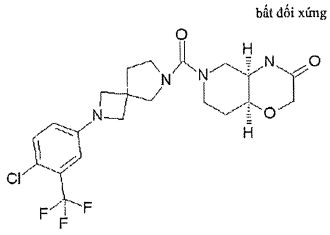
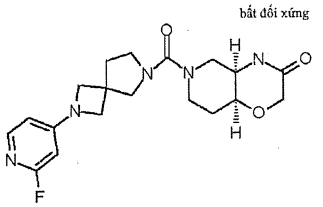
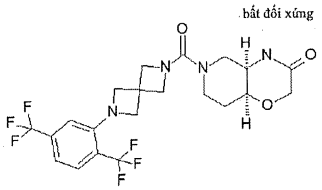
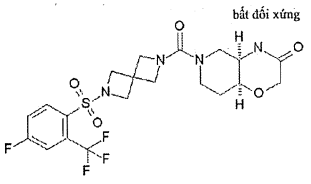
37	(4aR,8aS)-6-(2-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	389,1[a]
38	rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		415,6[a]
39	(4aR,8aS)-6-(2-(phenylsulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	598,6[b]
40	(4aR,8aS)-6-[2-(2,4-Diflophenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl]-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on	 bất đối xứng	11,3[a]
41	(4aS,8aR)-6-(6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	 bất đối xứng	466,0[a]

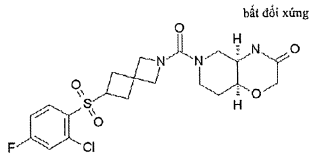
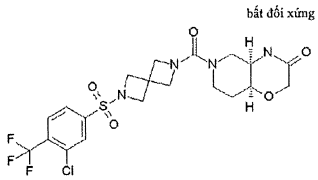
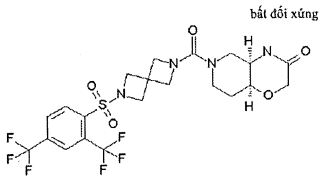
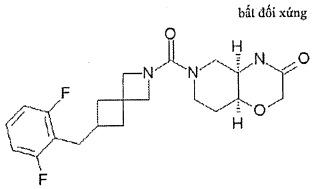
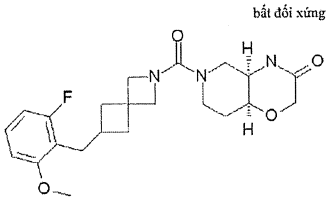
42	(4aR,8aS)-6-[2-(2-clo-4-flo-phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl]-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on		2,1[a]
43	(4aR,8aS)-6-[6-[[2-flo-4-(triflometyl)phenoxy]metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl]-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on		1,0[a]
44	(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-6-(triflometyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		185,3
45	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		37,0
46	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(pentaflo-l6-sulfaneyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		14,5

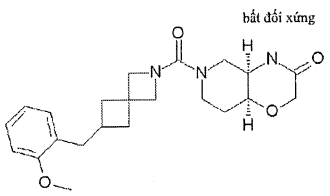
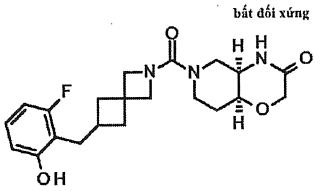
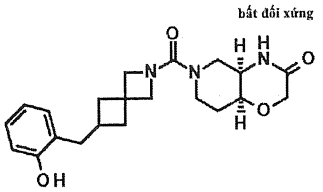
47	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		39,8
48	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		222,9
49	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,03
50	(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,04
51	(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,17

52	(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,03
53	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,05
54	(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		1,46
55	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		1038
56	(4aR,8aS)-6-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		361

57	(4aR,8aS)-6-(2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		175
58	(4aR,8aS)-6-(2-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		70,7
59	(4aR,8aS)-6-(2-(4-isopropoxyphenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		297
60	(4aR,8aS)-6-(6-(4-isopropoxyphenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		1587
61	(4aR,8aS)-6-(2-(4-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		2296

62	(4aR,8aS)-6-(2-(4-metoxy-3-metylphenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		58,8
63	(4aR,8aS)-6-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		15,9
64	(4aR,8aS)-6-(2-(2-flopyridin-4-yl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		4968
65	(4aR,8aS)-6-(6-(2,5-bis(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		1100
66	(4aR,8aS)-6-(6-((4-flo-2-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		194,9

67	(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		67,1
68	(4aR,8aS)-6-(6-((3-clo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		357,1
69	(4aR,8aS)-6-(6-((2,4-bis(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		213,9
70	(4aR,8aS)-6-(6-(2,6-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,1
71	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,1

72	(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,2
73	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-hydroxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,1
74	(4aR,8aS)-6-(6-(2-hydroxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on		0,5

[a]: được xác định trong thử nghiệm 2-AG; [b]: được xác định trong thử nghiệm 4-NPA; n/a: không xác định.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng hoặc este của chúng như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó hợp chất có công thức (I) này và muối dược dụng hoặc este của chúng có giá trị IC_{50} trong ức chế MAGL thấp hơn 25 µM, tốt hơn thấp hơn 10 µM, tốt hơn nữa thấp hơn 5 µM như được xác định trong thử nghiệm MAGL được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng hoặc este của chúng như được mô tả trong bản mô tả này có giá trị IC_{50} (ức chế MAGL) nằm trong khoảng từ 0,000001 µM đến 25 µM, hợp chất cụ thể có giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,000005 µM đến 10 µM, hợp chất cụ thể hơn nữa có giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,00005 µM đến 5 µM, như được xác định trong thử nghiệm MAGL được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng hoặc este của chúng như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó hợp chất này có công thức (I) và muối dược dụng hoặc este của chúng có giá trị IC_{50} đối với MAGL thấp hơn 25 µM, tốt hơn là thấp hơn 10 µM, tốt hơn nữa là thấp hơn 5 µM như được xác định trong thử nghiệm bao gồm các bước:

a) chuẩn bị dung dịch của hợp chất công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc este của chúng, trong DMSO;

b) chuẩn bị dung dịch của MAGL (kiểu dại tái tổ hợp) trong đệm thử nghiệm (50 mM tris(hydroxymetyl)aminometan; 1 mM axit etylendiamintetraaxetic);

c) bổ sung 1 µL dung dịch hợp chất từ bước a) vào 19 µL dung dịch MAGL từ bước b);

d) lắc hỗn hợp trong 1 phút ở 2000 vòng/phút;

e) ủ trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng;

f) bổ sung 20 µL dung dịch của 4-nitrophenlyaxetat trong đệm thử nghiệm (50 mM tris(hydroxymetyl)aminometan; 1 mM axit etylendiamintetraaxetic, 6% EtOH);

g) lắc hỗn hợp trong 1 phút ở 2000 vòng/phút;

h) ủ trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng;

i) xác định độ hấp thụ của hỗn hợp ở 405 nm lần thứ nhất;

j) ủ thêm 80 phút ở nhiệt độ trong phòng;

k) xác định độ hấp thụ của hỗn hợp ở 405 nm lần thứ hai;

l) trừ độ hấp thụ đo được trong i) cho độ hấp thụ đo được trong k) và tính toán đường dốc của độ hấp thụ;

trong đó:

i) nồng độ của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc este của chúng trong thử nghiệm sau bước f) nằm trong khoảng từ 25 µM đến 1,7 nM;

ii) nồng độ của MAGL trong thử nghiệm sau bước f) là 1 nM;

iii) nồng độ của 4-nitrophenylaxetat trong thử nghiệm sau bước f) là 300 µM; và

iv) các bước từ a) đến l) được lặp lại ít nhất 3 lần, mỗi lần với nồng độ khác nhau của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc este của chúng.

Sử dụng hợp chất theo sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng làm hoạt chất trị liệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm thần kinh, bệnh thoái hóa thần kinh, chứng đau, bệnh ung thư và/hoặc rối loạn tâm thần ở động vật có vú.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm thần kinh và/hoặc bệnh thoái hóa thần kinh ở động vật có vú.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thoái hóa thần kinh ở động vật có vú.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư ở động vật có vú.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chấn thương sọ não, nhiễm độc thần kinh, đột quị, động kinh, chứng lo âu, đau nửa đầu, bệnh trầm cảm, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại tràng, ung thư buồng trứng, chứng đau thần kinh, bệnh thần kinh do liệu pháp hóa trị, chứng đau cấp tính, chứng đau mãn tính và/hoặc chứng co cứng liên quan đến chứng đau ở động vật có vú.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer và/hoặc bệnh Parkinson ở động vật có vú.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ

cứng ở động vật có vú.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm thần kinh, bệnh thoái hóa thần kinh, chứng đau, bệnh ung thư và/hoặc rối loạn tâm thần ở động vật có vú.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm thần kinh và/hoặc bệnh thoái hóa thần kinh ở động vật có vú.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư ở động vật có vú.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thoái hóa thần kinh ở động vật có vú.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chấn thương sọ não, nhiễm độc thần kinh, đột quị, động kinh, chứng lo âu, đau nửa đầu, bệnh trầm cảm, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại tràng, ung thư buồng trứng, chứng đau thần kinh, bệnh thần kinh do liệu pháp hóa trị, chứng đau cấp tính, chứng đau mãn tính và/hoặc chứng co cứng liên quan đến chứng đau ở động vật có vú.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer và/hoặc bệnh Parkinson ở động vật có vú.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng ở động vật có vú.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm thần kinh, bệnh thoái hóa thần kinh, chứng đau, bệnh ung thư và/hoặc rối loạn tâm

thần ở động vật có vú.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm thần kinh và/hoặc bệnh thoái hóa thần kinh ở động vật có vú.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thoái hóa thần kinh ở động vật có vú.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư ở động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chấn thương sọ não, nhiễm độc thần kinh, đột quị, động kinh, chứng lo âu, đau nửa đầu, bệnh trầm cảm, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại tràng, ung thư buồng trứng, chứng đau thần kinh, bệnh thần kinh do liệu pháp hóa trị, chứng đau cấp tính, chứng đau mãn tính và/hoặc chứng co cứng liên quan đến chứng đau ở động vật có vú.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer và/hoặc bệnh Parkinson ở động vật có vú.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng ở động vật có vú.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm thần kinh, bệnh thoái hóa thần kinh, chứng đau, bệnh ung thư và/hoặc rối loạn tâm thần ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm thần kinh và/hoặc bệnh thoái hóa thần kinh ở động vật có vú, phương pháp

này bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thoái hóa thần kinh ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chấn thương sọ não, nhiễm độc thần kinh, đột quị, động kinh, chứng lo âu, đau nửa đầu, bệnh trầm cảm và/hoặc chứng ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer và/hoặc bệnh Parkinson ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Dược phẩm và cách dùng

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này và chất mang trơ về mặt trị liệu.

Hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng và este của chúng có thể được sử dụng làm thuốc (ví dụ ở dạng dược phẩm). Dược phẩm có thể được dùng bên trong, như theo đường miệng (ví dụ ở dạng viên nén, viên nén được phủ, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù), đường mũi (ví dụ ở dạng phun qua mũi) hoặc đường hậu môn (ví dụ ở dạng thuốc đạn). Tuy nhiên, việc dùng có thể cũng có thể dùng ngoài đường ruột, như tiêm trong cơ hoặc tiêm trong tĩnh mạch (ví dụ ở dạng dung dịch tiêm).

Hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng và este của chúng có thể được xử lý với tá dược vô cơ và hữu cơ trơ về mặt dược học để sản xuất viên nén, viên nén được phủ, viên bao đường và viên nang gelatin cứng. Lactoza, tinh bột ngô hoặc dẫn xuất của chúng, bột tan, axit stearic hoặc muối của nó v.v. có thể được sử dụng, ví dụ, làm tá dược như vậy cho viên nén, viên bao đường và viên nang gelatin cứng.

Tá dược thích hợp cho viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp ong, chất béo, chất nền bán rắn và polyol lỏng, v.v..

Tá dược thích hợp để sản xuất dung dịch và si rô là, ví dụ, nước, polyol, saccaroza, đường trơ, glucoza, v.v..

Tá dược thích hợp cho dung dịch tiêm là, ví dụ, nước, rượu, polyol, glyxerol, dầu thực vật, v.v..

Tá dược thích hợp cho thuốc đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc dầu cứng, sáp ong, chất béo, polyol bán rắn hoặc lỏng, v.v..

Ngoài ra, dược phẩm có thể chứa chất bảo quản, chất hòa tan, chất nền tăng độ nhớt, chất ổn định, chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất tạo màu, chất tạo hương vị, muối để thay đổi áp suất thẩm thấu, chất đệm, chất che giấu hoặc chất chống oxy hóa. Chúng có thể còn chứa các chất có giá trị về mặt trị liệu khác.

Liều lượng có thể thay đổi trong giới hạn phạm vi rộng và đương nhiên, sẽ phù hợp với yêu cầu riêng biệt trong mỗi trường hợp cụ thể. Nói chung, trong trường hợp dùng theo đường uống, liều hàng ngày thích hợp nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 20 mg trên kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn từ khoảng 0,5 mg đến 4 mg trên kg trọng lượng cơ thể (ví dụ khoảng 300 mg mỗi người), tốt hơn được chia thành từ 1 đến 3 liều riêng biệt, các liều này có thể bao gồm, ví dụ, các lượng như nhau. Tuy nhiên, nên hiểu rằng, giới hạn trên được đưa ra trong bản mô tả này có thể được vượt quá khi có chỉ định rõ ràng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn bằng cách tham chiếu đến các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, các điểm yêu cầu bảo hộ không nên được hiểu là để giới hạn phạm vi của các ví dụ.

Trong trường hợp các ví dụ điều chế thu được dưới dạng hỗn hợp của các đồng

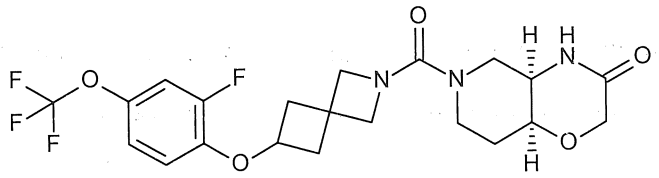
phân đối ảnh, các đồng phân đối ảnh tinh khiết có thể được phân tách bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này hoặc bằng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, như ví dụ, sắc ký không đối xứng (ví dụ, SFC không đối xứng) hoặc kết tinh.

