(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) **1-0047595**

(51)[2019.01] **C07C 211/38**; C07C 233/05; C07C 217/52

(13) **B**

(21) 1-2020-00676
(22) 08/08/2018
(86) PCT/US2018/045868 08/08/2018
(87) WO 2019/032743 14/02/2019
(30) 62/543,307 09/08/2017 US; 62/553,728 01/09/2017 US; 62/608,504 20/12/2017 US
(45) 25/06/2025 447
(43) 27/07/2020 388A
(73) DENALI THERAPEUTICS INC. (US)
161 Oyster Point Blvd., South San Francisco, California 94080, United States of America
(72) CRAIG, Robert A., II (US); ESTRADA, Anthony A. (US); FENG, Jianwen A. (US); FOX, Brian (US); HALE, Christopher R. H. (US); LEXA, Katrina W. (US); OSIPOV, Maksim (US); REMARCHUK, Travis (CA); SWEENEY, Zachary K. (US); DE VICENTE FIDALGO, Javier (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU BIẾN CỦA YẾU TỐ KHỞI ĐẦU CÓ NHÂN ĐIỂN HÌNH 2B VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-00676

(57) Sáng chế đề cập chung đến hợp chất điều biến của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập chung đến chất điều biến phân tử nhỏ của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B và ứng dụng của chúng làm chất trị liệu, ví dụ, để điều trị các bệnh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ ALS và bệnh sa sút trí tuệ trán - thái dương.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Các bệnh thoái hoá thần kinh, như bệnh Parkinson (PD), bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh Alzheimer (AD), và bệnh sa sút trí tuệ trán - thái dương (frontotemporal dementia: FTD) có tác động tiêu cực đến đời sống của hàng triệu người.

Các phức hợp protein đa cấu trúc siêu phân tử của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B và yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2 là cần thiết cho sự khơi mào và điều hoà quá trình tổng hợp protein ở tế bào có nhân điển hình. Yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B gồm có năm cấu trúc siêu phân tử (α, β, γ, δ và ε), và yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2 gồm có ba cấu trúc siêu phân tử (α, β và γ). Yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B có chức năng như yếu tố trao đổi nucleotit guanin (GEF) mà xúc tác cho quá trình trao đổi guanosin-5'-diphosphat (GDP) thành guanosin-5'-triphosphat (GTP) ở yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2, từ đó cho phép yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2 đã liên kết GTP có thể liên kết với ARN truyền methionin khởi đầu và khơi mào quá trình tổng hợp protein.

Yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B hoạt động khi được tạo phức ở dạng dime mười cấu trúc siêu phân tử. Yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2 hoạt động khi được liên kết với GTP và không hoạt động khi được liên kết với GDP. Hơn nữa, khi cấu trúc siêu phân tử α của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2 được phosphoryl hoá ở serin 51, thì nó ức chế và điều hoà hoạt tính trao đổi nucleotit guanin của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B. Ở dạng phosphoryl hoá của nó, yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2 vẫn ở trạng thái liên kết GDP không hoạt động và sự khơi mào dịch mã được phong bế.

Tương tác giữa yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B và yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2 đóng vai trò quan trọng trong con đường đáp ứng căng thẳng hợp nhất

(integrated stress response: ISR). Sự hoạt hoá con đường này góp phần dẫn đến sự biểu hiện yếu tố phiên mã hoạt hoá ATF4 (Activating Transcription Factor 4) và sự hình thành hạt căng thẳng (stress granule). Hiện tượng hoạt hoá ISR sai lệch được phát hiện ở nhiều bệnh thoái hoá thần kinh, có mối liên hệ về chức năng lớn với bệnh lý đặc trưng bởi protein liên kết ADN (TARDBP) của protein TAR liên kết ARN/hạt căng thẳng (RNA-binding/stress-granule protein TAR DNA binding protein), còn được biết đến là TDP43. Sự hoạt hoá eIF2B ức chế sự hình thành hạt căng thẳng phụ thuộc vào ISR và ISR và được phát hiện là có tính bảo vệ thần kinh ở nhiều mô hình bệnh.

Sự suy giảm hoạt tính của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B có tương quan với sự hoạt hoá con đường ISR mà kéo theo các bệnh thoái hoá thần kinh khác nhau bao gồm bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh Alzheimer và bệnh sa sút trí tuệ trán - thái dương. Đột biến ở TDP43 và các protein liên kết ARN/protein hạt căng thẳng khác làm thay đổi động học của hạt căng thẳng và gây bệnh ALS. Sự ức chế con đường ISR có thể phong bế và thúc đẩy quá trình hoà tan các hạt căng thẳng. Ngoài ra, đột biến ở các cấu trúc siêu phân tử của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B của người đã được nhận biết là gây ra bệnh chất trắng não với hiện tượng chất trắng biến mất (VWM) và chứng mất điều hoà tuổi thơ ấu với hiện tượng thiếu hụt myelin hệ thần kinh trung ương (central nervous system hypomyelination: CACH). Ở bệnh nhân có hiện tượng VWM/CACH, các tổn thương chất trắng xấu đi một cách nghiêm trọng và các rối loạn thần kinh cũng trầm trọng hơn sau căng thẳng, và các hoạt tính trao đổi nucleotit guanin của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B của chúng nhìn chung thấp hơn bình thường.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh thoái hoá thần kinh (ví dụ, thoái hoá thần kinh ở bệnh prion.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất điều biến hoạt tính của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B. Theo một số phương án, hợp chất này điều biến quá trình điều hoà yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B. Theo một số khía cạnh, hợp chất này điều biến quá trình ức chế yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B bằng yếu tố khởi

đầu có nhân điển hình 2 đã phosphoryl hoá. Theo một số phương án, hợp chất này can thiệp vào tương tác giữa yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B và yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2 đã phosphoryl hoá. Theo một số phương án, yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2 đã phosphoryl hoá được phosphoryl hoá ở cấu trúc siêu phân tử alpha của nó (α phosphat của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hoạt động như chất hoạt hoá của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B bằng cách gia tăng hoạt tính trao đổi nucleotit GDP/GTP của nó. Theo một số phương án, hợp chất này thúc đẩy sự hình thành dime của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B. Theo các phương án khác, hợp chất này tăng cường hoạt tính của yếu tố trao đổi nucleotit guanin (GEF) của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B. Theo các phương án khác, hợp chất này gia tăng hoạt tính của yếu tố trao đổi nucleotit guanin (GEF) của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B trên cơ chất yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2/GDP của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất khử nhạy tế bào trước tác hại của sự ức chế yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B. Theo một số phương án, tác hại bao gồm sự biểu hiện ATF4 và sự hình thành hạt căng thẳng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, và chất mang dược dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều tiết, ít nhất một phần, bởi yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều tiết, ít nhất một phần, bởi sự điều hoà yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền

dược chất của nó, và chất mang dược dụng, cho đối tượng cần điều trị.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp thúc đẩy hoặc làm ổn định sự hình thành dime của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, và chất mang dược dụng, cho đối tượng cần điều trị.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp thúc đẩy hoạt tính của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, và chất mang dược dụng, cho đối tượng cần điều trị.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp khử nhạy tế bào đối với sự phosphoryl hoá yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, và chất mang dược dụng, cho đối tượng cần điều trị.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế con đường đáp ứng căng thẳng hợp nhất, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, và chất mang dược dụng, cho đối tượng cần điều trị.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự hình thành hạt căng thẳng, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, và chất mang dược dụng, cho đối tượng cần điều trị.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự biểu hiện ATF4, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm

chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, và chất mang dược dụng, cho đối tượng cần điều trị.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm, bao gồm dược phẩm, bộ kit bao gồm hợp chất này, và phương pháp sử dụng (hoặc dùng) và điều chế hợp chất này. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất hoặc chế phẩm của nó để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh được điều tiết, ít nhất một phần, bởi yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm của nó để bào chế thuốc để điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh được điều tiết, ít nhất một phần, bởi yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Phần mô tả sau đây sẽ nêu các phương án lấy ví dụ về công nghệ theo sáng chế. Tuy nhiên, cần biết rằng phần mô tả này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế mà thay vào đó được đưa ra dưới dạng mô tả các phương án lấy ví dụ.

1. Các định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả, các từ, cụm từ và ký tự sau thường nhằm mang nghĩa như được nêu dưới đây, ngoại trừ mức độ mà ngữ cảnh sử dụng chúng biểu thị khác.

Nét gạch ("-") không nằm giữa hai chữ cái hoặc ký tự được sử dụng để biểu thị điểm gắn của phần tử thế. Ví dụ, $-C(O)NH_2$ được gắn qua nguyên tử cacbon. Nét gạch ở đầu hoặc cuối nhóm hoá học là để cho thuận tiện; nhóm hoá học có thể được mô tả cùng hoặc không cùng với một hoặc nhiều nét gạch mà không làm mất đi ý nghĩa thông thường của chúng. Đường lượn sóng hoặc đường nét gạch được vẽ qua đường kẻ trong một cấu trúc biểu thị điểm gắn cụ thể của nhóm. Trừ khi bắt buộc về mặt hoá học hoặc cấu trúc, tính định hướng hoặc hoá học lập thể không được biểu thị hoặc hiểu ngầm bởi thứ tự mà nhóm hoá học này được viết hoặc được đặt tên theo.