Tất cả các ví dụ phản ứng và hợp chất trung gian được điều chế trong môi trường agon trừ khi được quy định theo cách khác.

Phương pháp A1

Ví dụ 4

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on

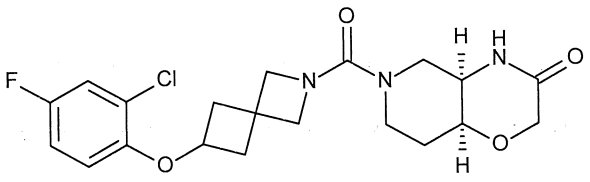


Dung dịch của BB9 (143,7 mg, 284 µmol) trong ACN (1,42 mL) được bổ sung DIPEA (110 mg, 149 µl, 851 µmol) và 4-nitrophenyl (4aR,8aS)-3-oxohexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-cacboxylat (91,1 mg, 284 µmol, BB2a). Bình phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (66,8 mg, 134 µmol, 47,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): m/z = 474,3 $[M+H]^+$.

Phương pháp A2

Ví dụ 1

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on



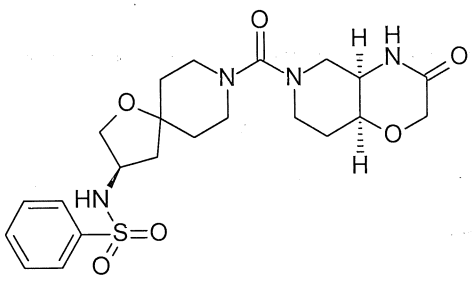
Dung dịch của 6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat (1026 mg, 2,31 mmol, BB6) trong ACN (11,5 mL) được bổ sung DIPEA (895 mg, 1,21 mL,

6,92 mmol) và 4-nitrophenyl (4aR,8aS)-3-oxohexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-cacboxylat (816 mg, 2,54 mmol, Bb2a). Bình phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2,5 giờ. Dung dịch được cho bay hơi. Phần còn lại được hòa tan trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) và EtOAc (30 mL) và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa một lần bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL). Các lớp nước kết hợp được chiết một lần bằng EtOAc (100 mL). Các lớp hữu cơ được rửa một lần bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL) và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, xử lý bằng silicagel và cho bay hơi. Hợp chất được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel trên cột 40 g sử dụng hệ MPLC pha loãng với gradien theo tỷ lệ n-heptan : EtOAc/EtOH 3/1 (70: 30 đến 0: 100) và được cho bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề là bọt màu trắng (841,2 mg, 1,94 mmol, 84,3%). MS (ESI): m/z = 424,4 $[M+H]^+$.

Phương pháp A3

Ví dụ 18

rac-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit



Huyền phù làm lạnh bằng nước đá của bis(triclometyl) cacbonat (45,3 mg, 153 µmol) và $NaHCO_3$ (73,3 mg, 873 µmol) trong DCM (1 mL) được bổ sung (R)-N-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat (89,6 mg, 218 µmol, được điều chế như được mô tả trong tài liệu US20170029390) theo một phần và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh trong chậu nước đá và rac-(4aR,8aS)-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on dihydroclorua (50 mg, 218 µmol, BB1) và DIPEA (113 mg, 152 µL, 873 µmol) được bổ sung vào đó. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và DCM và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết

hai lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, xử lý bằng silicagel và được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế trên HPLC điều chế (Gemini NX cột) sử dụng gradien theo tỷ lệ ACN : nước (chứa 0,1% axit formic) (20 : 80 đến 98: 2) để tạo ra hợp chất mong muốn là gôm không màu (0,025 g; 23,9%). MS (ESI): m/z = 479,2 $[M+H]^+$.

Phương pháp A4

Ví dụ 22

Bình thót cổ đáy tròn được làm khô bằng quạt gió nóng dưới HV, được làm đầy trở lại bằng khí argon và được nạp bằng bis(triclometyl) cacbonat (39,9 mg, 134 µmol) và natri bicacbonat (64,5 mg, 768 µmol). DCM (2 mL) được bổ sung để tạo ra huyền phù. (4aR,8aS)-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on (30 mg, 192 µmol) được bổ sung vào huyền phù ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. BB22 (84,6 mg, 192 µmol) và DIPEA (99,3 mg, 134 µL, 768 µmol) được bổ sung. Huyền phù màu trắng nhạt tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 5 mL H_2O và chiết bằng DCM (2 x 10 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, 10 g, 0% đến 10% MeOH trong DCM). Các phần được kết hợp và được cho bay hơi để tạo ra sản phẩm là bọt màu trắng, 69 mg, hiệu suất 70%.

Phương pháp A5

Tách không đối xứng các chất đồng phân lập thể bằng cột NR

Hai chất đồng phân lập thể của rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on (các ví dụ 33 và 34) được tách bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng (cột Reprosil Chiral NR) sử dụng hỗn hợp đẳng dòng của EtOH (chứa 0,05% NH_4OAc) : n-heptan (40 : 60). Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân không được xác định.

Phương pháp A6

Tách không đối xứng các chất đồng phân lập thể bằng cột OD

Hai chất đồng phân lập thể của rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on (Example 38) được tách bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng (cột OD không đối xứng Reprosil) sử dụng hỗn hợp đẳng dòng của EtOH (chứa 0,05% NH_4OAc) : n-heptan (40 : 60). Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân không được xác định.

Phương pháp A7

HPLC điều chế: Cột Gemini NX, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, thời gian chạy là 15 phút, gradien 25-45-60-100% ACN trong nước + 0,1% HCOOH

Phương pháp A8

HPLC điều chế: Cột YMC-Triart C18, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, thời gian chạy 11 phút, gradient 30-50-60-100% ACN trong nước + 0,1% HCOOH

Phương pháp A9

HPLC điều chế: Cột Gemini NX, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, gradient ACN trong nước + 0,1% TEA

Phương pháp A10

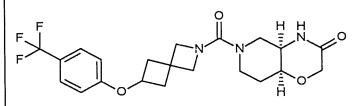
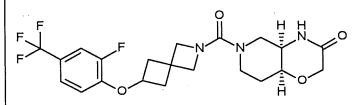
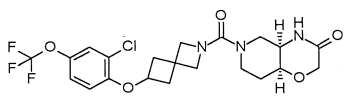
HPLC điều chế: Cột YMC-Triart C18, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, thời gian chạy 11 phút, gradient 20-40-60-100% ACN trong nước + 0,1% TEA

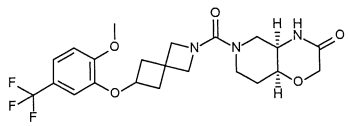
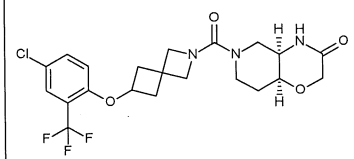
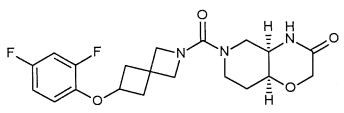
Phương pháp A11

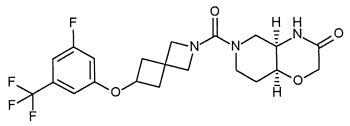
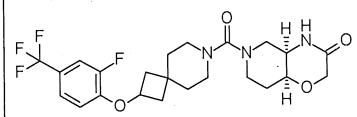
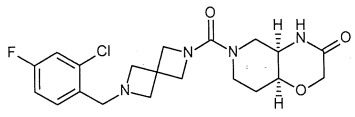
HPLC điều chế: Cột YMC-Triart C18, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, thời gian chạy 11 phút, gradient 15-35-50-100% ACN trong nước + 0,1% HCOOH

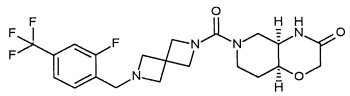
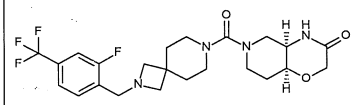
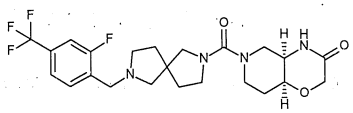
Các ví dụ sau được điều chế từ các khối cấu trúc và phương pháp tương ứng như được nêu trong bảng 2.

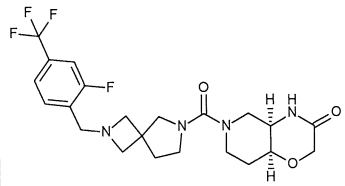
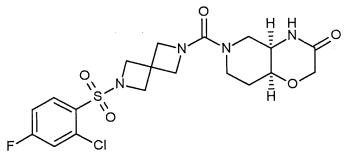
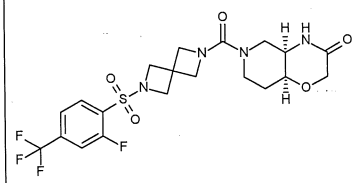
Bảng 2

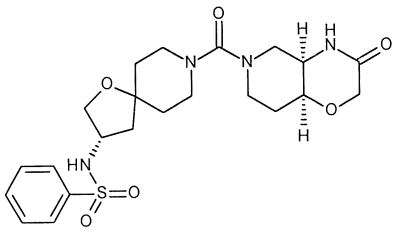
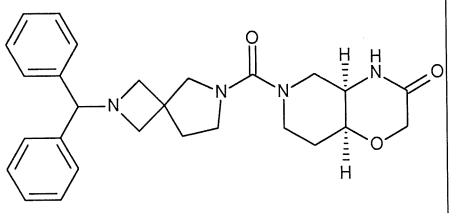
Ví dụ	Tên hệ thống/công thức cấu trúc	(Các) khối xây dựng	MS, m/z	Phương pháp
2	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB6	440,3 $[M+H]^+$	A1
3	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB7	458,4 $[M+H]^+$	A2
5	(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB9	490,4 $[M+H]^+$	A1

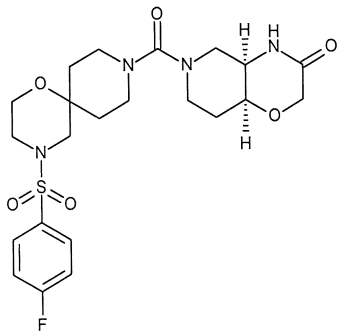
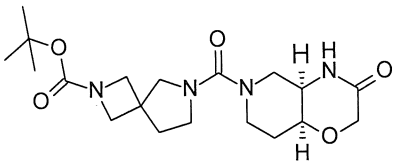
6	(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB10	470,3 $[M+H]^+$	A1
7	(4aR,8aS)-6-(6-(4-clo-2-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB11	474,3 $[M+H]^+$	A1
8	(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Diflophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB12	408,3 $[M+H]^+$	A1

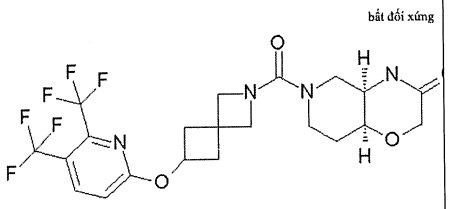
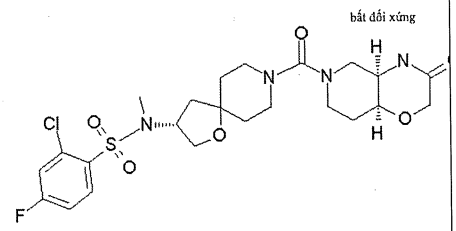
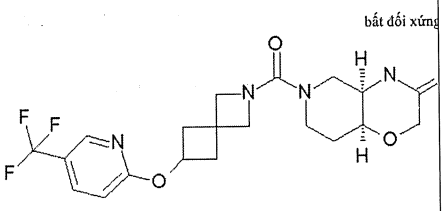
9	(4aR,8aS)-6-(6-(3-flo-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB13	458,4 $[M+H]^+$	A1
10	(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB14	486,4 $[M+H]^+$	A1 Gia nhiệt trong 14 giờ
11	(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flobenzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB15	423,3 $[M+H]^+$	A1

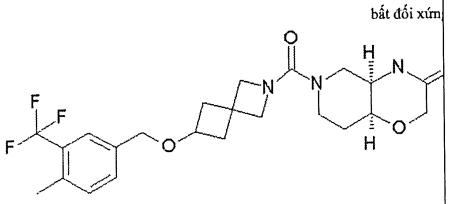
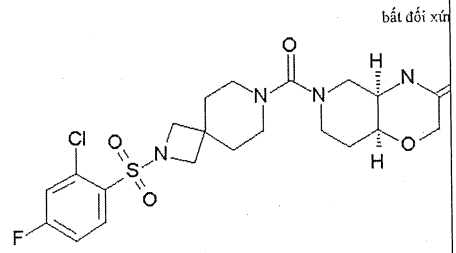
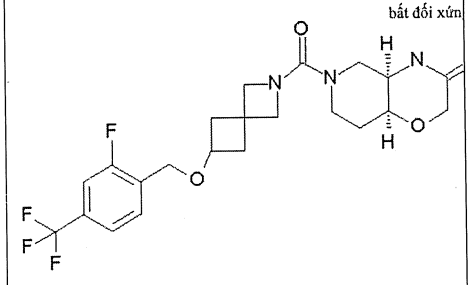
12	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB16	457,3 $[M+H]^+$	A1
13	(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB17	485,4 $[M+H]^+$	A1
14	(4aR,8aS)-6-(7-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB18	485,4 $[M+H]^+$	A1