Tiền tố "$C_{u-v}$" biểu thị rằng nhóm sau đây có từ u đến v nguyên tử cacbon. Ví dụ, "$C_{1-6}$ alkyl" biểu thị rằng nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Khi đề cập đến "khoảng" một giá trị hoặc thông số ở đây bao gồm (và mô tả) các phương án hướng đến chính giá trị hoặc thông số này. Theo các phương án nhất định,

thuật ngữ "khoảng" bao gồm lượng được nêu ± 10%. Theo các phương án khác, thuật ngữ "khoảng" bao gồm lượng được nêu ± 5%. Theo các phương án nhất định khác, thuật ngữ "khoảng" bao gồm lượng được nêu ± 1%. Ngoài ra, thuật ngữ "khoảng X" bao gồm cả mô tả về "X". Ngoài ra, dạng số ít bao gồm cả ký hiệu tham chiếu số nhiều trừ khi ngữ cảnh rõ ràng nêu khác đi. Do đó, ví dụ, việc đề cập đến "hợp chất" bao gồm nhiều hợp chất như vậy và việc đề cập đến "thử nghiệm" bao gồm việc đề cập đến một hoặc nhiều thử nghiệm và dạng tương đương của chúng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

"Alkyl" chỉ chuỗi hydrocarbon no không phân nhánh hoặc phân nhánh. Như được sử dụng ở đây, alkyl có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là $C_{1-20}$ alkyl), từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là $C_{1-12}$ alkyl), từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là $C_{1-8}$ alkyl), từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là $C_{1-6}$ alkyl) hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là $C_{1-4}$ alkyl). Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl và 3-metylpentyl. Khi gốc alkyl có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể được nêu bằng tên hoá học hoặc được nhận biết bởi cấu trúc phân tử, thì tất cả các chất đồng phân vị trí có số lượng nguyên tử cacbon như vậy có thể được bao gồm; do đó, ví dụ, "butyl" bao gồm n-butyl (tức là $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butyl (tức là $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutyl (tức là $-CH_2CH(CH_3)_2$) và tert-butyl (tức là $-C(CH_3)_3$); và "propyl" bao gồm n-propyl (tức là $-(CH_2)_2CH_3$) và isopropyl (tức là $-CH(CH_3)_2$).

Các tên hoá học thay thế nhất định dùng phổ biến có thể được sử dụng. Ví dụ, nhóm hoá trị hai như nhóm "alkyl" hoá trị hai, nhóm "aryl" hoá trị hai, v.v., cũng có thể được đề cập đến là nhóm "alkylen" hoặc nhóm "alkylenyl", nhóm "arylen" hoặc nhóm "arylenyl", một cách tương ứng. Ngoài ra, trừ khi có quy định rõ ràng khác, khi tổ hợp các nhóm được đề cập đến ở đây ở dạng một gốc, ví dụ, arylalkyl hoặc aralkyl, thì nhóm được đề cập cuối cùng chứa nguyên tử qua đó gốc này được gắn vào phần còn lại của phân tử.

"Alkenyl" chỉ nhóm alkyl chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là $C_{2-20}$ alkenyl), từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là $C_{2-8}$ alkenyl), từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là $C_{2-6}$ alkenyl) hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là $C_{2-4}$ alkenyl). Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, ví dụ, etenyl, propenyl, butadienyl (bao gồm 1,2-butadienyl và 1,3-butadienyl).

"Alkynyl" chỉ nhóm alkyl chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là $C_{2-20}$ alkynyl), từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là $C_{2-8}$ alkynyl), từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là $C_{2-6}$ alkynyl) hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là $C_{2-4}$ alkynyl). Thuật ngữ "alkynyl" cũng bao gồm các nhóm có một liên kết ba và một liên kết đôi.

"Alkoxy" chỉ nhóm "alkyl-O-". Ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy và 1,2-dimetylbutoxy.

"Alkoxyalkyl" chỉ nhóm "alkyl-O-alkyl".

"Alkylthio" chỉ nhóm "alkyl-S-". "Alkylsulfinyl" chỉ nhóm "alkyl-S(O)-". "Alkylsulfonyl" chỉ nhóm "alkyl-$S(O)_2$-". "Alkylsulfonylalkyl" chỉ -alkyl-$S(O)_2$-alkyl.

"Axyl" chỉ nhóm -$C(O)R^y$, trong đó $R^y$ là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây. Ví dụ về axyl bao gồm, ví dụ, formyl, axetyl, xyclohexylcarbonyl, xyclohexylmetyl-carbonyl và benzoyl.

"Amido" chỉ cả nhóm "C-amido" mà đề cập đến nhóm -$C(O)NR^yR^z$ và nhóm "N-amido" mà đề cập đến nhóm -$NR^yC(O)R^z$, trong đó $R^y$ và $R^z$ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây, hoặc $R^y$ và $R^z$ cùng nhau tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxyclyl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

"Amino" chỉ nhóm -$NR^yR^z$ trong đó $R^y$ và $R^z$ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

"Aminoalkyl" chỉ nhóm "-alkyl-$NR^yR^z$", trong đó $R^y$ và $R^z$ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

"Amidino" chỉ -$C(NR^y)(NR^z{}_2)$, trong đó $R^y$ và $R^z$ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

"Aryl" chỉ nhóm vòng cacbon thơm có một vòng (ví dụ, vòng đơn) hoặc nhiều vòng (ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng) bao gồm hệ dung hợp. Như được sử dụng ở đây, aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{6-20}$ aryl), từ 6 đến 12 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{6-12}$ aryl), hoặc từ 6 đến 10 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{6-10}$ aryl). Ví dụ về nhóm aryl bao gồm, ví dụ, phenyl, naphtyl, florenyl và antryl. Tuy nhiên, aryl không bao gồm hoặc trùng lặp với heteroaryl được định nghĩa dưới đây theo cách bất kỳ. Nếu một hoặc nhiều nhóm aryl được dung hợp với heteroaryl, hệ vòng thu được là heteroaryl. Nếu một hoặc nhiều nhóm aryl được dung hợp với heteroxyclyl, hệ vòng thu được là heteroxyclyl.

"Arylalkyl" hoặc "Aralkyl" chỉ nhóm "aryl-alkyl-".

"Carbamoyl" chỉ cả nhóm "O-carbamoyl" mà đề cập đến nhóm $-O-C(O)NR^yR^z$ và nhóm "N-carbamoyl" mà đề cập đến nhóm $-NR^yC(O)OR^z$, trong đó $R^y$ và $R^z$ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

"Carboxyl este" hoặc "este" chỉ cả $-OC(O)R^x$ và $-C(O)OR^x$, trong đó $R^x$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

"Xyanoalkyl" chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa ở trên, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, một đến ba) nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm xyano (-CN).

"Xycloalkyl" chỉ nhóm alkyl vòng no hoặc không no một phần có một vòng hoặc nhiều vòng bao gồm hệ vòng dung hợp, có cầu và spiro. Thuật ngữ "xycloalkyl" bao gồm nhóm xycloalkenyl (tức là nhóm vòng có ít nhất một liên kết đôi) và hệ vòng dung hợp vòng cacbon có ít nhất một nguyên tử cacbon $sp^3$ (tức là ít nhất một vòng không thơm). Như được sử dụng ở đây, xycloalkyl có từ 3 đến 20 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{3-20}$ xycloalkyl), từ 3 đến 12 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{3-12}$ xycloalkyl), từ 3 đến 10 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{3-10}$ xycloalkyl), từ 3 đến 8 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{3-8}$ xycloalkyl), hoặc từ 3 đến 6 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{3-6}$ xycloalkyl). Nhóm một vòng bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Nhóm nhiều vòng bao gồm, ví dụ, bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, adamantyl, norbornyl, decalinyl, 7,7-dimetyl-bixyclo[2.2.1]heptanyl và các nhóm tương tự. Hơn nữa, thuật ngữ xycloalkyl

nhằm bao gồm vòng không thơm bất kỳ mà có thể được dung hợp với vòng aryl, bất kể trạng thái gắn vào phần còn lại của phân tử. Hơn nữa, xycloalkyl còn bao gồm "spiroxycloalkyl" khi có hai vị trí để thay thế trên cùng nguyên tử cacbon, ví dụ spiro[2.5]octanyl, spiro[4.5]decanyl, hoặc spiro[5.5]undecanyl.

"Xycloalkoxy" chỉ "-O-xycloalkyl".

"Xycloalkylalkyl" chỉ nhóm "xycloalkyl-alkyl-".

"Xycloalkylalkoxy" chỉ "-O-alkyl-xycloalkyl".

"Guanidino" chỉ $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$, trong đó mỗi $R^y$ và $R^z$ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

"Hydrazino" chỉ $-NHNH_2$.

"Imino" chỉ nhóm $-C(NR^y)R^z$, trong đó mỗi $R^y$ và $R^z$ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

"Imido" chỉ nhóm $-C(O)NR^yC(O)R^z$, trong đó mỗi $R^y$ và $R^z$ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

"Halogen" hoặc "halo" chỉ nguyên tử chiếm nhóm VIIA của bảng tuần hoàn hoá học, như flo, clo, brom hoặc iot.

"Haloalkyl" chỉ nhóm alkyl không phân nhánh hoặc phân nhánh như được định nghĩa ở trên, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen. Ví dụ, khi một gốc được thay thế bằng nhiều hơn một nguyên tử halogen, nó có thể được đề cập đến bằng cách sử dụng tiền tố tương ứng với số lượng gốc halogen được gắn. Dihaloalkyl và trihaloalkyl đề cập đến alkyl được thế bằng hai ("di") hoặc ba ("tri") nhóm halo, có thể là, nhưng không nhất thiết là, cùng một nguyên tử halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm, ví dụ, triflometyl, diflometyl, flometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,2-difloetyl, 3-brom-2-flopropyl, 1,2-dibrometyl và các nhóm tương tự.

"Haloalkoxy" chỉ nhóm alkoxy như được định nghĩa ở trên, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên

tử halogen.

"Hydroxyalkyl" chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa ở trên, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy.

"Heteroalkyl" chỉ nhóm alkyl trong đó mỗi một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử cacbon (và nguyên tử hydro đi kèm bất kỳ) độc lập được thay thế bằng cùng nhóm nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại khác, với điều kiện điểm gắn vào phần còn lại của phân tử là qua nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "heteroalkyl" bao gồm mạch no không phân nhánh hoặc phân nhánh có cacbon và nguyên tử khác loại. Ví dụ, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon có thể độc lập được thay thế bằng cùng nhóm nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại khác. Nhóm nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -$NR^y$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, và các nhóm tương tự, trong đó $R^y$ là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây. Ví dụ về nhóm heteroalkyl bao gồm, ví dụ, ete (ví dụ, -$CH_2OCH_3$, -$CH(CH_3)OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, v.v.), thioete (ví dụ, $CH_2SCH_3$, -$CH(CH_3)SCH_3$, -$CH_2CH_2SCH_3$, -$CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, v.v.), sulfon (ví dụ, -$CH_2S(O)_2CH_3$, -$CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, -$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, -$CH_2CH_2S(O)_2$ $CH_2CH_2OCH_3$, v.v.) và amin (ví dụ, -$CH_2NR^yCH_3$, -$CH(CH_3)NR^yCH_3$, -$CH_2CH_2NR^yCH_3$, -$CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$, v.v., trong đó $R^y$ là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây). Như được sử dụng ở đây, heteroalkyl bao gồm từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon; và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại, hoặc 1 nguyên tử khác loại.

"Heteroalkylen" chỉ nhóm alkyl hoá trị hai (tức là alkylen) trong đó mỗi một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử cacbon (và nguyên tử hydro đi kèm bất kỳ) độc lập được thay thế bằng cùng nhóm nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại khác. Nhóm "heteroalkylen" phải có ít nhất một nguyên tử cacbon và ít nhất một nhóm nguyên tử khác loại trong mạch. Thuật ngữ "heteroalkylen" bao gồm mạch no không phân nhánh hoặc phân nhánh có cacbon và nguyên tử khác loại. Ví dụ, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon có thể độc lập được thay thế bằng cùng nhóm nguyên

tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại khác. Nhóm nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -$NR^y$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, và các nhóm tương tự, trong đó $R^y$ là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây. Ví dụ về nhóm heteroalkylen bao gồm, ví dụ, -$CH_2OCH_2$-, -$CH(CH_3)OCH_2$-, -$CH_2CH_2OCH_2$-, -$CH_2$ $CH_2OCH_2CH_2OCH_2$-, -$CH_2SCH_2$-, -$CH(CH_3)SCH_2$-, -$CH_2CH_2SCH_2$-, -$CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2SCH_2$-, -$CH_2S(O)_2CH_2$-, -$CH(CH_3)S(O)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2S(O)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2S$ $(O)_2CH_2CH_2OCH_2$-, -$CH_2NR^yCH_2$-, -$CH(CH_3)NR^yCH_2$-, -$CH_2CH_2NR^yCH_2$-, -$CH_2CH_2$ $NR^yCH_2CH_2NR^yCH_2$-, v.v., trong đó $R^y$ là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây). Như được sử dụng ở đây, heteroalkylen bao gồm từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon; và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại, hoặc 1 nguyên tử khác loại. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroalkylen" không bao gồm nhóm như amit hoặc các nhóm chức khác có oxo có mặt trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon.

"Heteroaryl" chỉ nhóm thơm có một vòng, nhiều vòng hoặc nhiều vòng dung hợp, với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Như được sử dụng ở đây, heteroaryl bao gồm từ 1 đến 20 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{1-20}$ heteroaryl), từ 3 đến 12 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{3-12}$ heteroaryl), hoặc từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòngs (tức là $C_{3-8}$ heteroaryl); và từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại trong vòng, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng, từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng, hoặc 1 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Trong các trường hợp nhất định, heteroaryl bao gồm hệ vòng có 5 đến 10 cạnh, hệ vòng có 5 đến 7 cạnh, hoặc hệ vòng có 5 đến 6 cạnh, mỗi hệ vòng độc lập có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng, từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng, hoặc 1 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, ví dụ, acridinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzindolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzonaphtofuranyl, benzoxazolyl, benzothienyl (benzothiophenyl), benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]pyridyl, carbazolyl, xinnolinyl, dibenzo furanyl,

dibenzothiophenyl, furanyl, isothiazolyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, isoquinolyl, isoxazolyl, naphtyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, 1-oxidopyridinyl, 1-oxidopyrimidinyl, 1-oxidopyrazinyl, 1-oxidopyridazinyl, phenazinyl, phtalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, quinuclidinyl, isoquinolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl và triazinyl. Ví dụ về hệ heteroaryl dung hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzo[d]thiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzo[d]imidazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl và imidazo[1,5-a]pyridinyl, trong đó heteroaryl có thể được liên kết qua một trong các vòng của hệ dung hợp. Vòng thơm bất kỳ, có một hoặc nhiều vòng dung hợp, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, được coi là heteroaryl bất kể trạng thái gắn vào phần còn lại của phân tử (tức là qua vòng bất kỳ trong số các vòng dung hợp). Heteroaryl không bao gồm hoặc trùng lặp với aryl như được định nghĩa ở trên.

"Heteroarylalkyl" chỉ nhóm "heteroaryl-alkyl-".

"Heteroxyclyl" chỉ nhóm alkyl vòng no hoặc không no một phần, với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Thuật ngữ "heteroxyclyl" bao gồm nhóm heteroxycloalkenyl (tức là nhóm heteroxyclyl có ít nhất một liên kết đôi), nhóm heteroxyclyl có cầu, nhóm heteroxyclyl dung hợp và nhóm spiro-heteroxyclyl. Heteroxyclyl có thể ở dạng một vòng hoặc nhiều vòng trong đó nhiều vòng có thể là dạng được dung hợp, có cầu hoặc spiro, và có thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, một đến ba hoặc một hoặc hai) gốc oxo (=O) hoặc N-oxit ($-O^-$). Vòng không thơm bất kỳ chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được coi là heteroxyclyl, bất kể trạng thái gắn (tức là có thể được liên kết qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại). Hơn nữa, thuật ngữ heteroxyclyl nhằm bao gồm vòng không thơm bất kỳ chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, vòng đó có thể được dung hợp với vòng aryl hoặc heteroaryl, bất kể trạng thái gắn vào phần còn lại của phân tử. Như được sử dụng ở đây, heteroxyclyl có từ 2 đến 20 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{2-20}$ heteroxyclyl), từ 2 đến 12 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{2-12}$ heteroxyclyl), từ 2 đến 10 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{2-10}$ heteroxyclyl), từ 2 đến 8 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{2-8}$ heteroxyclyl), từ 3 đến 12 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{3-12}$ heteroxyclyl), từ 3 đến 8 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{3-8}$ heteroxyclyl), hoặc từ 3 đến 6 nguyên tử vòng cacbon (tức là $C_{3-6}$ heteroxyclyl); có từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại trong vòng, từ 1 đến 4 nguyên tử khác

loại trong vòng, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng, từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng, hoặc 1 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy. Ví dụ về nhóm heteroxyclyl bao gồm, ví dụ, azetidinyl, azepinyl, benzodioxolyl, benzo[b][1,4]dioxepinyl, 1,4-benzodioxanyl, benzopyranyl, benzodioxinyl, benzopyranonyl, benzofuranonyl, dioxolanyl, dihydropyranyl, hydropyranyl, thienyl[1,3]dithianyl, decahydroisoquinolyl, furanonyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, indolinyl, indolizinyl, isoindolinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrolidinyl, oxazolidinyl, oxiranyl, oxetanyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, quinuclidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, trithianyl, tetrahydroquinolinyl, thiophenyl (tức là thienyl), tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl và 1,1-dioxo-thiomorpholinyl. Thuật ngữ "heteroxyclyl" còn bao gồm "spiroheteroxyclyl" khi có hai vị trí để thế trên cùng một nguyên tử cacbon. Ví dụ về vòng spiro-heteroxyclyl bao gồm, ví dụ, hệ vòng hai vòng và ba vòng, như 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanyl và 6-oxa-1-azaspiro [3.3]heptanyl. Ví dụ về hệ heteroxyclyl dung hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinyl, indolinyl và isoindolinyl, trong đó heteroxyclyl có thể được liên kết qua một trong các vòng của hệ dung hợp.