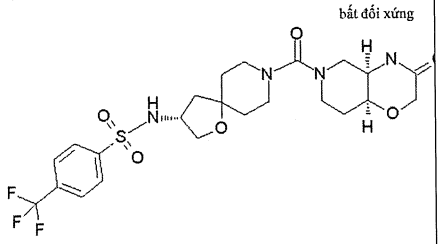
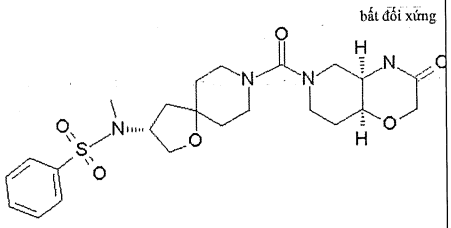
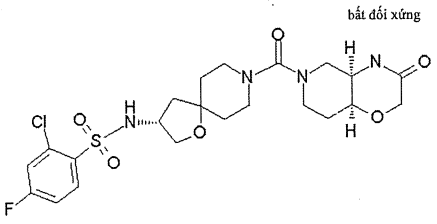
15	(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB19	471,4 $[M+H]^+$	A1
16	(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB20	473,3 $[M+H]^+$	A1
17	(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a và BB21	507,3 $[M+H]^+$	A1

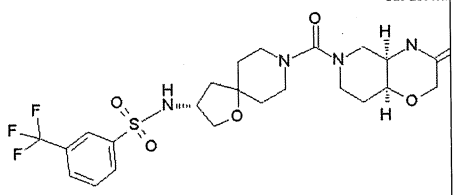
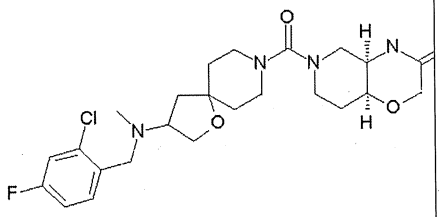
19	rac-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit 	BB1 và (S)-N-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit 2,2,2-trifloaxetat (điều chế như được mô tả trong tài liệu US20170029390)	479,2 $[M+H]^+$	A3
20	rac-(4aR,8aS)-6-(2-benzhydryl-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1 và 2-benzhydryl-2,6-diazaspiro[3.4]octan (CAS RN 1250443-61-8)	461,3 $[M+H]^+$	A3

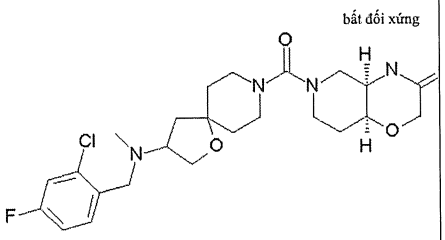
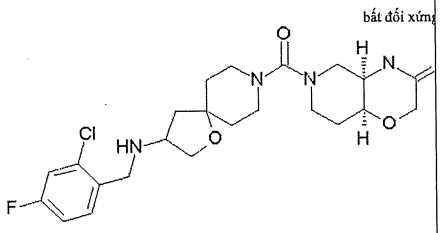
21	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-flophenyl)sulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1 và 4-((4-flophenyl)sulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan 2,2,2-trifloaxetat (điều chế như được mô tả trong tài liệu công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 20170029390)	497,2 $[M+H]^+$	A3
Hợp chất trung gian 1	rac-tert-Butyl 6-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-cacboxylat 	BB1 và tert-Butyl 2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-cacboxylat (CAS RN 885270-84-8)	395,2 $[M+H]^+$	A3

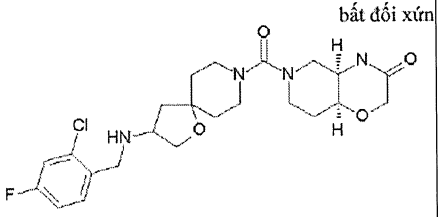
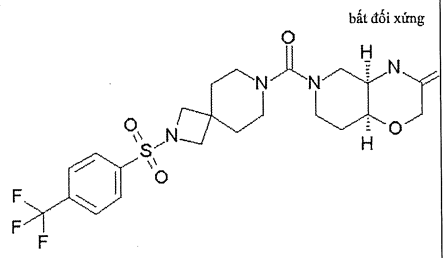
23	(4aR,8aS)-6-(6-((5,6-Bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a và BB23	509,16 $[M+H]^+$	A4
24	2-clo-4-flo-N-metyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit 	BB1a và BB24	545,2 $[M+H]^+$	A4
25	(4aR,8aS)-6-(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a và BB25	441,18 $[M+H]^+$	A4

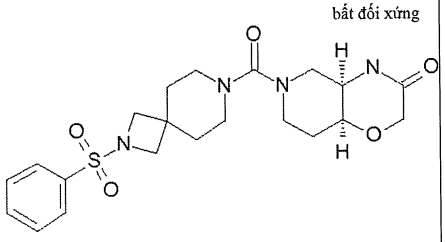
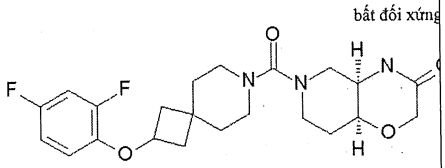
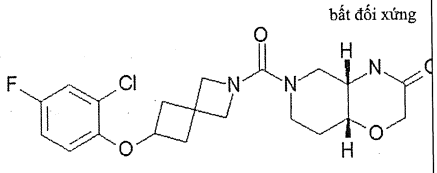
26	(4aR,8aS)-6-(6-((4-metyl-3-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	BB1a và BB26	468,20 $[M+H]^+$	A4
27	(4aR,8aS)-6-(2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	BB1a và BB27	501,1 $[M+H]^+$	A4
28	(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	BB1a và BB28	472,2 $[M+H]^+$	A4

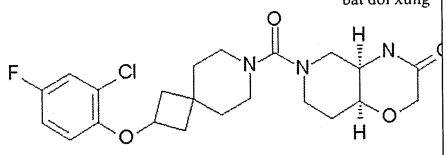
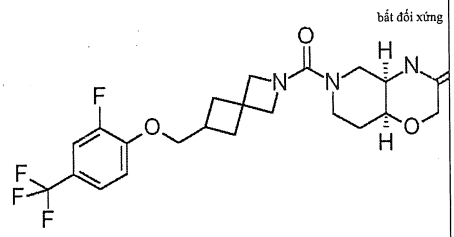
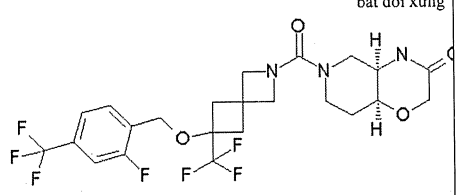
29	N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-4-(triflometyl)benzensulfonamit bất đối xứng 	BB1a và BB29	547,2 $[M+H]^+$	A4
30	N-metyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit bất đối xứng 	BB1a và BB30	493,2 $[M+H]^+$	A4
31	2-clo-4-flo-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit bất đối xứng 	BB1a và BB31	531,2 $[M+H]^+$	A4

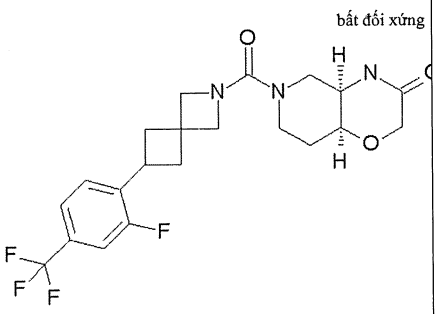
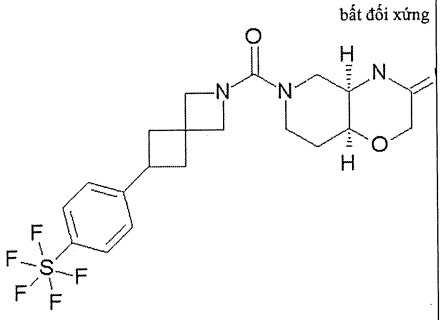
32	N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-(triflometyl)benzensulfonamit bất đối xứ 	BB1a và BB32	547,3 $[M+H]^+$	A4
33	(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on (Epime A) bất đối xứng 	BB1a và BB33	495,22 $[M+H]^+$	A4, sau đó HPLC không đối xứng; phương pháp A5

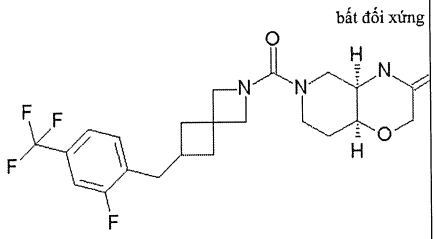
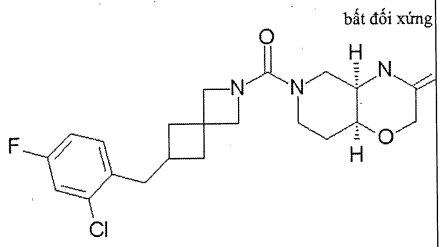
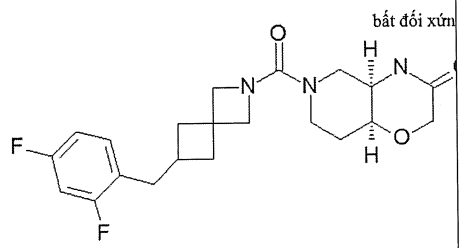
34	(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on (Epime B) 	BB1a và BB33	495,22 $[M+H]^+$	A4, sau đó HPLC không đối xứng: Phương pháp A5
35	(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on Epime A 	BB1a và BB34	481,2 $[M+H]^+$	A4, sau đó HPLC không đối xứng: Phương pháp A6

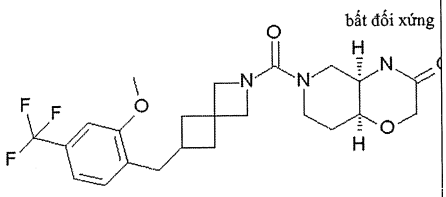
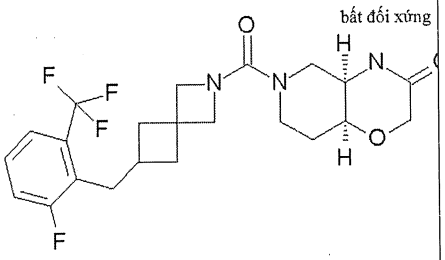
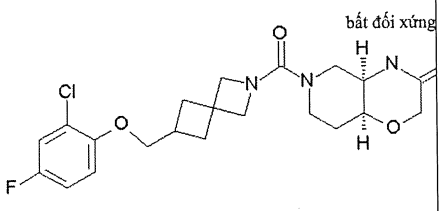
36	(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on Epime B bất đối xứn 	BB1a và BB34	481,2 $[M+H]^+$	A4, sau đó HPLC không đối xứng: Phương pháp A6
37	(4aR,8aS)-6-(2-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	BB1a và BB35	517,1 $[M+H]^+$	A4
38	rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on	BB1a và BB34	481,2 $[M+H]^+$	A4

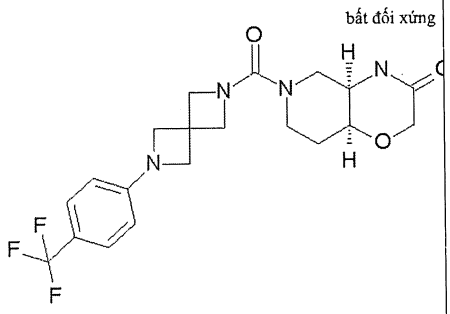
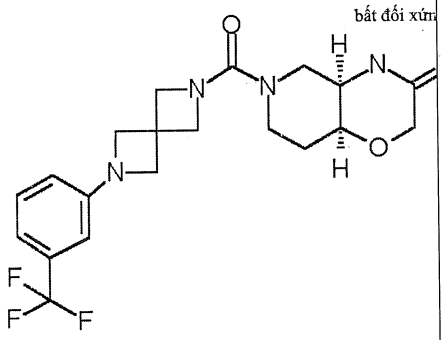
39	(4aR,8aS)-6-(2-(phenylsulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	BB1a và BB36	449,1 $[M+H]^+$	A4
40	(4aR,8aS)-6-[2-(2,4-diflophenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl]-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on bất đối xứng 	BB1a và BB37	436,3 $[M+H]^+$	A4
41	(4aS,8aR)-6-(6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	BB1b và BB5	424,2 $[M+H]^+$	A2

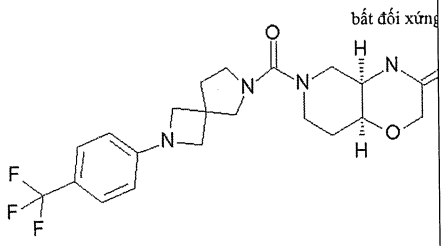
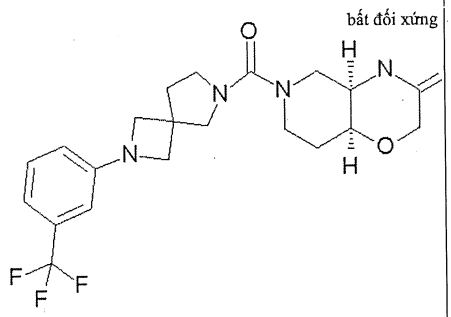
42	(4aR,8aS)-6-[2-(2-clo-4-flo-phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl]-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on bất đối xứng 	BB1a và BB38	452,8 $[M+H]^+$	A4
43	(4aR,8aS)-6-[6-[[2-flo-4-(triflometyl)phenoxy]metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl]-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on bất đối xứng 	BB1a và BB39	472,19 $[M+H]^+$	A4
44	(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-6-(triflometyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	BB1a và BB40	540,17 $[M+H]^+$	A3

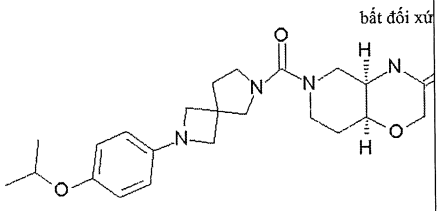
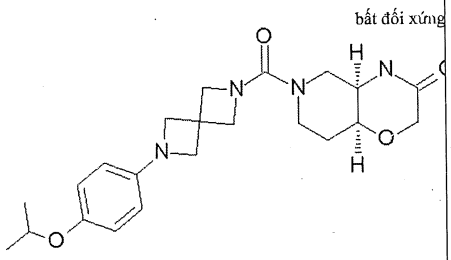
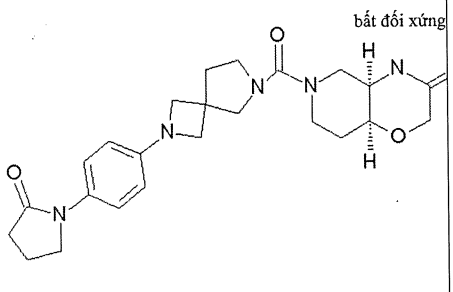
45	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	Bb1a và BB41	442,17 $[M+H]^+$	A4 + A7
46	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(pentaflo-l6-sulfaneyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	BB1a và CAS 2059985-86-1	482,15 $[M+H]^+$	A3 + A8