"Heteroxyclylalkyl" chỉ nhóm "heteroxyclyl-alkyl-".

"Oxime" chỉ nhóm $-CR^y(=NOH)$ trong đó $R^y$ là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

"Sulfonyl" chỉ nhóm $-S(O)_2R^y$, trong đó $R^y$ là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây. Ví dụ về sulfonyl là metylsulfonyl, etylsulfonyl, phenylsulfonyl và toluensulfonyl.

"Sulfinyl" chỉ nhóm $-S(O)R^y$, trong đó $R^y$ là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây. Ví dụ về sulfinyl là metylsulfinyl, etylsulfinyl,

phenylsulfinyl và toluensulfinyl.

"Sulfonamido" chỉ nhóm $-SO_2NR^yR^z$ và $-NR^ySO_2R^z$, trong đó mỗi $R^y$ và $R^z$ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl hoặc heteroaryl; mỗi gốc này có thể tuỳ ý được thế, như được định nghĩa ở đây.

Thuật ngữ "tuỳ ý" hoặc "một cách tuỳ ý" có nghĩa là hiện tượng hoặc trường hợp được mô tả sau đó có thể hoặc có thể không diễn ra và phần mô tả bao gồm các tình huống mà hiện tượng hoặc trường hợp này diễn ra và các tình huống mà chúng không diễn ra. Ngoài ra, thuật ngữ "tuỳ ý được thế" chỉ một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử hydro bất kỳ trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định có thể hoặc có thể không được thay thế bằng gốc khác hydro.

Theo các phương án nhất định, $R^y$ và $R^z$ như được sử dụng ở đây tuỳ ý được thế. Theo các phương án nhất định, $R^y$ và $R^z$ như được sử dụng ở đây không được thế.

Thuật ngữ "được thế" được sử dụng ở đây có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm ở trên (tức là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, và/hoặc heteroalkyl) trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng một liên kết với nguyên tử không phải hydro như, nhưng không giới hạn ở, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, axyl, amido, amino, amidino, aryl, aralkyl, azido, carbamoyl, carboxyl, carboxyl este, xyano, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, guanadino, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, hydrazin, hydrazon, imino, imido, hydroxy, oxo, oxim, nitro, sulfonyl, sulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioxyanat, axit sulfinic, axit sulfonic, sulfonamido, thiol, thioxo, N-oxit hoặc $-Si(R^y)_3$ trong đó mỗi $R^y$ độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl.

Theo các phương án nhất định, "được thế" bao gồm nhóm bất kỳ trong số nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl ở trên trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử hydro độc lập được thay thế bằng đoteri, halo, xyano, nitro, azido, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl,xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$, $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-OC(=O)OR^g$, $-OC(=O)R^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(=O)R^g$, $-S(=O)_2R^g$, -OS

$(=O)_{1-2}R^g$, $-S(=O)_{1-2}OR^g$, $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $-SF_5$, $-SCF_3$ hoặc $-OCF_3$. Theo các phương án nhất định, "được thế" cũng có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm ở trên trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử hydro được thay thế bằng $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, $-CH_2SO_2NR^gR^h$. Trong nhóm nêu trên, $R^g$ và $R^h$ là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, và/hoặc heteroarylalkyl. Theo các phương án nhất định, "được thế" còn có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm ở trên trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử hydro được thay thế bằng một liên kết với amino, xyano, hydroxyl, imino, nitro, oxo, thioxo, halo, alkyl, alkoxy, alkylamino, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, N-heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, và/hoặc heteroarylalkyl, hoặc hai trong số $R^g$ và $R^h$ và $R^i$ cùng nhau với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heteroxyclyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halo hoặc alkyl tuỳ ý được thế bằng oxo, halo, amino, hydroxyl hoặc alkoxy.

Polyme hoặc các cấu trúc chưa xác định tương tự đạt được bằng cách xác định phần tử thế với các phần tử thế khác đi kèm không giới hạn (ví dụ, aryl được thế có alkyl được thế mà chính nó được thế bằng nhóm aryl được thế, được thế thêm bằng nhóm heteroalkyl được thế, v.v.) không nhằm bao gồm ở đây. Trừ khi có quy định khác, số lượng thay thế liên tục tối đa trong hợp chất được mô tả ở đây là ba. Ví dụ, các thay thế liên tục của nhóm aryl được thế bằng hai nhóm aryl được thế khác không bị giới hạn ở aryl được thế (aryl được thế (aryl được thế)). Ngoài ra, các định nghĩa ở trên không nhằm bao gồm các mẫu thế không cho phép (ví dụ, metyl được thế bằng 5 flo hoặc nhóm heteroaryl có hai nguyên tử vòng oxy liền kề). Các mẫu thế không cho phép như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Khi được sử dụng để biến đổi nhóm hoá học, thuật ngữ "được thế" có thể mô tả các nhóm hoá học khác được định nghĩa ở đây.

Theo các phương án nhất định, như được sử dụng ở đây, cụm từ "một hoặc nhiều" chỉ từ một đến năm. Theo các phương án nhất định, như được sử dụng ở đây, cụm từ "một hoặc nhiều" chỉ từ một đến ba.

Hợp chất hoặc cấu trúc bất kỳ nêu trong bản mô tả, cũng nhằm đại diện cho dạng

không được đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu đồng vị của hợp chất. Các dạng này của hợp chất cũng có thể được đề cập đến là "chất tương tự được làm giàu đồng vị". Hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được thể hiện ở đây, ngoại trừ việc một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối được chọn. Ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất được bộc lộ bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo và iot, như $^{2}H$, $^{3}H$, $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{13}N$, $^{15}N$, $^{15}O$, $^{17}O$, $^{18}O$, $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{18}F$, $^{36}Cl$, $^{123}I$ và $^{125}I$, một cách tương ứng. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau theo sáng chế, ví dụ hợp chất mà đồng vị hoạt hoá phóng xạ như $^{3}H$, $^{13}C$ và $^{14}C$ được kết hợp vào. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị như vậy có thể hữu ích trong nghiên cứu chuyển hoá, nghiên cứu động học phản ứng, kỹ thuật phát hiện hoặc chụp hình, như chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp phát xạ photon đơn điều khiển bằng máy tính (SPECT) bao gồm thử nghiệm phân bố dược chất hoặc mô cơ chất hoặc trong điều trị phóng xạ cho bệnh nhân.

Thuật ngữ "chất tương tự được làm giàu đồng vị" bao gồm "chất tương tự được đơteri hoá" của hợp chất được mô tả ở đây trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử đơteri, như hydro trên nguyên tử cacbon. Các hợp chất như vậy biểu hiện tính chống chuyển hoá tăng và bởi vậy hữu ích để làm tăng thời gian bán rã của hợp chất bất kỳ khi được dùng cho động vật có vú, đặc biệt là người. Xem, ví dụ, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Các hợp chất này được tổng hợp bằng phương tiện đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, một đến năm hoặc một đến ba) nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử đơteri.

Hợp chất trị liệu được thế hoặc được đánh dấu đơteri theo sáng chế có thể có tính chất DMPK (chuyển hoá dược chất và dược động học) cải thiện, liên quan đến quá trình phân bố, chuyển hoá và bài tiết (ADME). Việc thế bằng đồng vị nặng hơn như đơteri có thể thu được các lợi ích trị liệu nhất định do độ bền chuyển hoá lớn hơn, ví dụ, thời gian bán rã in vivo tăng, yêu cầu về liều lượng giảm và/hoặc sự cải thiện về chỉ số trị liệu. Hợp chất được đánh dấu $^{18}F$, $^{3}H$, $^{11}C$ có thể hữu ích cho PET hoặc SPECT hoặc các nghiên cứu chụp hình khác. Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế và các tiền dược chất của nó nhìn chung có thể được điều chế bằng cách tiến hành các quy trình

được bộc lộ trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và chế phẩm được mô tả dưới đây bằng cách thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị có sẵn cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị. Hiểu được rằng đoteri trong ngữ cảnh này được coi là phần tử thế trong hợp chất được mô tả ở đây.

Nồng độ của đồng vị nặng hơn như vậy, cụ thể là đoteri, có thể được xác định bằng yếu tố làm giàu đồng vị. Trong hợp chất theo sáng chế, nguyên tử bất kỳ không được ký hiệu cụ thể là đồng vị cụ thể có nghĩa là đại diện cho đồng vị bền bất kỳ của nguyên tử đó. Trừ khi có quy định khác, khi một vị trí được ký hiệu cụ thể là "H" hoặc "hydro", thì vị trí này được hiểu là có hydro với thành phần đồng vị phong phú tự nhiên của nó. Do đó, trong hợp chất theo sáng chế, nguyên tử bất kỳ được ký hiệu cụ thể là đoteri (D) có nghĩa là đại diện cho đoteri.

Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc muối bazơ nhờ sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự với nó.

Sáng chế cũng đề cập đến muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất tương tự được đoteri hoá, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, và tiền dược chất của các hợp chất được mô tả ở đây. "Dược dụng" hoặc "chấp nhận được về mặt sinh lý" chỉ hợp chất, muối, chế phẩm, dạng liều và các nguyên liệu khác hữu ích trong bào chế dược phẩm thích hợp để sử dụng trong dược phẩm cho thú y hoặc người.

Thuật ngữ "muối dược dụng" của hợp chất nêu trên chỉ muối giữ được hiệu quả sinh học và các tính chất của hợp chất đã cho và không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. "Muối dược dụng" hoặc "muối sinh lý dụng" bao gồm, ví dụ, muối với axit vô cơ và muối với axit hữu cơ. Ngoài ra, nếu hợp chất được mô tả ở đây thu được ở dạng muối cộng axit, bazơ tự do có thể thu được bằng cách kiềm hoá dung dịch của muối axit. Ngược lại, nếu sản phẩm này là bazơ tự do, muối cộng, cụ thể là muối cộng dược dụng, có thể được tạo ra bằng cách hoà tan bazơ tự do trong dung môi hữu cơ thích hợp và xử lý dung dịch bằng axit, theo quy trình thông thường để điều chế muối cộng axit từ hợp chất bazơ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận biết các phương pháp tổng hợp khác nhau mà có thể được sử dụng để điều chế muối cộng dược dụng không độc. Muối cộng axit dược dụng có thể được điều chế từ

axit vô cơ và hữu cơ. Các muối thu được từ axit vô cơ bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự. Các muối thu được từ axit hữu cơ bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit gluconic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit malonic, axit suxinic, axit maleic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluen-sulfonic, axit salixylic và các axit tương tự. Ngoài ra, muối cộng bazơ dược dụng có thể được điều chế từ bazơ vô cơ và hữu cơ. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, chỉ bằng cách lấy ví dụ, muối natri, kali, lithi, nhôm, amoni, canxi và magie. Các muối thu được từ bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, như alkyl amin (tức là $NH_2$(alkyl)), dialkyl amin (tức là HN(alkyl)$_2$), trialkyl amin (tức là N(alkyl)$_3$), alkyl amin được thế (tức là $NH_2$(alkyl được thế)), di(alkyl được thế) amin (tức là HN(alkyl được thế)$_2$), tri(alkyl được thế) amin (tức là N(alkyl được thế)$_3$), alkenyl amin (tức là $NH_2$(alkenyl)), dialkenyl amin (tức là HN(alkenyl)$_2$), trialkenyl amin (tức là N(alkenyl)$_3$), alkenyl amin được thế (tức là $NH_2$(alkenyl được thế)), di(alkenyl được thế) amin (tức là HN(alkenyl được thế)$_2$), tri(alkenyl được thế) amin (tức là N(alkenyl được thế)$_3$, mono-, di- hoặc tri-xycloalkyl amin (tức là $NH_2$(xycloalkyl), HN(xycloalkyl)$_2$, N(xycloalkyl)$_3$), mono-, di- hoặc tri-arylamin (tức là $NH_2$(aryl), HN(aryl)$_2$, N(aryl)$_3$) hoặc hỗn hợp amin, v.v.. Các ví dụ cụ thể về amin thích hợp bao gồm, chỉ bằng cách lấy ví dụ, isopropylamin, trimetyl amin, dietyl amin, tri(iso-propyl) amin, tri(n-propyl) amin, etanolamin, 2-dimetylaminoetanol, piperazin, piperidin, morpholin, N-etylpiperidin và các hợp chất tương tự.

Thuật ngữ "hydrat" chỉ phức hợp được tạo ra bằng cách kết hợp hợp chất được mô tả ở đây và nước.

"Solvat" chỉ sự kết hợp hoặc phức hợp của một hoặc nhiều phân tử dung môi và hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về dung môi tạo thành solvat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, isopropanol, etanol, metanol, dimetylsulfoxit, etylaxetat, axit axetic và etanolamin.

Một số hợp chất tồn tại ở dạng chất hỗ biến. Chất hỗ biến ở trạng thái cân bằng với một chất khác. Ví dụ, hợp chất chứa amit có thể tồn tại ở trạng thái cân bằng với chất hỗ biến axit imidic. Bất kể chất hỗ biến nào được thể hiện và bất kể bản chất cân bằng giữa các chất hỗ biến, hợp chất được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong

lĩnh vực kỹ thuật này là chứa cả chất hỗ biến axit imidic và amit. Do đó, hợp chất chứa amit được hiểu là bao gồm chất hỗ biến axit imidic của chúng. Tương tự, hợp chất chứa axit imidic được hiểu là bao gồm chất hỗ biến amit của chúng.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng bao gồm tâm không đối xứng và bởi vậy có thể tạo ra chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, xét về mặt hoá học lập thể tuyệt đối, như (R)- hoặc (S)- hoặc, như (D)- hoặc (L)- đối với axit amin. Sáng chế nhằm nhằm bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có như vậy, cũng như dạng raxemic của chúng và dạng tinh khiết quang học của chúng. Chất đồng phân quang hoạt (+) và (-), (R)- và (S)-, hoặc (D)- và (L)- có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, kỹ thuật sắc ký và kết tinh phân đoạn. Các kỹ thuật thông thường để điều chế/phân lập các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ bao gồm tổng hợp không đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang học thích hợp hoặc phân giải raxemat (hoặc raxemat của muối hoặc dẫn xuất) bằng cách sử dụng, ví dụ, kỹ thuật sắc ký lỏng cao áp (HPLC) không đối xứng. Khi hợp chất được mô tả ở đây chứa liên kết đôi olefin hoặc các tâm không đối xứng hình học khác, và trừ khi có quy định khác, dự định là hợp chất này bao gồm cả chất đồng phân hình học E và Z.

"Chất đồng phân lập thể" chỉ hợp chất được tạo ra từ các nguyên tử giống nhau được liên kết bởi cùng liên kết nhưng có cấu trúc ba chiều khác nhau, không thay thế cho nhau được. Sáng chế bao gồm các chất đồng phân lập thể khác nhau và các hỗn hợp của chúng và bao gồm "chất đồng phân đối ảnh", mà đề cập đến hai chất đồng phân lập thể có phân tử là ảnh trong gương không chồng khít của nhau.

"Chất đồng phân không đối quang" là chất đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng không phải là ảnh trong gương của nhau.

Các tâm tương đối của hợp chất như được mô tả ở đây được nêu bằng hình vẽ, sử dụng kiểu "liên kết đậm" (đường nét đậm hoặc đường song song) và hoá học lập thể tuyệt đối được mô tả bằng cách sử dụng liên kết hình nêm (đường nét in đậm hoặc đường song song).

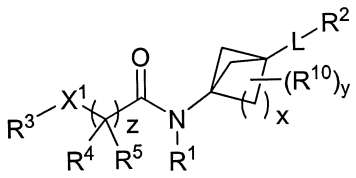
"Tiền dược chất" có nghĩa là hợp chất bất kỳ giải phóng dược chất gốc hoạt hoá theo cấu trúc được mô tả ở đây in vivo khi tiền dược chất này được dùng cho đối tượng

động vật có vú. Tiền dược chất của hợp chất được mô tả ở đây được điều chế bằng cách biến đổi nhóm chức có mặt trong hợp chất được mô tả ở đây theo cách mà các biến đổi có thể được phân cắt in vivo để giải phóng hợp chất gốc. Tiền dược chất có thể được bào chế bằng cách biến đổi nhóm chức có mặt trong hợp chất theo cách mà các biến đổi được phân cắt, theo kỹ thuật thao tác thông thường hoặc in vivo, đối với hợp chất gốc. Tiền dược chất bao gồm hợp chất được mô tả ở đây trong đó nhóm hydroxy, amino, carboxyl, hoặc sulfhydryl trong hợp chất được mô tả ở đây được liên kết với nhóm bất kỳ mà có thể được phân cắt in vivo để tái tạo nhóm hydroxy, amino, hoặc sulfhydryl tự do, một cách tương ứng. Ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, este (ví dụ, dẫn xuất benzoat, axetat và format), amit, guanidin, carbamat (ví dụ, N,N-dimetylaminocarbonyl) của nhóm chức hydroxy trong hợp chất được mô tả ở đây và các dạng tương tự. Việc điều chế, chọn lọc và sử dụng các tiền dược chất được thảo luận trong tài liệu T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol.14 của A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; và trong Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

2. Hợp chất

Sáng chế đề cập đến hợp chất là các chất điều biến của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2B.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

L là heteroalkylen tuỳ ý được thế bằng một đến sáu $R^{10}$, hoặc L là heteroxyclyl tuỳ ý được thế hoặc heteroaryl tuỳ ý được thế, với điều kiện khi L là heteroxyclyl tuỳ ý được thế và được liên kết với xycloalkyl có cầu qua nguyên tử vòng nitơ, thì nguyên tử cacbon trên L liền kề với điểm gắn không được thế bằng =O hoặc =S;

x bằng 1 hoặc 2;

z bằng 0 hoặc 1, với điều kiện khi z bằng 0 và $X^1$ là O, thì $R^3$ không phải là alkyl;