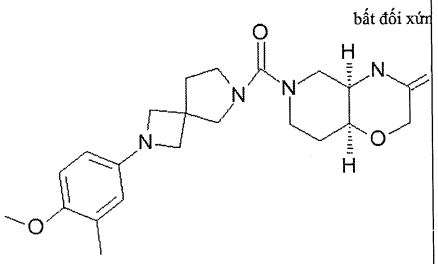
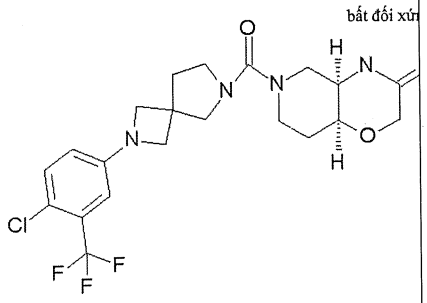
49	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a và BB42	456,19 $[M+H]^+$	A4
50	(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a và BB43	422,16 $[M+H]^+$	A4
51	(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a và BB44	406,19 $[M+H]^+$	A4

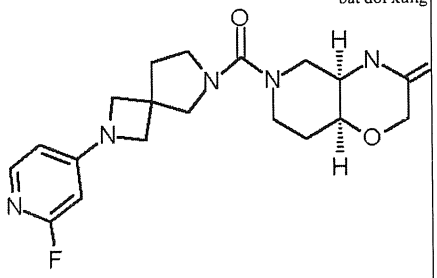
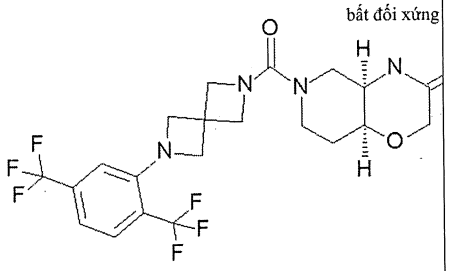
52	(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a và BB45	468,21 $[M+H]^+$	A4
53	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a và BB46	456,19 $[M+H]^+$	A4
54	(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a và BB47	438,2 $[M+H]^+$	A4 + A9

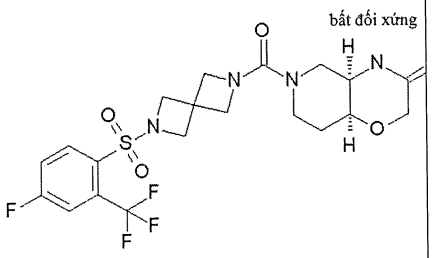
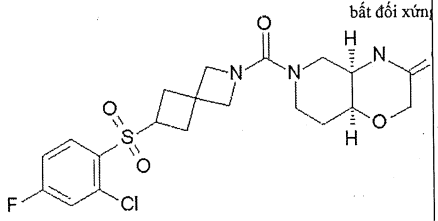
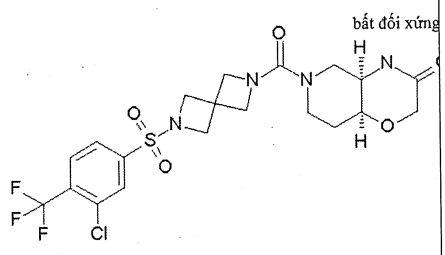
55	(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a và CAS 1609024-22-7	425,1 $[M+H]^+$	A4 + A10
56	(4aR,8aS)-6-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a + BB48	425,1 $[M+H]^+$	A4 + A8

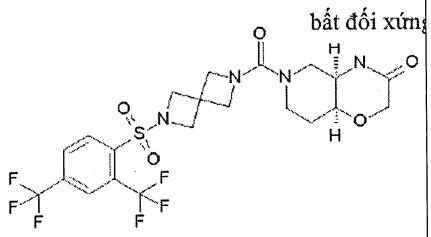
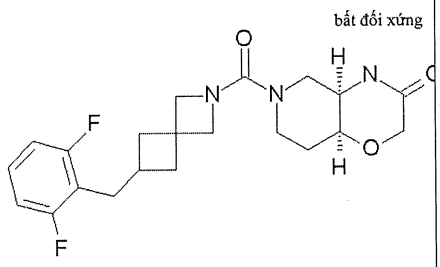
57	(4aR,8aS)-6-(2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a + CAS 1785600-00-1	439,3 $[M+H]^+$	A4 + A9
58	(4aR,8aS)-6-(2-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a + CAS 1782337-64-7	439,3 $[M+H]^+$	A4 + A9

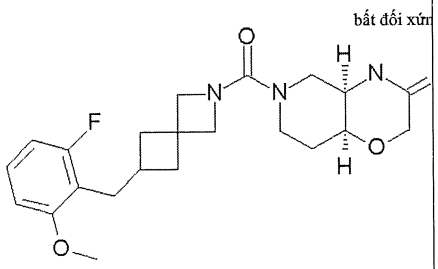
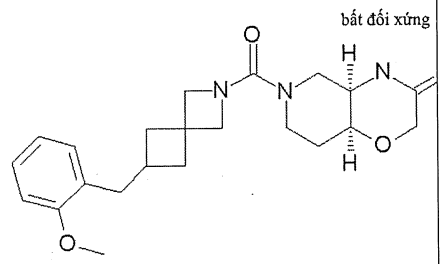
59	(4aR,8aS)-6-(2-(4-isopropoxyphenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a + CAS 1785235-75-7	429,3 $[M+H]^+$	A4 + A11
60	(4aR,8aS)-6-(6-(4-isopropoxyphenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a + BB49	415,3 $[M+H]^+$	A1 + A10
61	(4aR,8aS)-6-(2-(4-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a + BB50	454,3 $[M+H]^+$	A1 + A7

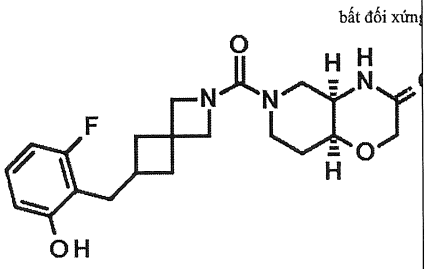
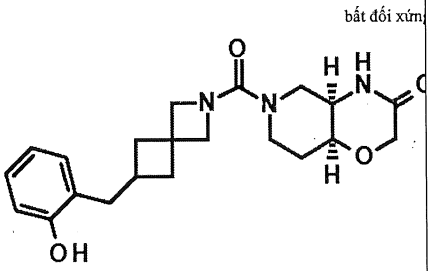
62	(4aR,8aS)-6-(2-(4-metoxy-3-metylphenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a + BB51	415,3 $[M+H]^+$	A1 + A10
63	(4aR,8aS)-6-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a + BB52	473,2 $[M+H]^+$	A1 + A7

64	(4aR,8aS)-6-(2-(2-flopyridin-4-yl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	BB2a + BB53	390,2 $[M+H]^+$	A1 + A10
65	(4aR,8aS)-6-(6-(2,5-bis(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on bất đối xứng 	BB2a + BB54	493,3 $[M+H]^+$	A1 + A10

66	(4aR,8aS)-6-(6-((4-flo-2-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a + BB55	507,2 $[M+H]^+$	A1 + A9
67	(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a + BB56	472,1 $[M+H]^+$	A1 + A9
68	(4aR,8aS)-6-(6-((3-clo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a + BB57	523,2 $[M+H]^+$	A1 + A7

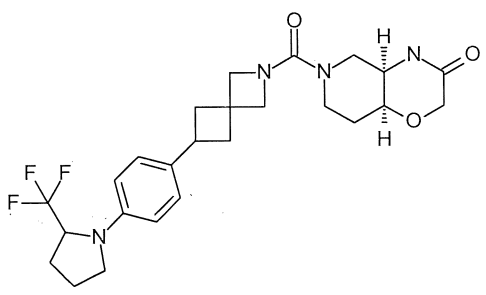
69	(4aR,8aS)-6-(6-((2,4-bis(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB2a + BB58	557,2 $[M+H]^+$	A1 + A7
70	(4aR,8aS)-6-(6-(2,6-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a + BB59	406,19 $[M+H]^+$	A4

71	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a + BB60	418,21 $[M+H]^+$	A4
72	(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a + BB61	400,2 $[M+H]^+$	A4

73	(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-hydroxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a + BB62	404,19 $[M+H]^+$	A4
74	(4aR,8aS)-6-(6-(2-hydroxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on 	BB1a + BB63	386,20 $[M+H]^+$	A4

Ví dụ 47

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on



Huyền phù của (4aR,8aS)-6-(6-(4-bromophenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on (0,050 g, 115 µmol) và 2-(triflometyl)pyrolidin (16 mg, 115 µmol) trong tert-Butanol (1 ml) trong môi trường argon được bổ sung XPhos (4,94 mg, 10,4 µmol, đương lượng: 0,09), Pd2(dba)3 · $CHCl_3$ (3,57 mg, 3,45 µmol) và xesi cacbonat (150 mg, 460 µmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng tới 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc, dịch lọc được cho bay hơi. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Gemini NX, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, gradient bằng axetonitril / nước + 0,1% TEA) tạo ra sản phẩm mong muốn là 2,1mg dầu màu vàng. MS (ESI): m/z = 493,4 $[M+H]^+$.

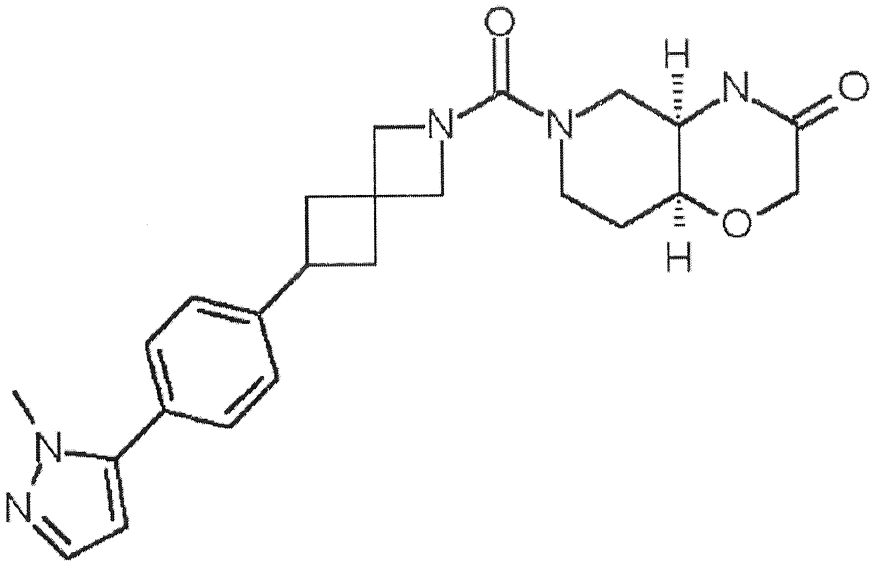
Bước a) 6-(4-bromophenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat thu được theo cách tương tự như BB41 từ tert-butyl 6-bromo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (1 đương lượng) và 1,4-dibromobenzen (2 đương lượng). MS (ESI): m/z = 298,1 $[M-56-H]^+$.

Bước b) (4aR,8aS)-6-(6-(4-bromophenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on được tổng hợp tương tự như phương pháp chung A4 từ 6-(4-bromophenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat và BB1a, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, 0% đến 10% MeOH trong DCM). MS (ESI): m/z = 434,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 48

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on

bất đối xứng



(4aR,8aS)-6-(6-(4-bromophenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on (0,050 g, 115 µmol), axit (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (14,5 mg, 115 µmol), kali cacbonat (79,5 mg, 576 µmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (6,65 mg, 5,76 µmol) được hòa tan trong THF (1,5 ml) / nước (0,150 ml) trong môi trường argon, và được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong 10 mL H2O và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (YMC-Triart C18, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, thời gian chạy 15 phút, gradien 15-35-50-100 ACN trong nước + 0,1% HCOOH). Sản phẩm thu được là bột đông khô màu trắng (15,6 mg, 31%). MS (ESI): m/z = 436,4 $[M+H]^+$.

Tổng hợp khối xây dựng

BB1a & BB1b

(+)-(4aR,8aS)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on (BB1a)

và

(-)-(4aS,8aR)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on (BB1b)

Chất đồng phân đối ảnh của rac-(4aR,8aS)-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on dihydroclorua (BB1, 500 mg, 2,18 mmol, ChemBridge

Corporation) được tách bằng phương pháp HPLC không đối xứng điều chế (cột Reprosil Chiral NR) sử dụng hỗn hợp đẳng dòng của EtOH (chứa 0,05% NH_4OAc): n-heptan (30: 70).

Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất: (+)-cis-4a,5,6,7,8,8a-Hexahydro-4H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on (BB1a). Chất rắn màu vàng (0,150 g; 44,0%). MS (ESI): m/z = 157,1 $[M+H]^+$.

Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai: (-)-cis-4a,5,6,7,8,8a-Hexahydro-4H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on. (BB1b). Chất rắn màu vàng (0,152 g; 44,6%). MS (ESI): m/z = 157,1 $[M+H]^+$.