$X^1$ là O, $NR^9$ hoặc liên kết;

$R^1$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, axetyl, amino, hydroxyl hoặc $C_{1-12}$ alkyl, hoặc $R^1$ và $R^5$ cùng nhau tạo thành vòng heteroxyclyl;

$R^2$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{1-12}$ alkoxy, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{3-10}$ xycloalkoxy, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$, với điều kiện khi L là heteroalkylen, thì $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

$R^3$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

mỗi $R^4$ và $R^5$ độc lập là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl hoặc $C_{2-12}$ alkynyl, mỗi gốc này, ngoài hydro, độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, axetyl, amino, hoặc hydroxyl;

hoặc $R^3$ và $R^4$, cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào, liên kết với nhau để tạo thành $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl, mỗi gốc này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

hoặc $R^4$ và $R^5$, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, liên kết với nhau để tạo thành $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

mỗi $R^6$, $R^7$ và $R^8$ độc lập là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ hoặc $-S(O)_{1-2}NR^{20}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^6$, $R^7$ và $R^8$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{12}$; hoặc

hai trong số $R^6$, $R^7$ và $R^8$ cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino;

$R^9$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, axetyl, amino, hydroxyl hoặc $C_{1-12}$ alkyl;

mỗi $R^{10}$ độc lập là halo, $C_{1-12}$ alkyl, hoặc $C_{1-12}$ haloalkyl;

y bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8;

mỗi $R^{11}$ độc lập là halo, xyano, nitro, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ hoặc $-NR^6C(O)OR^7$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^{11}$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{12}$;

mỗi $R^{12}$ độc lập là halo, xyano, nitro, oxo, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ hoặc $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^{12}$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino;

mỗi $R^{20}$ và $R^{21}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; hoặc

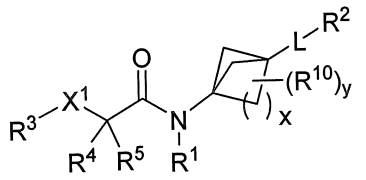
$R^{20}$ và $R^{21}$ cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; và

mỗi $R^{30}$ và $R^{31}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; hoặc

$R^{30}$ và $R^{31}$ cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành

heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IA:



IA

hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

L là heteroalkylen tuỳ ý được thế bằng một đến sáu $R^{10}$, hoặc L là heteroxyclyl tuỳ ý được thế hoặc heteroaryl tuỳ ý được thế, với điều kiện khi L là heteroxyclyl tuỳ ý được thế và được liên kết với xycloalkyl có cầu qua nguyên tử vòng nitơ, thì nguyên tử cacbon trên L liền kề với điểm gắn không được thế bằng =O hoặc =S;

x bằng 1 hoặc 2;

$X^1$ là O, $NR^9$ hoặc liên kết;

$R^1$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, axetyl, amino, hydroxyl hoặc $C_{1-12}$ alkyl, hoặc $R^1$ và $R^5$ cùng nhau tạo thành vòng heteroxyclyl;

$R^2$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{1-12}$ alkoxy, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{3-10}$ xycloalkoxy, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$, với điều kiện khi L là heteroalkylen, thì $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

$R^3$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

mỗi $R^4$ và $R^5$ độc lập là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl hoặc $C_{2-12}$ alkynyl, mỗi gốc này, ngoài hydro, độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, axetyl, amino, hoặc hydroxyl;

hoặc $R^3$ và $R^4$, cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào, nối để tạo thành $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl, mỗi gốc này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

hoặc $R^4$ và $R^5$, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, liên kết với nhau để tạo thành $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

mỗi $R^6$, $R^7$ và $R^8$ độc lập là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ hoặc $-S(O)_{1-2}NR^{20}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^6$, $R^7$ và $R^8$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{12}$; hoặc

hai trong số $R^6$, $R^7$ và $R^8$ cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino;

$R^9$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, axetyl, amino, hydroxyl hoặc $C_{1-12}$ alkyl;

mỗi $R^{10}$ độc lập là halo, $C_{1-12}$ alkyl, hoặc $C_{1-12}$ haloalkyl;

y bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8;

mỗi $R^{11}$ độc lập là halo, xyano, nitro, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ hoặc $-NR^6C(O)OR^7$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^{11}$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{12}$;

mỗi $R^{12}$ độc lập là halo, xyano, nitro, oxo, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ hoặc $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl,

heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^{12}$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino;

mỗi $R^{20}$ và $R^{21}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; hoặc

$R^{20}$ và $R^{21}$ cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; và

mỗi $R^{30}$ và $R^{31}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; hoặc

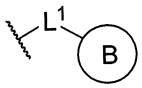
$R^{30}$ và $R^{31}$ cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino.

Theo các phương án nhất định, khi $R^3$ là aryl tuỳ ý được thế hoặc heteroaryl tuỳ ý được thế, z bằng 1, $X^1$ là O, và L là heteroaryl tuỳ ý được thế, L không được thế bằng $-L^1-R^{14}$, trong đó $L^1$ là alkylen tuỳ ý được thế, heteroalkylen tuỳ ý được thế, hoặc -O-, và $R^{14}$ là hydro, aryl tuỳ ý được thế, hoặc heteroaryl tuỳ ý được thế.

Theo một số phương án, khi z bằng 1, $X^1$ là O, $R^3$ không phải là aryl tuỳ ý được thế hoặc heteroaryl tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, khi z bằng 0 và $X^1$ là liên kết, thì $R^3$ không phải là hydro hoặc alkyl. Theo các phương án nhất định, khi z bằng 0 và $X^1$ là O, thì $R^3$ không phải là hydro hoặc alkyl. Theo các phương án nhất định, khi z bằng 0 và $X^1$ là O, thì $R^3$ không phải là hydro hoặc hydro. Theo các phương án nhất định, khi z bằng 0 và $X^1$ là liên kết, thì $R^3$ không phải là hydro.

Theo các phương án nhất định, khi $R^3$ là aryl tuỳ ý được thế hoặc heteroaryl tuỳ ý được thế, z bằng 1, $X^1$ là O, và L là heteroaryl tuỳ ý được thế, L không được thế bằng nhóm




trong đó:

$L^1$ là $C_{1-6}$ alkylen, heteroalkylen có 2 đến 7 cạnh, hoặc -O-, trong đó mỗi $C_{1-6}$ alkylen hoặc heteroalkylen có 2 đến 7 cạnh này tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 $R^x$;

B là hydro, phenyl, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 $R^Y$;

mỗi $R^x$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, hydroxy-$C_1$-$C_6$ alkyl, halo-$C_1$-$C_6$ alkyl, amino-$C_1$-$C_6$ alkyl, xyano-$C_1$-$C_6$ alkyl, oxo, halo, xyano, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$, và $-S(O)_2R^D$;

mỗi $R^Y$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_1$-$C_6$ alkyl, hydroxy-$C_1$-$C_6$ alkyl, halo-$C_1$-$C_6$ alkyl, halo-$C_1$-$C_6$ alkoxy, amino-$C_1$-$C_6$ alkyl, xyano-$C_1$-$C_6$ alkyl, oxo, halo, xyano, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$, và $G^1$;

hoặc 2 nhóm $R^Y$ trên các nguyên tử liền kề, cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành xycloalkyl dung hợp có 3 đến 7 cạnh, heteroxyclyl dung hợp có 3 đến 7 cạnh, aryl, hoặc heteroaryl dung hợp có 5 đến 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 $R^x$;

mỗi $G^1$ độc lập là xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 7 cạnh, aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó mỗi xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 7 cạnh, aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 đến 3 $R^z$;

mỗi $R^Z$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, hydroxy-$C_1$-$C_6$ alkyl, halo-$C_1$-$C_6$ alkyl, halo, xyano, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, $-C(O)OR^D$, và $-S(O)_2R^D$; và

$R^A$, mỗi khi có mặt, độc lập là hydro, $C_1$-$C_6$ alkyl, halo-$C_1$-$C_6$ alkyl, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, -C(O)OH, hoặc $-C(O)OR^D$

mỗi $R^B$ và $R^C$ độc lập là hydro hoặc $C_1$-$C_6$ alkyl; hoặc $R^B$ và $R^C$ cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng heteroxyclyl có 3 đến 7 cạnh tuỳ ý được thế bằng 1 đến 3 $R^z$;

mỗi $R^D$ độc lập là $C_1$-$C_6$ alkyl hoặc halo-$C_1$-$C_6$ alkyl;

mỗi $R^E$ độc lập là hydro $C_1$-$C_6$ alkyl, hoặc halo-$C_1$-$C_6$ alkyl;

mỗi $R^F$ độc lập là hydro, $C_1$-$C_6$ alkyl, hoặc halo; và

m bằng 1, 3 hoặc 5.

Theo các phương án nhất định, L là vòng heteroaryl tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, L là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl có năm cạnh tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, L là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl có năm cạnh tuỳ ý được thế có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ.

Theo các phương án nhất định, L là triazol, oxazol, imidazol, oxadiazol, hoặc isoxazol tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, L là vòng heteroxyclyl tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, L là $C_{2-4}$ heteroxyclyl có năm cạnh tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, L là vòng $C_{2-4}$ heteroxyclyl có năm cạnh tuỳ ý được thế có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ.

Theo các phương án nhất định, L là dihydroisoxazol tuỳ ý được thế hoặc oxazolidin tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, L còn được thế bằng một đến năm $R^{13}$ trong đó mỗi $R^{13}$ độc lập được chọn từ halo, xyano, oxo, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, $C_{1-6}$ haloalkyl, hoặc $C_{1-6}$ haloalkoxy.

Theo các phương án nhất định, L là heteroalkylen tuỳ ý được thế bằng một đến sáu $R^{10}$.

Theo các phương án nhất định, L là heteroalkylen mạch thẳng có từ 2 đến 4 nguyên tử.

Theo các phương án nhất định, L là heteroalkylen mạch thẳng có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon trong mạch và một nguyên tử khác loại trong mạch được chọn từ O, $NR^y$ và S.

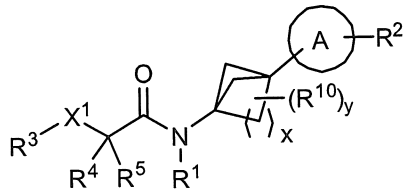
Theo các phương án nhất định, L là $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, hoặc $-CF_2CH_2O-$.

Theo các phương án nhất định, khi L là heteroalkylen, thì điểm gắn của heteroalkylen vào xycloalkyl có cầu là qua nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất

định, khi L là heteroalkylen, điểm gắn của heteroalkylen vào xycloalkyl có cầu có thể là qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Theo các phương án nhất định, khi L là heteroalkylen, điểm gắn của heteroalkylen vào $-R^2$ có thể là qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ và $R^4$, cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào, liên kết với nhau để tạo thành $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức II:




II

hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

vòng A là heteroxyclyl tuỳ ý được thế hoặc heteroaryl tuỳ ý được thế, với điều kiện khi vòng A là heteroxyclyl tuỳ ý được thế và được liên kết với xycloalkyl có cầu qua nguyên tử vòng nitơ, thì nguyên tử cacbon trên vòng A liền kề với điểm gắn không được thế bằng =O hoặc =S;

x bằng 1 hoặc 2;

$X^1$ là O, $NR^9$ hoặc liên kết;

$R^1$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, axetyl, amino, hydroxyl hoặc $C_{1-12}$ alkyl, hoặc $R^1$ và $R^5$ cùng nhau tạo thành vòng heteroxyclyl;

$R^2$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{1-12}$ alkoxy, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{3-10}$ xycloalkoxy, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

$R^3$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

mỗi $R^4$ và $R^5$ độc lập là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl hoặc $C_{2-12}$ alkynyl, mỗi gốc này, ngoài hydro, độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, axetyl, amino, hoặc hydroxyl;

hoặc $R^3$ và $R^4$, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, liên kết với nhau để tạo thành $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

hoặc $R^4$ và $R^5$, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, liên kết với nhau để tạo thành $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

mỗi $R^6$, $R^7$ và $R^8$ độc lập là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ hoặc $-S(O)_{1-2}NR^{20}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^6$, $R^7$ và $R^8$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{12}$; hoặc

hai trong số $R^6$, $R^7$ và $R^8$ cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino;

$R^9$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, axetyl, amino, hydroxyl hoặc $C_{1-12}$ alkyl;

mỗi $R^{10}$ độc lập là halo, $C_{1-12}$ alkyl, hoặc $C_{1-12}$ haloalkyl;

y bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8;

mỗi $R^{11}$ độc lập là halo, xyano, nitro, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ hoặc $-NR^6C(O)OR^7$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^{11}$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{12}$;

mỗi $R^{12}$ độc lập là halo, xyano, nitro, oxo, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -

$C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ hoặc $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^{12}$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino;

mỗi $R^{20}$ và $R^{21}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; hoặc

$R^{20}$ và $R^{21}$ cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; và

mỗi $R^{30}$ và $R^{31}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; hoặc

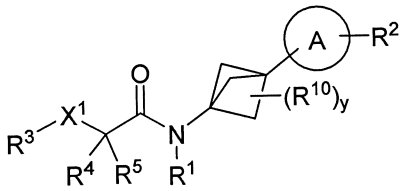
$R^{30}$ và $R^{31}$ cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc này, ngoài hydro, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

mỗi $R^4$ và $R^5$ độc lập là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl hoặc $C_{2-12}$ alkynyl, mỗi gốc này, ngoài hydro, độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, axetyl, amino, hoặc hydroxyl; và

y bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6.

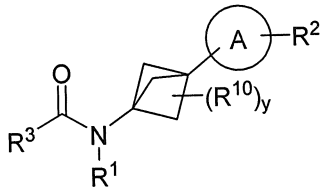
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IIA:




IIA

hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IIB:



IIB

hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó.

Theo các phương án nhất định của công thức II, IIA hoặc IIB, $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$. Theo các phương án nhất định, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi hợp chất tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$. Theo các phương án nhất định của công thức II, IIA hoặc IIB, mỗi $R^{11}$ độc lập là halo, xyano, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ hoặc $-NR^6C(O)OR^7$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^{11}$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{12}$. Theo các phương án nhất định của công thức II, IIA hoặc IIB, $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng $-OR^6$ và $R^6$ là $C_{1-12}$ alkyl tuỳ ý được thế bằng halo.

Theo các phương án nhất định của công thức II, IIA hoặc IIB, $R^3$ là aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$. Theo các phương án nhất định của công thức II, IIA hoặc IIB, $R^3$ là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, xyano, nitro, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ hoặc $-NR^6C(O)OR^7$. Theo các phương án nhất định của công thức II, IIA hoặc IIB, $R^3$ là phenyl tuỳ ý được thế bằng halo. Theo các phương án nhất định của công thức II, IIA hoặc IIB, $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng $-OR^6$, $R^6$ là $C_{1-12}$ alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, và $R^3$ là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

Theo các phương án nhất định, vòng A là vòng heteroaryl tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl có năm cạnh tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl có năm cạnh tuỳ ý được thế có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ và tuỳ ý có 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl có năm cạnh tuỳ ý được thế có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ.

Theo các phương án nhất định, vòng A là triazol, oxazol, imidazol, oxadiazol, benzoxazol, pyrazol, triazol, thiadiazol, tetrazol, hoặc isoxazol tuỳ ý được thế. Theo các phương án nhất định, vòng A là triazol, oxazol, imidazol, oxadiazol, hoặc isoxazol tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, vòng A là vòng heteroxyclyl tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, vòng A là $C_{2-4}$ heteroxyclyl có năm cạnh tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroxyclyl có năm cạnh tuỳ ý được thế có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ và tuỳ ý có 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroxyclyl có năm cạnh tuỳ ý được thế có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ.

Theo các phương án nhất định, vòng A là pyrolidin, imidazolidin, dihydropyrol, oxathiazolidin, dihydroisoxazol hoặc oxazolidin tuỳ ý được thế. Theo các phương án nhất định, vòng A là dihydroisoxazol tuỳ ý được thế hoặc oxazolidin tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, vòng A có thể được thế thêm bằng một đến năm $R^{13}$ trong đó mỗi $R^{13}$ độc lập được chọn từ halo, xyano, oxo, thioxo, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, $C_{1-6}$ haloalkyl, hoặc $C_{1-6}$ haloalkoxy. Theo các phương án nhất định, vòng A có thể được thế thêm bằng một đến năm $R^{13}$ trong đó mỗi $R^{13}$ độc lập được chọn từ halo, xyano, oxo, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, $C_{1-6}$ haloalkyl, hoặc $C_{1-6}$ haloalkoxy.