BB2a và BB2b

(+)-4-Nitrophenyl (4aR,8aS)-3-oxohexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-cacboxylat (BB2a)

và

(-)-4-Nitrophenyl (4aS,8aR)-3-oxohexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-cacboxylat (BB2b)

Bổ sung vào huyền phù của rac-(4aR,8aS)-hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on; muối dihydroclorua (4,5 g, 19,6 mmol, BB1) trong DCM khô (125 mL) ở 0 °C DIPEA (6,35 g, 8,58 mL, 49,1 mmol) tiếp theo bằng 4-nitrophenyl cacbonocloridat (4,35 g, 21,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 10 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng thô được pha loãng với DCM và được chuyển vào phễu tách để chiết với dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa. Thu thập pha hữu cơ và chiết lại pha chứa nước với DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến trạng thái khô để tạo ra 6,62 g sản phẩm raxemic thô (BB2) ở dạng chất rắn màu vàng. Nguyên liệu thô được cho phân tách SFC không đối xứng trực tiếp để tạo ra đồng phân đối ảnh BB2b (2,72 g, đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai) ở dạng chất rắn màu vàng và đồng phân đối ảnh BB2a (3,25 g, đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất) ở dạng chất rắn màu be nhạt nhưng bị nhiễm BB2b. Thực hiện thêm phân tách không đối xứng SFC để tạo ra 2,71 g BB2a. MS (ESI): m/z = 322,2 $[M+H]^+$ cho cả hai đồng phân đối ảnh.

BB3

(2R,4aR,8aS)-2-metyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on

Bổ sung Pd-C (227 mg, 213 µmol) vào dung dịch của 6-benzyl-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân A, 1,10 g, 4,26 mmol) trong EtOAc (16 mL) và MeOH (16 mL) trong agon và huyền phù được khuấy trong môi trường hydro (bình cầu) tại áp suất 1 bar trong 24 giờ. Huyền phù được khuấy trên thiết bị vi lọc thủy tinh và rửa bằng 20 mL EtOAc trong khí trơ. Phần lọc được làm bay hơi để tạo ra BB4 là chất rắn không màu (715 mg). MS (ESI): m/z = 170,8 $[M+H]^+$. Lưu ý: Chỉ duy nhất chất đồng phân đối ảnh đơn được tạo thành trong quá trình khử. Cấu hình tương đối được khẳng định bằng NMR proton.

Bước a) 2-metyl-4H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on

Dung dịch của 3-aminopyridin-4-ol (2,5 g, 22,7 mmol) trong DMF (100 mL) được bổ sung 2-clopropanoyl clorua (3,03 g, 2,31 mL, 23,8 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi bổ sung K_2CO_3 (7,84 g, 56,8 mmol), huyền phù được gia nhiệt đến 100°C (bể dầu) trong 20 giờ. DMF được loại bỏ trong chân không, sau đó 100 mL EtOAc được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và hỗn hợp được rửa bằng 50 mL H_2O, được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc trong chân không để tạo ra 3,72 g 2-metyl-4H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3-on mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước b) 6-Benzyl-2-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-ium bromua

Huyền phù của 2-metyl-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on (3,72 g, 22,7 mmol) trong DCM (32 mL) và MeOH (8 mL) được xử lý bằng (brommetyl)benzen (4,65 g, 3,23 mL, 27,2 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Huyền phù được tạo thành, được làm lạnh xuống 0°C, 20 mL n-hexan được bổ sung vào và sau đó chất kết tủa được lọc. Phần còn lại được rửa bằng 15 mL DCM/n-hexan lạnh để tạo ra hợp chất ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (5,2 g). MS (ESI): m/z = 255 $[M+H]^+$.

Bước c) (rac)-6-Benzyl-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on

Bổ sung $NaBH_4$ (763 mg, 20,2 mmol) (tỏa nhiệt, 22°C đến 30°C, huyền phù màu

vàng) theo từng phần vào huyền phù của 6-benzyl-2-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-ium bromua (5,2 g, 15,5 mmol) trong EtOH (38 mL). Sau khi phản ứng tỏa nhiệt giảm dần, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ 22°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi, được phân chia thành H_2O và EtOAc và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết một lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng H_2O, làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, xử lý bằng silicagel và được làm bay hơi. Hợp chất được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel trên cột 120 g sử dụng hệ MPLC rửa giải với gradien theo tỷ lệ n-heptan: EtOAc (từ 50 đến 100 trong 30 phút) để tạo ra hợp chất ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,48 g), chất rắn này có thể được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước d) 6-Benzyl-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on

Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng (cột Chiralcel OD) sử dụng hỗn hợp đẳng dòng của EtOH (chứa 0,05% NH_4OAc) : n-heptan (10 : 90). Làm bay hơi các phần để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (Đồng phân A 1,17 g, Đồng phân B 1,10 g).

BB4

rac-(4aS,8aS)-Hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on

rac-Benzyl (4aS,8aS)-3-oxohexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-cacboxylat (125 mg, 431 µmol) được hòa tan trong MeOH (5 mL). Dung dịch phản ứng được khử khí trong chân không và nạp đầy lại bằng agon. Pd-C (20 mg, 188 µmol) được bổ sung trong môi trường agon. Làm bay hơi agon khỏi hỗn hợp phản ứng và nạp đầy lại bằng hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút lọc và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn không màu (62 mg, 92,2%). MS (ESI): m /z = 157,098 $[M+H]^+$.

Bước a) rac-Benzyl (3S,4S)-3-(2-cloaxetamido)-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat

Bổ sung vào huyền phù được khuấy của rac-benzyl (3S,4S)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat (317 mg, 1,27 mmol, được tổng hợp theo patent US 2011/59118 A1) và natri axetat (208 mg, 2,53 mmol, CAS RN 127-09-3) trong hỗn hợp

của axeton (4 mL)/H_2O (0,5 mL) nhỏ giọt dung dịch của cloaxetyl clorua (150 mg, 107 µL, 1,33 mmol, CAS RN 79-04-9) trong axeton (3 mL) trong khoảng từ 0 đến 5°C. Sau khi bổ sung hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm bay hơi đến trạng thái khô tạo ra gôm màu vàng. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký gel silic oxit để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (385 mg, 93%). MS (ESI): m /z = 325,2 $[M-H]^-$.

Bước b) Benzyl rac-(4aS,8aS)-3-oxohexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch được khuấy của rac-benzyl (3S,4S)-3-(2-cloaxetamido)-4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat (385 mg, 1,18 mmol) trong THF khô (4 mL) được bổ sung NaH (67,9 mg, 1,7 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được cho phép đạt tới nhiệt độ trong phòng và sau đó được khuấy trong thời gian 90 phút trong môi trường argon. H_2O (5 mL) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ THF trong chân không khỏi hỗn hợp phản ứng. Phần cặn còn lại được xử lý bằng DCM và pha hữu cơ được rửa bằng H_2O và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (cột pha đảo 12 g, gradien 0-100% ACN trong H_2O (chứa 0,1% FA) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn không màu (133 mg, 38,9%). MS (ESI): m /z = 291,3 $[M+H]^+$.

BB5

6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (1,5065 g, 4,41 mmol) trong DCM (22 mL) được bổ sung TFA (4,02 g, 2,72 mL, 35,3 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng (2,015 g, 4,42 mmol, 100%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 242,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Dung dịch của 2-clo-4-flophenol (756 mg, 562 µL, 5,16 mmol, CAS RN 1996-41-4), tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (1000 mg, 4,69 mmol,

CAS RN 1147557-97-8) và triphenylphosphin (1,48 g, 5,63 mmol, CAS RN 603-35-0) trong THF (23,4 mL) được bổ sung từng giọt DIAD (1,14 g, 1,09 mL, 5,63 mmol, CAS RN 2446-83-5) ở nhiệt độ 0°C và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Triphenylphosphin (738 mg, 2,81 mmol), sau đó là DIAD (569 mg, 547 µL, 2,81 mmol) được bổ sung vào đó và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và EtOAc (30 mL) được bổ sung vào đó. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra dầu màu da cam. Sản phẩm thô được cố định trên Isolute và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (40 gr, 0 đến 30 % EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (1,51 g, 4,19 mmol, 89,3%). MS (ESI): m/z = 286,2 $[M-56+H]^+$.

Theo cách tương tự như BB5 và BB5 bước a), các hợp chất trung gian BB6 đến BB13 trong bảng sau được điều chế từ phenol có bán trên thị trường.

Số thứ tự BB	Tên hệ thống	Nguyên liệu khởi đầu	MS, m/z
BB6	Muối 6-(4-(triflometyl) phenoxy)-2-azaspiro[3.3] heptan; trifloaxetat	4-(triflometyl)phenol 402-45-9)	258,2 $[M+H]^+$
BB7	6-(2-Flo-4-(triflometyl) phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat	2-Flo-4-(triflometyl)phenol (CAS: 77227-78-2)	276,2 $[M+H]^+$
BB8	6-(2-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat	2-Flo-4-(triflometoxy)phenol (CAS: 77227-78-2)	292,2 $[M+H]^+$
BB9	6-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan; muối	2-Clo-4-(triflometoxy)phenol (CAS: 70783-75-4)	308,2 $[M+H]^+$

	trifloaxetat		
BB10	6-(2-metoxy-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat	2-Metoxy-5-(triflometyl)phenol (CAS: 349-67-7)	288,2 $[M+H]^+$
BB11	6-(4-Clo-2-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat	4-Clo-2-(triflometyl)phenol (CAS: 53903-51-8)	292,2 $[M+H]^+$
BB12	6-(2,4-Diflophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat	2,4-Diflophenol (CAS: 367-27-1)	226,2 $[M+H]^+$
BB13	6-(3-Flo-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat	3-Flo-5-(triflometyl) phenol (CAS: 172333-87-8)	276,2 $[M+H]^+$

BB14

2-(2-Flo-4-(triflometyl)phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan; muối trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (21,3 mg, 52,8 µmol) trong DCM (520 µL) được bổ sung axit trifloaxetic (48,2 mg, 32,5 µL, 422 µmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (23,2 mg, 52,8 µmol, 100%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 304,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat

Dung dịch của 2-flo-4-(triflometyl)phenol (41 mg, 28,7 µL, 228 µmol, CAS RN 77227-78-2), tert-butyl 2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (50 mg, 207 µmol, CAS RN 240401-28-9) và triphenylphosphin (59,8 mg, 228 µmol, CAS RN 603-35-0) trong THF (1,04 mL) được bổ sung từng giọt DIAD (46,1 mg, 44,3 µL, 228 µmol,

CAS RN 2446-83-5) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô để tạo ra dầu không màu. Sản phẩm thô được cố định trên Isolute và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (12 gr, 0 đến 30% EtOAc trong n-heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu không màu (21,3 mg, 50,2 µmol, 24,2%). MS (ESI): m/z = 348,2 $[M-56+H]^+$.

BB15

2-(2-clo-4-flobenzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-(2-clo-4-flobenzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (65,5 mg, 192 µmol) trong DCM (961 µL) được bổ sung TFA (175 mg, 118 µL, 1,54 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng mà nó được kết tinh khi để yên (116,8 mg, 191 µmol, 99,4%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 241,1 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 6-(2-clo-4-flobenzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Huyền phù của tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat hemioxalat (50 mg, 204 µmol, CAS RN 1041026-71-4) và 2-clo-4-flobenzaldehyt (32,4 mg, 204 µmol, CAS RN 84194-36-5) trong DCE (1,02 mL) được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (64,9 mg, 306 µmol, CAS RN 56553-60-7), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Dung dịch được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các pha được tách riêng và lớp nước được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, được lọc qua $MgSO_4$ và được cho bay hơi tới trạng thái khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhạt (65,5 mg, 84,7%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 341,1 $[M+H]^+$.

BB16

2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (71,0 mg, 190 µmol) trong DCM (948 µL) được bổ

sung axit trifloaxetic (173 mg, 117 µL, 1,52 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng (119,5 mg, 188 µmol, 99%) hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (ESI): m/z = 275,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat

Huyền phù của tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat hemioxalat (50 mg, 204 µmol, CAS RN 1041026-71-4) và 2-flo-4-(triflometyl)benzaldehyt (39.2 mg, 27,8 µL, 204 µmol, CAS RN 89763-93-9) trong DCE (1,0 mL) được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (64,9 mg, 306 µmol, CAS RN 56553-60-7), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các pha được tách riêng và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được lọc qua $MgSO_4$ và cho bay hơi tới trạng thái khô. Phần còn lại được cố định trên Isolute và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (4 gr, 0 đến 40% theo tỷ lệ 3:1 của EtOAc/EtOH trong n-heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhạt (71,0 mg, 180 µmol, 88,2%). MS (ESI): m/z = 375,3 $[M+H]^+$.

BB17

2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan

Dung dịch của tert-butyl 2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (79 mg, 196 µmol) trong DCM (982 µL) được bổ sung axit trifloaxetic (179 mg, 121 µL, 1,57 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần còn lại thu được được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và pha nước được chiết ngược bằng EtOAc ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng (57,3 mg, 91,7%) hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 303,3 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat

Huyền phù của tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (50 mg, 221 µmol, CAS RN 896464-16-7) và 2-flo-4-(triflometyl)benzaldehyt (42,4 mg, 30,1 µL, 221 µmol, CAS RN 89763-93-9) trong DCE (1,1 mL) được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (70,2 mg, 331 µmol, CAS RN 56553-60-7), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các pha được tách riêng và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được lọc qua $MgSO_4$ và được cho bay hơi tới trạng thái khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu trắng nhạt (79,0 mg, 80%), hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (ESI): m/z = 403,4 $[M+H]^+$.

BB18

2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan

Dung dịch của tert-butyl 7-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-cacboxylat (123 mg, 275 µmol) trong DCM (1,38 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (251 mg, 170 µL, 2,2 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần còn lại thu được được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và pha nước được chiết ngược bằng EtOAc ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng (107,7 mg, 99,7%) hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 303,3 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 7-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-cacboxylat

Huyền phù của tert-butyl tert-butyl 2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-cacboxylat (83,1 mg, 367 µmol, CAS RN 236406-49-8) và 2-flo-4-(triflometyl)benzaldehyt (70,5 mg, 0,05 mL, 367 µmol, CAS RN 89763-93-9) trong DCE (1,1 mL) được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (117 mg, 550 µmol, CAS RN 56553-60-7), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các pha được tách riêng và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được lọc qua $MgSO_4$ và cho bay hơi tới trạng thái khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu

màu vàng nhạt (123,0 mg, 75%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 403,4 $[M+H]^+$.

BB19

2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan

Dung dịch của tert-butyl 2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacboxylat (147,6 mg, 361 µmol) trong DCM (1,8 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (329 mg, 223 µL, 2,89 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần còn lại thu được được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và pha nước được chiết ngược bằng EWtOAc ba lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng (84,7 mg, 77,3%), hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (ESI): m/z = 289,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacboxylat

Huyền phù của tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacboxylat (85,6 mg, 403 µmol, CAS RN 885270-86-0) và 2-flo-4-(triflometyl)benzaldehyt (77,5 mg, 55 µL, 403 µmol, CAS RN 89763-93-9) trong DCE (2,0 mL) được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (128 mg, 605 µmol, CAS RN 56553-60-7), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các pha được tách riêng và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được lọc qua $MgSO_4$ và được cho bay hơi tới trạng thái khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhạt (147,6 mg, 361 µmol, hiệu suất 89,5%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 389,3 $[M+H]^+$.

BB20

2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (54,7 mg, 140 µmol) trong DCM (700 µL) được bổ sung axit trifloaxetic (128 mg, 86,3 µL, 1,12 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu trắng nhạt (75,7 mg, 140 µmol, 100%), hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. MS (ESI): m/z = 291,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Huyền phù của tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat hemioxalat (50 mg, 204 µmol, CAS RN 885270-86-0) được bổ sung TEA (31 mg, 43 µL, 306 µmol), tiếp theo là 2-clo-4-flobenzensulfonyl clorua (58,5 mg, 37 µL, 255 µmol, CAS RN 85958-57-2) và dung dịch trong màu thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được làm dừng bằng nước. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (54,7 mg, 65,1%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 335,1 $[M+H]^+$.

BB21

2-((2-flo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-((2-flo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (67,6 mg, 159 µmol) trong DCM (796 µL) được bổ sung TFA (145 mg, 98,2 µL, 1,27 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng (90 mg, 99,3%), hợp chất được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 325,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 6-((2-flo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Huyền phù của tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat hemioxalat (50 mg, 204 µmol, CAS RN 885270-86-0) trong DCM được bổ sung TEA (31 mg, 42,7 µL, 306 µmol), tiếp theo là 2-flo-4-(triflometyl)benzensulfonyl clorua (59 mg, 225 µmol, CAS 1177009-38-9) và dung dịch trong màu thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được làm dừng bằng nước. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng DCM. Các

lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (67,6 mg, 74,1%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 369,2 $[M+H]^+$.

BB22

6-[[4,5-bis(triflometyl)-2-pyridyl]oxy]-2-azaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-((4,5-bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (0,334 g, 783 µmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được bổ sung TFA (893 mg, 604 µl, 7,83 mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không cao để tạo ra 366 mg sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z = 327,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 6-((4,5-bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Dung dịch của tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (0,2 g, 938 µmol) trong THF khô (3 mLmL) được bổ sung dung dịch kali tert-butoxit 1M trong THF (985 µl, 985 µmol) và hỗn hợp phản ứng màu đục được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, tiếp theo bằng cách bổ sung 2-clo-4,5-bis(triflometyl)pyridin (234 mg, 938 µmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Phản ứng thô được pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước, pha hữu cơ được thu gom và pha nước được chiết ngược bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được làm bay hơi đến trạng thái khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, 0% đến 100% EtOAc trong heptan). Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng chất rắn màu trắng, 334 mg. MS (ESI): m/z = 371.2 $[M - 56 + H]^+$

BB23

6-[[5,6-bis(triflometyl)-2-pyridyl]oxy]-2-azaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-((5,6-bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (0,376 g, 882 µmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được bổ sung TFA (1,01 g, 679 µl, 8,82 mmol) . Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt

độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không cao để tạo ra 398 mg sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z = 327,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 6-((5,6-bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Dung dịch của tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (0,2 g, 938 µmol) trong THF khô (3 mL) được bổ sung dung dịch kali tert-butoxit 1M trong THF (985 µl, 985 µmol) và hỗn hợp phản ứng màu đục được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, tiếp theo bằng cách bổ sung 6-clo-2,3-bis(triflometyl)pyridin (234 mg, 938 µmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Phản ứng thô được pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước, pha hữu cơ được thu gom và pha nước được chiết ngược bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được làm bay hơi đến trạng thái khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, 0% đến 100% EtOAc trong heptan). Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng chất rắn màu trắng, 376 mg. MS (ESI): m/z = 371,2 $[M–56+H]^+$.

BB24

Muối 2-clo-4-flo-N-metyl-N-[(3R)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl]benzensulfonamit hydroclorua

Trong một ống thể tích 10mL, tert-butyl (R)-3-((2-clo-4-flo-N-metylphenyl)sulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (87 mg, 188 µmol) được hòa tan trong DCM (3,61 mL) và HCl trong dietylete 2M (752 µL, 1,5 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (ESI): m/z = 363,1 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl (R)-3-((2-clo-4-flophenyl)sulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat

Trong một ống thể tích 20mL được làm sạch bằng argon, tert-butyl (R)-3-amino-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (80 mg, 312 µmol) được hòa tan trong DCM (2,67 mL). TEA (69,5 mg, 687 µmol) và 2-clo-4-flobenzensulfonyl clorua (75,1 mg,

328 µmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM / nước, làm khô bằng Na_2SO_4, dung môi được loại bỏ trong chân không, và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột Gemini NX, ACN / nước + 0,1% TEA gradien). Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu trắng (83 mg). MS (ESI): m/z = 448,9 $[M-H]^-$.

Bước b) tert-Butyl (R)-3-((2-clo-4-flo-N-metylphenyl)sulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat

Dung dịch của tert-butyl (R)-3-((2-clo-4-flophenyl)sulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (110 mg, 245 µmol) trong DMF (2 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung NaH trong dầu khoáng 60% (14,7 mg, 368 µmol.). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, iodometan (104 mg, 46 µL, 735 µmol) được bổ sung vào đó, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ.

Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung, và lớp nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (cột Gemini NX, ACN / nước + 0,1% HCOOH gradien). 87 mg sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): m/z = 407,2 $[M–56+H]^+$.

BB25

6-[[5-(triflometyl)-2-pyridyl]oxy]-2-azaspiro[3.3]heptan; muối trifloaxetat

tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (0,314 g, 876 µmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (3mL) và TFA (799 mg, 540 µL, 7,01 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (ESI): m/z = 259,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Dung dịch của tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (0,200 g, 938 µmol) trong THF khô (3 mL) được bổ sung dung dịch kali tert-butoxit 1M trong THF (985 µl, 985 µmol) và hỗn hợp phản ứng màu đục được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, tiếp theo bằng cách bổ sung 2-bromo-5-

(triflometyl)pyridin (212 mg, 938 µmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Phản ứng thô được pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước, pha hữu cơ được thu gom và pha nước được chiết ngược bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được làm bay hơi đến trạng thái khô. Tinh chế: Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, 0% đến 100% EtOAc trong heptan). Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (314 mg). MS (ESI): m/z = 303,2 $[M–56+H]^+$.

BB26

6-[[4-metyl-3-(triflometyl)phenyl]metoxy]-2-azaspiro[3.3]heptan

tert-Butyl 6-((4-metyl-3-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (170mg, 441 µmol) được hòa tan trong DCM (2 mL) và TFA (302 mg, 204 µL, 2,65 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (ESI): m/z = 286,3 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 6-((4-metyl-3-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Trong một ống thể tích 20 ml trong môi trường argon, tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (142 mg, 664 µmol) được hòa tan trong DMF (2,5 mL) và được làm lạnh xuống 2-4°C. NaH (31,9 mg, 797 µmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Chậu làm lạnh được loại bỏ và 4-(bromometyl)-1-metyl-2-(triflometyl)benzen (168mg, 664 µmol) được bổ sung vào đó, sau đó được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 3 giờ. 3 mL dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung, chiết bằng nước/EtOAc/NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (20g silic oxit với heptan/EtOAc 0 đến 40% trong 30 phút tại bước sóng UV 265 nm). MS (ESI): m/z = 330,2 $[M-56+H]^+$.

BB27

2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan hydroclorua

Trong một ống thể tích 10 mL, tert-butyl 2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (140 mg, 334 µmol) được hòa tan trong DCM (4

mL) và HCl trong dietylete 2M (1 mL, 2 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (ESI): m/z = 319,1 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat

Trong một ống 20 mL được làm sạch bằng argon, tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (80 mg, 353 µmol) được hòa tan trong DCM (3,3 mL). TEA (78,7 mg, 108 µL, 778 µmol) và 2-clo-4-flobenzensulfonyl clorua (89,1 mg, 389 µmol) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được chiết bằng DCM / nước, phân đoạn hữu cơ được kết hợp và làm khô trên Na_2SO_4, dung môi được loại bỏ trong chân không, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (YMC-Triart C18, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, 9 phút, gradien ACN / nước+0,1% TEA). Sản phẩm thu được là bọt màu trắng. MS (ESI): m/z = 363,1 $[M-56+H]^+$.

BB28

6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan 2,2,2-trifloaxetat

tert-Butyl 6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (235mg, 604 µmol) được hòa tan trong DCM (3 mL) và TFA (344 mg, 232 µL, 3,02 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ và được cô trong chân không (được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluol, EE+Hep). Sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (ESI): m/z = 290,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa tert-butyl 6-hydroxy-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (250mg, 1,17 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung NaH 60% trong dầu khoáng (51,6 mg, 1,29 mmol) theo các phần và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong chậu đá trong thời gian 5 phút, tiếp theo bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút. Dung dịch của 2-flo-4-(triflometyl)benzyl metansulfonat (383 mg, 1,41 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL) và được bổ sung

từng giọt vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Việc khuấy huyền phù đặc được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (10 mL) và EtOAc (20 mL) và các lớp được tách riêng. Chiết lớp chứa nước một lần với EtOAc (50 mL). Các lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, làm khô trên MgSO4, lọc, xử lý bằng silicagel và cho bay hơi. Tinh chế hợp chất bằng sắc ký gel silic oxit trên cột 20 g sử dụng hệ MPLC rửa giải với gradien của n-heptan: EtOAc (100: 0 đến 50: 40) để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (235 mg). MS (ESI): m/z = 334,2 $[M-56+H]^+$.

BB29

(R)-N-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-4-(triflometyl)benzensulfonamit hydroclorua

Trong một ống thể tích 10 mL, tert-butyl (R)-3-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (63mg, 136 µmol) được hòa tan trong DCM (1 mL) và HCl trong dietylete 2M (678 uL, 1,36 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (ESI): m/z = 365,1 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl (R)-3-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat

Trong một ống thể tích 20 mL được làm sạch bằng argon, tert-butyl (R)-3-amino-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (60 mg, 234 µmol) được hòa tan trong DCM (2 mL). TEA (52,1 mg, 515 µmol) và 4-(triflometyl)benzensulfonyl clorua (68,7 mg, 281 µmol) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được chiết bằng DCM / nước, phân đoạn hữu cơ được kết hợp và làm khô trên Na_2SO_4, dung môi được loại bỏ trong chân không, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Gemini NX, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, gradien ACN / nước+0,1% TEA). Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu trắng (63 mg). MS (ESI): m/z = 463,3 $[M-H]^-$.

BB30

(R)-N-metyl-N-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit hydroclorua

Trong một ống thể tích 10 mL, tert-butyl (R)-3-(N-metylphenylsulfonamido)-1-

oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (96mg, 234 µmol) được hòa tan trong DCM (1 mL) và HCl trong dietylete 2M (1,75 mL, 3,51 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (ESI): m/z = 311,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl (R)-3-(phenylsulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decane-8-cacboxylat

Trong một ống thể tích 20 mL được làm sạch bằng argon, tert-butyl (R)-3-amino-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (60 mg, 234 µmol) được hòa tan trong DCM (2 mL). TEA (52,1 mg, 515 µmol) và benzensulfonyl clorua (49,6 mg, 281 µmol) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được chiết bằng DCM / nước, phân đoạn hữu cơ được kết hợp và làm khô trên Na_2SO_4, dung môi được loại bỏ trong chân không, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Gemini NX, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, gradien ACN / nước+0,1% TEA). Sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu trắng (63 mg). MS (ESI): m/z = 395,3 $[M-H]^-$.

Bước b) tert-Butyl (R)-3-(N-metylphenylsulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat

Dung dịch của tert-butyl (R)-3-(phenylsulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (110 mg, 277 µmol) trong DMF (1,2 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung NaH trong dầu khoáng 60% (16,6 mg, 416 µmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, iodometan (118 mg, 52 µL, 832 µmol) được bổ sung vào đó, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung, và lớp nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. (Gemini NX, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, gradien ACN / nước+0,1% TEA). Sản phẩm thu được ở dạng dầu không màu (96 mg). MS (ESI): m/z = 355,1 $[M-56+H]^+$.

BB31

(R)-2-clo-4-flo-N-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit hydroclorua

Trong một ống thể tích 10 mL, tert-butyl (R)-3-((2-clo-4-

flophenyl)sulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (64mg, 143 µmol) được hòa tan trong DCM (2 mL) và HCl trong dietyl ete 2M (1070 µL, 2,14 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (ESI): m/z = 349,1 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-butyl (R)-3-((2-clo-4-flophenyl)sulfonamido)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat

Quá trình tổng hợp được mô tả trong BB24.

BB32

(R)-N-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-(triflometyl)benzensulfonamit hydroclorua

Được tổng hợp như được mô tả trong BB29, khởi đầu từ tert-butyl (R)-3-amino-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (60 mg, 234 umol), và 3-(triflometyl)benzensulfonyl clorua (68,7 mg, 281 µmol). 53 mg sản phẩm thu được ở dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z = 365,1 $[M+H]^+$.

BB33

N-(2-clo-4-flobenzyl)-N-metyl-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-amine trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (0,107 g, 259 µmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (236 mg, 160 µL, 2,07 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhạt (111 mg), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 313,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat

Dung dịch của tert-butyl 3-amino-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (0,5 g, 1,95 mmol) và 2-clo-4-flobenzaldehyt (309 mg, 1,95 mmol) trong MeOH (12 mL) được bổ sung natri xyanobohydrua (613 mg, 9,75 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ để xử lý, hỗn hợp phản ứng được rót vào $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng

nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silicagel, 20 g, 0% đến 100% EtOAc trong heptan) để thu được 231 mg sản phẩm ở dạng dầu không màu. MS (ESI): m/z = 399,2 $[M+H]^+$.

Bước b) tert-Butyl 3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat

Dung dịch của tert-butyl 3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (0,100 g, 251 µmol) trong DMF (1,5 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung NaH 60% trong dầu khoáng (15 mg, 376 µmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó iodometan (107 mg, 47 µl, 752 µmol) được bổ sung, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung, và lớp nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng (104 mg), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (ESI): m/z = 413,4 $[M+H]^+$.

BB34

N-(2-clo-4-flobenzyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-amin trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (0,088 g, 221 µmol) trong DCM (1 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (201 mg, 136 µL, 1,76 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu không màu (91 mg), dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước a) tert-Butyl 3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat

tert-Butyl 3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat được tổng hợp như được mô tả trong BB33.

BB35

2-((4-(Triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan hydroclorua

Trong một ống thể tích 10mL, tert-butyl 2-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (124mg, 285 µmol) được hòa tan trong DCM (4 mL) và HCl trong dietylete 2M (856 µl, 1,71 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm thu được ở dạng chất rắn màu trắng (105 mg) và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. MS (ESI): m/z = 335,1 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 2-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat

Trong một ống thể tích 20 mL được làm sạch bằng argon, tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (80 mg, 353 µmol, đương lượng: 1) được hòa tan trong DCM (3,3 mL). TEA (78,7 mg, 108 µL, 778 µmol) và 4-(triflometyl)benzensulfonyl clorua (95,1 mg, 389 µmol) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được chiết bằng DCM / nước, phân đoạn hữu cơ được kết hợp và làm khô trên Na_2SO_4, dung môi được loại bỏ trong chân không, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (YMC-Triart C18, 12 nm, 5 µm, 100 x 30 mm, 9 phút, gradien ACN / nước+0,1% TEA). Sản phẩm thu được là bọt màu trắng. MS (ESI): m/z = 379,1 $[M-56+H]^+$.

BB36

2-(phenylsulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan hydroclorua

BB36 thu được từ tert-butyl 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (80 mg, 353 µmol) và benzensulfonyl clorua (74,9 mg, 424 µmol), như được mô tả đối với BB35. MS (ESI): m/z = 267,2 $[M+H]^+$.

BB37

2-(2,4-Diflophenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 2-(2,4-diflophenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (510 mg, 1,44 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (823 mg, 556 µL, 7,22 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (510 mg), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 254,2 $[M+H]^+$

Bước a) tert-Butyl 2-(2,4-diflophenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat

Trong một bình sulphonat hóa bốn cổ thể tích 25 mL trong môi trường argon, tert-butyl 2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (401 mg, 1,66 mmol, CAS RN 240401-28-9) được hòa tan trong THF (6 mL), 2,4-diflophenol (216 mg, 159 µL, 1,66 mmol) và triphenylphosphin (479 mg, 1,83 mmol) được bổ sung. Dung dịch trong màu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5, sau đó được làm lạnh xuống 0-2°C và DEAD (318 mg, 289 µL, 1,83 mmol) được bổ sung từ từ trong 10 phút vào đó, tiếp tục khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 2-4°C, sau đó chậu làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. 20 mL dietylete được bổ sung, hỗn hợp được rửa bằng nước, 1M NaOH và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silicagel, 50 g, 0% đến 40% EtOAc trong heptan) để thu được 511 mg sản phẩm ở dạng dầu không màu. MS (ESI): m/z = 298,3 $[M-56+H]^+$.

BB38

2-(2-clo-4-flophenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan trifloaxetat

BB38 thu được từ tert-butyl 2-hydroxy-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacboxylat (412 mg, 1,71 mmol) và 2-clo-4-flophenol (250 mg, 1,71 mmol), như được mô tả đối với BB37. MS (ESI): m/z = 270,2 $[M+H]^+$.

BB39

6-[[2-flo-4-(triflometyl)phenoxy]metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan triflo axetat

BB39 thu được theo cách tương tự như BB37 từ tert-butyl 6-[[2-flo-4-(triflometyl)phenoxy]metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 290,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-Butyl 6-[[2-flo-4-(triflometyl)phenoxy]metyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat Hợp chất thu được theo cách tương tự như ví dụ 37, bước a, từ tert-butyl 6-(hydroxymetyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (CAS RN 1363381-93-4) và 2-flo-4-(triflometyl)phenol (CAS RN 77227-78-2). Sau khi chiết, nguyên liệu được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 334,1 $[M-56-H]^+$.

BB40

6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-6-(triflometyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB40 thu được theo cách tương tự như BB25 từ tert-butyl 6-hydroxy-6-(triflometyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (CAS 1251923-04-2) và 1-(bromometyl)-2-flo-4-(triflometyl)benzen. MS (ESI): m/z = 358,1 $[M-56-H]^+$.

BB41

6-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (0,151 g, 420 µmol) trong DCM (4 ml) được bổ sung TFA (240 mg, 162 µl, 2,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô trong chân không (được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen) tạo ra 143 mg dầu không màu, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 260,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-butyl 6-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Lọ thể tích 20 mL có bố trí thành khuấy được bổ sung chất quang xúc tác $(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$ (6,09 mg, 5,43 µmol), 1-bromo-2-flo-4-(triflometyl)benzen (198 mg, 137 µl, 815 µmol), tert-butyl 6-bromo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (0,150 g, 543 µmol), tris(trimetylsilyl)silan (135 mg, 168 µl, 543 µmol) và natri cacbonat khan (115 mg, 1,09 mmol). Lọ được gắn kín và để ở trong môi trường argon trước khi DME (3 ml) được bổ sung. Một lọ riêng biệt được bổ sung phức hợp niken(II) clorua etylen glycol dimetyl ete (1,19 mg, 5,43 µmol) và 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridin (1,46 mg, 5,43 µmol). Lọ tiền chất xúc tác được gắn kín, làm sạch bằng argon, sau đó được bổ sung DME (2 ml). Lọ tiền chất xúc tác được nghiền siêu âm trong 5 phút, sau đó, 1 mL (0,5 mol% chất xúc tác, 0,005 đương lượng) được phun vào trong bình phản ứng. Dung dịch được khử khí bằng cách phun vào bằng khí argon. Phản ứng được khuấy và được chiếu xạ bằng đèn 420 nm trong 5 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng cách tiếp xúc với không khí và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silicagel, 50 g, 0% đến 20% EtOAc trong heptan), tạo ra 151 mg (hiệu suất 77%, không tinh khiết dựa vào NMR) chất lỏng không màu, chất lỏng này được sử dụng trong bước tiếp theo. MS (ESI): m/z = 304,2 $[M-56-H]^+$.

BB42

6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (0,102 g, 273 µmol) trong DCM (3 ml) được bổ sung TFA (156 mg, 105 µl, 1,37 mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó được cô trong chân không (được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen) tạo ra 108 mg dầu không màu, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 274,2 $[M+H]^+$.

Bước a) (2-flo-4-(triflometyl)benzyl)triphenylphosphoni bromua

Trong môi trường argon, triphenylphosphin (1,02 g, 3,89 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) và 1-(bromometyl)-2-flo-4-(triflometyl)benzen (1 g, 3,89 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Huyền phù được cho làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được bổ sung 100 mL MTBE và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Chất rắn được lọc và rửa bằng MTBE. Chất rắn được làm khô trong HV, sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Chất rắn màu trắng, 2,02 g (98%). MS (ESI): m/z = 439,2 $[M+H]^+$.

Bước b) tert-butyl 6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyliden)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Trong môi trường argon ở nhiệt độ -78°C, (2-flo-4-(triflometyl)benzyl)triphenylphosphoni bromua (0,5 g, 963 µmol) được hòa tan trong THF khô (5 ml) và LiHMDS (1,93 ml, 1,93 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy -78°C trong 2 giờ. Sau đó ở nhiệt độ trong phòng, tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (407 mg, 1,93 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C qua đêm. MTBE được bổ sung và chất kết tủa được lọc ra (triphenylphoshinoxit). Dịch lọc được cô và được tinh chế trực tiếp. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silicagel, 20 g, 0% đến 80% EtOAc trong heptan) tạo ra sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng (119 mg, 33%). MS (ESI): m/z = 316,2 $[M-56+H]^+$.

Bước c) tert-butyl 6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

tert-butyl 6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyliden)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

(0,119 g, 320 µmol) được hòa tan trong etyl axetat (2,5 ml). Bình được làm sạch và được nạp lại bằng khí argon (3x). Pd-C (34,1 mg, 32 µmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong môi trường H_2 (khí cầu) trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, rửa bằng EtOAc và làm khô trong chân không, tạo ra sản phẩm ở dạng dầu không màu (108 mg, 90%). MS (ESI): m/z = 318,2 $[M-56+H]^+$.

BB43

6-(2-clo-4-flobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB43 thu được theo cách tương tự như BB42 khởi đầu từ tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và 1-(bromometyl)-2-clo-4-flobenzen. MS (ESI): m/z = 240,1 $[M+H]^+$.

BB44

6-(2,4-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB44 thu được theo cách tương tự như BB42 khởi đầu từ tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và 1-(bromometyl)-2,4-diflobenzen. MS (ESI): m/z = 224,1 $[M+H]^+$.

BB45

6-(2-metoxy-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB45 thu được theo cách tương tự như BB42 khởi đầu từ tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và 1-(bromometyl)-2-metoxy-4-(triflometyl)benzen. MS (ESI): m/z = 286,2 $[M+H]^+$.

BB46

6-(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB46 thu được theo cách tương tự như BB42 khởi đầu từ tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và 1-(bromometyl)-2-flo-6-(triflometyl)benzen. MS (ESI): m/z = 274,2 $[M+H]^+$.

BB47

6-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB47 thu được từ tert-butyl 6-(hydroxymetyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-

cacboxylat (300 mg, 1,32 mmol) và 2-clo-4-flophenol (193 mg, 1,32 mmol), như được mô tả đối với BB37. MS (ESI): m/z = 256,1 $[M+H]^+$.

BB48

2-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (230 mg, 672 µmol) trong DCM (2 ml) được bổ sung TFA (306 mg, 207 µl, 2,69 mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được cô trong chân không (được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen) tạo ra 245 mg dầu không màu, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 243,2 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-butyl 6-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Bình thót cổ được bổ sung: 1-bromo-3-(triflometyl)benzen (170 mg, 104 µl, 756 µmol), tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (165 mg, 831 µmol), Cs_2CO_3 (492 mg, 1,51 mmol) và 1,4-dioxan (4 ml), huyền phù được thổi vào bằng khí N_2 trong 5 phút và clo(2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) (RuPhos Pd G2, 29,3 mg, 37,8 µmol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt tới 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng 10 mL EA và được lọc qua xelit, dịch lọc được cô để tạo ra dầu màu vàng. Sau đó, dầu này được tinh chế trên 20g silic oxit với heptan / EA 0 - 40%, các phần sản phẩm được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (233 mg, 90%). MS (ESI): m/z = 343,2 $[M+H]^+$.

BB49

2-(4-isopropoxyphenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan 2,2,2-trifloaxetat

BB49 thu được theo cách tương tự như BB48 khởi đầu từ tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và 1-bromo-4-isopropoxybenzen. Phản ứng được gia nhiệt tới 120°C trong 4 giờ. MS (ESI): m/z = 233,2 $[M+H]^+$.

BB50

1-(4-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)phenyl)pyrolidin-2-on 2,2,2-trifloaxetat

BB50 thu được theo cách tương tự như BB48 khởi đầu từ tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacboxylat và 1-(4-bromophenyl)pyrolidin-2-on. Phản ứng được

gia nhiệt tới 125°C trong 18 giờ. MS (ESI): m/z = 272,3 $[M+H]^+$.

BB51

2-(4-metoxy-3-metylphenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan trifloaxetat

BB51 thu được theo cách tương tự như BB48 khởi đầu từ tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacboxylat và 4-bromo-1-metoxy-2-metylbenzen. Phản ứng được gia nhiệt tới 125°C trong 18 giờ. MS (ESI): m/z = 233,2 $[M+H]^+$.

BB52

2-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan trifloaxetat

BB52 thu được theo cách tương tự như BB48 khởi đầu từ tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacboxylat và 4-bromo-1-clo-2-(triflometyl)benzen. Phản ứng được gia nhiệt tới 125°C trong 18 giờ. MS (ESI): m/z = 291,1 $[M+H]^+$.

BB53

2-(2-flopyridin-4-yl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan dihydroclorua

BB53 thu được theo cách tương tự như BB48 khởi đầu từ tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacboxylat và 4-bromo-2-flopyridin. Phản ứng được gia nhiệt tới 125°C trong 18 giờ. Phản ứng loại bảo vệ đạt được sử dụng 2M HCl trong dietyl ete (16 giờ, nhiệt độ trong phòng). MS (ESI): m/z = 208,2 $[M+H]^+$.

BB54

2-(2,5-bis(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB54 thu được theo cách tương tự như BB48 khởi đầu từ tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacboxylat và 4-bromo-2-flopyridin. Phản ứng được gia nhiệt tới 120°C trong 4 giờ. MS (ESI): m/z = 311,4 $[M+H]^+$.

BB55

2-((4-flo-2-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-((4-flo-2-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (269mg, 634 µmol) trong DCM (2 ml) được bổ sung TFA (434 mg, 293 µl, 3,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó được cô trong chân không (được tạo hỗn

hợp đồng sối với toluen) tạo ra 264 mg chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 325,1 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-butyl 6-((4-flo-2-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Trong một ống thủy tinh thể tích 20 ml trong môi trường argon, tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (190mg, 958 µmol) trong DCM (3 ml) và TEA (145 mg, 200 µl, 1,44 mmol) được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó 4-flo-2-(triflometyl)benzensulfonyl clorua (315 mg, 1,2 mmol) được bổ sung (tỏa nhiệt nhẹ) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. 10 ml DCM được bổ sung và silicagel, dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không và phương pháp sắc ký trên 20g silic oxit với heptan / EA (0 đến 50% trong 35 phút) tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (269 mg, 66%). MS (ESI): m/z = 369,1 $[M-56+H]^+$.

BB56

6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

Dung dịch của tert-butyl 6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (209mg, 536 µmol) trong DCM (2 ml) được bổ sung TFA (306 mg, 207 µl, 2,68 mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và sau đó được cô trong chân không (được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen), 5ml dietyl ete được bổ sung và huyền phù được đưa vào trong bể siêu âm, lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (195 mg, 100%), được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z = 290,1 $[M+H]^+$.

Bước a) tert-butyl 6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Trong một ống thủy tinh thể tích 20ml, tert-butyl 6-((metylsulfonyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (538 mg, 1,84 mmol), 2-clo-4-flobenzenthiol (250mg, 1,54 mmol) và K_2CO_3 (425 mg, 3,07 mmol) được hòa tan trong DMF (7 ml) trong môi trường argon. Huyền phù được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20 ml), được rửa hai lần bằng nước (40 ml), sau đó bằng nước muối (40 ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên 50g silic oxit với heptan / EA 0 đến 40% trong 40 phút, sau khi loại bỏ dung môi trong chân

không, sản phẩm thu được ở dạng dầu nhớt không màu (218 mg, 38%). MS (ESI): m/z = 302,1 $[M-56+H]^+$.

Bước b) tert-butyl 6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat

Trong một ống thủy tinh thể tích 25 ml trong môi trường argon, tert-butyl 6-((2-clo-4-flophenyl)thio)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (218mg, 609 µmol) được hòa tan trong DCM (8 ml), mCPBA (315 mg, 1,28 mmol) được bổ sung theo các phần ở nhiệt độ 10-12°C, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. 10ml DCM được bổ sung, pha hữu cơ được rửa bằng 5% $NaHCO_3$, nước và nước muối, làm khô bằng MgSO4 và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sắc ký trên 20g silic oxit với heptan / EA (0 đến 50%) tạo ra sản phẩm là 209 mg (88%) chất rắn màu trắng. MS (ESI): m/z = 334,1 $[M-56+H]^+$.

BB57

2-((3-clo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB57 thu được theo cách tương tự như BB55 khởi đầu từ tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và 3-clo-4-(triflometyl)benzensulfonyl clorua. MS (ESI): m/z = 341,0 $[M+H]^+$.

BB58

2-((2,4-bis(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB58 thu được theo cách tương tự như BB55 khởi đầu từ tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và 2,4-bis(triflometyl)benzensulfonyl clorua. MS (ESI): m/z = 419,1 $[M+H]^+$.

BB59

6-(2,6-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB59 thu được theo cách tương tự như BB42 khởi đầu từ tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và 1-(bromometyl)-2,6-diflo-benzen. MS (ESI): m/z = 224,1 $[M+H]^+$.

BB60

6-(2-flo-6-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB60 thu được theo cách tương tự như BB42 khởi đầu từ tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và 1-(bromometyl)-2-flo-6-metoxybenzen. MS (ESI): m/z = 236,2 $[M+H]^+$.

BB61

6-(2-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan trifloaxetat

BB61 thu được theo cách tương tự như BB42 khởi đầu từ tert-butyl 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat và 1-(bromometyl)-2-metoxybenzen. MS (ESI): m/z = 218,2 $[M+H]^+$.

BB62

2-((2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metyl)-3-flophenol

Trong một bình đáy tròn thể tích 10 mL, tert-butyl 6-(2-flo-6-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat (0,050 g, 149 µmol) được kết hợp với DCM (1 ml) để tạo ra dung dịch không màu. BBr_3 (37,3 mg, 14,1 µl, 149 µmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. BBr_3 (37,3 mg, 14,1 µl, 149 µmol) lại được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc / THF. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. MS (ESI): m/z = 222,2 $[M+H]^+$.

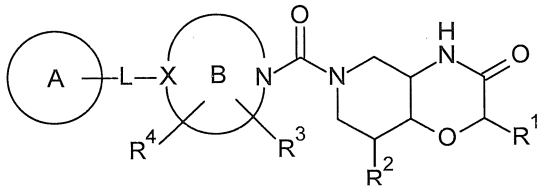
BB63

2-((2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metyl)phenol

BB61 thu được theo cách tương tự như BB62 khởi đầu từ tert-butyl 6-(2-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacboxylat. MS (ESI): m/z = 204,2 $[M+H]^+$.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

(i) X là C-R^5;

L là liên kết cộng hóa trị, $-(CH_2)_n-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-$, $-(CH_2)_n-NH-$, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-(CH_2)_p-$, $-NH-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_p-$, $-SO_2-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-$, $-SO_2-NH-$, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-SO_2-$, $-NH-SO_2-$, cacbonyl, $-(CH_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-CF_2-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_p-CF_2-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_p-$, $-SO_2-$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-$, $-NH-C(O)-$ hoặc $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-C(O)-$; và

A là:

(i) C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

(ii) heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

(ii) X là N;

L là liên kết cộng hóa trị, $-(CH_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-SO_2-$, cacbonyl, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-(CH_2)_p-$, $-NH-(CH_2)_p-$, $-O-(CH_2)_p-$, $-CF_2-CH_2-$, $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-SO_2-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(O)-$ hoặc $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})-C(O)-$; và

A là:

(i) C_{6-14}-aryl được thế bằng R^7, R^8 và R^9; hoặc

(ii) heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh được thế bằng R^{10}, R^{11} và R^{12}; hoặc

(iii) X là N;

L là C_{1-6}-alkoxycacbonyl, C_{6-14}-aryloxycacbonyl hoặc heteroaryloxycacbonyl có từ 5 đến 14 cạnh; và

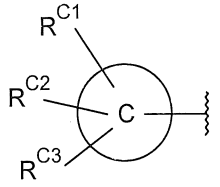
A không có mặt;

B là vòng spiro hai vòng;

R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 độc lập là hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6}-alkyl hoặc halo-C_{1-6}-alkyl;

R^6 là C_{6-14}-aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh;

mỗi R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} ở mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, hydroxy,

C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkoxy, SF_5, C_{1-6}-alkylsulfonyl, xyano hoặc nhóm 

;

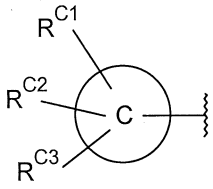
C là heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh hoặc C_{3-10}-xycloalkyl;

mỗi R^{C1}, R^{C2} và R^{C3} độc lập là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, oxo, halogen, hydroxy, C_{1-6}-alkoxy hoặc halo-C_{1-6}-alkoxy;

mỗi lần xuất hiện của n độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3; và

mỗi lần xuất hiện của p độc lập là 1, 2 hoặc 3.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^2, R^3, và R^4 đều là hydro.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là hydro, hydroxy, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkoxy, SF_5 hoặc nhóm 

; trong đó

C là heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh;

R^{C1} là C_{1-6}-alkyl, halo- C_{1-6}-alkyl hoặc oxo; và

R^{C2} và R^{C3} đều là hydro;

R^8 là hydro, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkyl hoặc halogen;

R^9 và R^{12} đều là hydtro;

R^{10} là halogen hoặc halo-C_{1-6}-alkyl; và

R^{11} là hydro hoặc halo-C_{1-6}-alkyl.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 3, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^7 là hydro, C_{1-6}-alkyl, halo-C_{1-6}-alkyl, halogen, C_{1-6}-alkoxy, halo-C_{1-6}-alkoxy hoặc SF_5;

R^8 là hydro, halo-C_{1-6}-alkyl hoặc halogen;

R^9 và R^{12} đều là hydro;

R^{10} là halo-C_{1-6}-alkyl; và

R^{11} là hydro hoặc halo-C_{1-6}-alkyl.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 4, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^7 là hydro, flo, clo, CF_3, metyl, metoxy, triflometoxy hoặc SF_5;

R^8 là hydro, CF_3, clo hoặc flo;

R^9 và R^{12} đều là hydro;

R^{10} là CF_3; và

R^{11} là hydro hoặc CF_3.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó A là phenyl hoặc pyridyl.

7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C-R^5;

L là liên kết cộng hóa trị, –$(CH_2)_n$-N(C_{1-6}-alkyl)–, –$(CH_2)_n$-NH–, –$(CH_2)_n$-O–, –OCH_2–, –CH_2–, –SO_2–, –SO_2-N(C_{1-6}-alkyl)– hoặc –SO_2-NH–;

n là 0 hoặc 1; và

R^5 là hydro hoặc halo-C_{1-6}-alkyl; hoặc

X là N;

L là liên kết cộng hóa trị, –CH_2–, –CHR^6– hoặc –SO_2–; và

R^6 là C_{6-14}-aryl.

8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 7, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C-R^5;

L là liên kết cộng hóa trị, –CH_2O–, –O–, –OCH_2–, –CH_2– hoặc –SO_2-N(C_{1-6}-alkyl)–; và

R^5 là hydro; hoặc

X là N; và

L là $–CH_2–$ hoặc $–SO_2–$.

9. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 8, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là C-R^5;

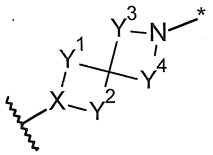
L là liên kết cộng hóa trị, $–CH_2O–$, –O–, $–OCH_2–$, $–CH_2–$ hoặc $–SO_2$-N(metyl); và

R^5 là hydro; hoặc

X là N; và

L là $–CH_2–$ hoặc $–SO_2–$.

10. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó B là vòng spiro hai vòng có công thức (II):



(II)

trong đó:

X là như được xác định trong bản mô tả này;

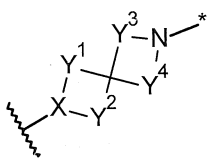
mỗi Y^1, Y^2, Y^3 và Y^4 độc lập là $–(CH_2)_m–$, $–(CH_2)_mO–$, $–O(CH_2)_m–$, $–(CH_2)_mNH–$ hoặc $–NH(CH_2)_m–$;

mỗi lần xuất hiện của m độc lập là 1, 2 hoặc 3;

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I).

11. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 10, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó B là vòng spiro hai vòng có công thức (II):



(II)

trong đó:

X như được xác định trong bản mô tả này;

Y^1 là $–(CH_2)_m–$ hoặc $–(CH_2)_mO–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

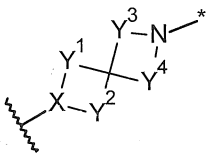
Y^2 là $–CH_2–$ hoặc $–CH_2O–$;

mỗi Y^3 và Y^4 độc lập là $–(CH_2)_m–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I).

12. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 11, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó B là vòng spiro hai vòng có công thức (II):



(II)

trong đó:

X như được xác định trong bản mô tả này;

Y^1 là $–CH_2–$;

Y^2 là $–CH_2–$ hoặc $–CH_2O–$;

mỗi Y^3 và Y^4 độc lập là $–(CH_2)_m–$, trong đó m là 1 hoặc 2;

đường lượn sóng chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với L trong công thức (I); và

ký hiệu hoa thị chỉ ra điểm gắn kết của vòng spiro hai vòng B với phần còn lại của công thức (I).

13. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) này được chọn từ nhóm gồm:
(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H -pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro -2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-clo-2-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-Diflophenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(3-flo-5-(triflometyl)phenoxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flobenzyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(7-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

rac-(4aR,8aS)-N-((R)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

rac-(4aR,8aS)-N-((S)-8-(3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;

rac-(4aR,8aS)-6-(2-benzhydryl-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-flophenyl)sulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(6-((4,5-bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(6-((5,6-Bis(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
2-clo-4-flo-N-metyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;
(4aR,8aS)-6-(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(6-((4-metyl-3-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-4-(triflometyl)benzensulfonamit;
N-metyl-N-((R)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;
2-clo-4-flo-N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)benzensulfonamit;
N-((S)-8-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-(triflometyl)benzensulfonamit;
(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)(metyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-clo-4-flobenzyl)amino)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(phenylsulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

rac-tert-butyl 6-((4aR,8aS)-3-oxooctahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6-cacbonyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-cacboxylat;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-hydroxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-hydroxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(4-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(pentaflo-l6-sulfaneyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,4-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxy-4-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenoxy)metyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-flo-4-(triflometyl)benzyl)oxy)-6-(triflometyl)-2-azaspiro[3.3] heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)phenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-clo-4-flobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(4-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(4-isopropoxyphenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(4-isopropoxyphenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(4-metoxy-3-metylphenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(2-(2-flopyridin-4-yl)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-(2,5-bis(triflometyl)phenyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

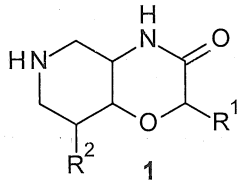
(4aR,8aS)-6-(6-((4-flo-2-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl) hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

(4aR,8aS)-6-(6-((3-clo-4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(6-((2,4-bis(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
(4aR,8aS)-6-(6-(2,6-diflobenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on; và
(4aR,8aS)-6-(6-(2-metoxybenzyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-on.

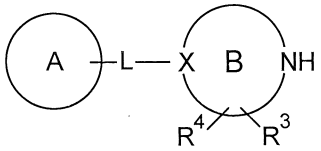
14. Quy trình sản xuất hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của nó, bao gồm các bước:

(a) cho amin thứ nhất có công thức 1, trong đó R^1 và R^2 như được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13,



1

phản ứng với amin thứ hai có công thức 2, trong đó A, B, L, X, R^3 và R^4 như được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13



2

với sự có mặt của bazơ và chất tạo urê, để tạo ra hợp chất có công thức (I) nêu trên; và tùy ý

(b) chuyển dạng hợp chất có công thức (I) nêu trên thành muối dược dụng của nó.

15. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 và chất mang trơ về mặt trị liệu.