Theo các phương án nhất định, vòng A không được thế (tức là không được thế thêm bằng gốc khác $R^2$). Theo các phương án nhất định, vòng A không được thế thêm và $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$. Theo các phương án nhất định, vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl không được thế năm cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ và tuỳ ý có 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh. Theo các

phương án nhất định, vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl không được thế có năm cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ. Theo các phương án nhất định, vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl không được thế năm cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ và tuỳ ý có 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl không được thế có năm cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ là hydro hoặc halo. Theo các phương án nhất định, $R^2$ là hydro.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ là $C_{1-12}$ alkyl, $C_{1-12}$ alkoxy, $C_{3-10}$ xycloalkyl, $C_{3-10}$ xycloalkoxy, heteroxyclyl, hoặc aryl, mỗi gốc này tuỳ ý được thế bằng một đến sáu $R^{11}$.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một đến sáu $R^{11}$.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, phenyl, azetidinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, metyl, etyl, propyl, metoxy, hoặc xyclobutoxy, mỗi gốc này tuỳ ý được thế bằng một đến sáu $R^{11}$. Theo các phương án nhất định, $R^2$ là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, phenyl, azetidinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, metyl, etyl, propyl, metoxy, hoặc xyclobutoxy, mỗi gốc này tuỳ ý được thế bằng một đến sáu $R^{10}$.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ được thế bằng một đến sáu $R^{11}$. Theo các phương án nhất định, $R^2$ được thế bằng ít nhất một $R^{11}$.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl được thế bằng $C_{1-6}$ haloalkoxy. Theo các phương án nhất định, $R^2$ là xycloalkyl được thế bằng triflometoxy. Theo các phương án nhất định, $R^2$ là 3-(triflometoxy)xyclobutyl.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl được thế bằng ($C_{1-6}$ haloalkoxy)metyl. Theo các phương án nhất định, $R^2$ là xycloalkyl được thế bằng (triflometoxy)metyl. Theo các phương án nhất định, $R^2$ là 2-((triflometoxy)metyl)xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định, $R^{11}$ là hydroxyl, halo($C_{1-6}$ alkoxy), halo, xycloalkyl, xycloalkoxy, phenyl, $C_{1-6}$ alkoxycarbonyl, xyano, halo($C_{1-6}$ alkyl), halo($C_{1-6}$

alkoxy)xycloalkoxy, halo($C_{1-6}$ alkoxy)alkyl, halo(heteroxyclyl) hoặc halophenoxy.

Theo các phương án nhất định, $R^{11}$ là 1,1,1-trifloetyl, 1,1-difloetyl, triazol-2-yl, triflometylthio, triflometoxy, (3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl, 2,2,2-triflo-1-metyl-etyl, 2,2,2-trifloetyl, 2,2-difloetyl, 3-(triflometyl)azetidin-1-yl, clo, diflometoxy, diflometyl, flo, metyl, tert-butoxycarbonyl, triflometoxymetyl, hoặc xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ là (4-clo-3-flo-phenoxy)metyl, 1-floxyclopropyl, 1,1,1-trifloetyl, 2-metylxyclopropyl, 2,2-difloxyclopropyl, 3-(diflo metoxy)xyclobutyl, 3-(triflometoxy)xyclobutoxymetyl, 3-(triflometoxy)xyclobutyl, 3-(triflometoxy)propyl, 3-(triflometyl)xyclobutyl, 3-xyanoxyclobutyl, 3,3-diflo-1-metyl-propyl, 4-clo-3-flo-phenyl, 4-clophenyl, benzyl, xyanoxyclobutyl, xyclobutoxymetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopropyl, xyclopropyletyl, xyclopropylmetyl, hydroxyxyclobutyl, metyl, N-tert-butoxy(carbonyl)azetidin-3-yl, N-tert-butoxy(carbonyl)pyrolidin-3-yl, tetrahydrofuranyl, trifloetyl, triflometoxy, (triflometoxy)xyclobutoxy, triflometoxyetyl, hoặc triflometoxymetyl.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ là (4-clo-3-flo-phenoxy)metyl, 1-floxyclopropyl, 1,1,1-trifloetyl, 2-metylxyclopropyl, 2,2-difloxyclopropyl, 3-(diflometoxy)xyclobutyl, 3-(triflometoxy)xyclobutoxymetyl, 3-(triflometoxy) xyclobutyl, 3-(triflometoxy)propyl, 3-(triflometyl)xyclobutyl, 3-xyanoxyclobutyl, 3,3-diflo-1-metyl-propyl, 4-clo-3-flo-phenyl, 4-clophenyl, benzyl, xyanoxyclobutyl, xyclobutoxymetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopropyl, xyclopropyletyl, xyclopropylmetyl, hydroxyxyclobutyl, metyl, N-tert-butoxy(carbonyl)azetidin-3-yl, N-tert-butoxy(carbonyl)pyrolidin-3-yl, tetrahydro furanyl, trifloetyl, triflometoxy, (triflometoxy)xyclobutoxy, triflometoxyetyl, triflometoxymetyl, 3-(1,1-difloetyl)xyclobutyl, 3-(1,1,1-trifloetyl)azetidinyl, 3-(triazol-2-yl)xyclobutyl, 3-(triflometylthio)xyclobutyl, hoặc 3-(xyclopropyl)xyclobutyl.

Theo các phương án, $R^2$ là (4-clo-3-flo-phenoxy)metyl, 1-floxyclopropyl, 1,1,1-trifloetyl, 2-metylxyclopropyl, 2,2-difloxyclopropyl, 3-(diflometoxy)xyclobutyl, 3-(triflometoxy)xyclobutoxymetyl, 3-(triflometoxy)xyclobutyl, 3-(triflometoxy)propyl, 3-(triflometyl)xyclobutyl, 3-xyanoxyclobutyl, 3,3-diflo-1-metyl-propyl, 4-clo-3-flo-phenyl, 4-clophenyl, benzyl, xyanoxyclobutyl, xyclobutoxymetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopropyl, xyclopropyletyl, xyclopropylmetyl,

hydroxyxyclobutyl, metyl, N-tert-butoxy(carbonyl)azetidin-3-yl, N-tert-butoxy(carbonyl)pyrolidin-3-yl, tetrahydrofuranyl, trifloetyl, triflometoxy, (triflometoxy)xyclobutoxy, triflometoxyetyl, triflometoxymetyl, 3-(1,1-difloetyl)xyclobutyl, 3-(1,1,1-trifloetyl)azetidinyl, 3-(triazol-2-yl)xyclobutyl, 3-(triflometylthio)xyclobutyl, 3-(xyclopropyl)xyclobutyl, (3,3-difloazetidin-1-yl)metyl, (3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl, 1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)azetidin-3-yl, 1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl, 1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl, 1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl, 1-(2,2-difloetyl)azetidin-3-yl, 1-tert-butoxycarbonyl-2-metylazetidin-3-yl, 2-(4-clo-3-flo-phenyl, 2-(diflometyl)xyclopropyl, 2-(triflometoxymetyl)xyclopropyl, 2,2-diflo-1,1-dimetyl-etyl, 2-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl, 3-(triflometoxymetyl)xyclobutyl, 3-(triflometyl)azetidin-1-yl, 3-flo-1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl, 4-(2,2,2-trifloetyl)morpholin-2-yl, 4-tert-butoxycarbonyl-morpholin-2-yl, 5-(triflometoxymetyl)tetrahydrofuran-2-yl, 2-((triflometoxy)metyl)xyclopropyl, hoặc 5-flo-3-pyridyl.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ là (4-clo-3-flo-phenoxy)metyl, 1-floxyclopropyl, 1,1,1-trifloetyl, 2-metylxyclopropyl, 2,2-difloxyclopropyl, 3-(diflometoxy)xyclobutyl, 3-(triflometoxy)xyclobutoxymetyl, 3-(triflometoxy)xyclobutyl, 3-(triflometoxy)propyl, 3-(triflometyl)xyclobutyl, 3-xyanoxyclobutyl, 3,3-diflo-1-metyl-propyl, 4-clo-3-flo-phenyl, phenyl, 3-(triflometyl)phenyl, 2-hydroxymetyl-4-(triflometyl)phenyl, 2-flo-4-(triflometyl)phenyl, 3-flo-4-(triflometyl)phenyl, 4-(triflometyl)phenyl, 2,4-diflophenyl, 4-clo-2,6-diflophenyl, 4-clo-2,3-diflophenyl, 4-clo-2,5-diflophenyl, 3,4-diflophenyl, 4-flophenyl, 3-flophenyl, 3,4-diflophenyl, 3-flo-4-metylphenyl, 3-flo-2-metylphenyl, 4-flo-3-metylphenyl, 4-clo-2-flo-phenyl, 5-(triflometyl)-2-pyridyl, 6-(triflometyl)-2-pyridyl, 2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl, 5-flopyridin-3-yl, 1,2,3-triazol-2-yl)xyclobut-3-yl, 1,2,3-triazol-2-yl)xyclobut-1-yl, 2-hydroxy-4-(triflometyl)phenyl, 2-xyano-4-(triflometyl)phenyl, 2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl, 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutyl, 5-(triflometyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl, 2-metoxycarbonyl-4-(triflometyl)phenyl, 2-(triflometoxy)etoxy, 4-clophenyl, benzyl, 2-xyanoxyclobutyl, 2-hydroxyxyclobutyl, xyclobutoxymetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopropyl, xyclopropyletyl, xyclopropylmetyl, hydroxyxyclobutyl, metyl, N-tert-butoxy(carbonyl)azetidin-3-yl, N-tert-

butoxy(carbonyl)pyrolidin-3-yl, tetrahydrofuranyl, trifloetyl, triflometoxy, (triflometoxy)xyclobutoxy, triflometoxyetyl, triflometoxymetyl, 3-(1,1-difloetyl)xyclobutyl, 3-(1,1,1-trifloetyl)azetidinyl, 3-(triazol-2-yl)xyclobutyl, 3-(triflometylthio)xyclobutyl, 3-(xyclopropyl)xyclobutyl, (3,3-difloazetidin-1-yl)metyl, (33-diflopyrolidin-1-yl)metyl, 1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)azetidin-3-yl, 1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl, 1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl, 1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl, 1-(2,2-difloetyl)azetidin-3-yl, 1-tert-butoxycarbonyl-2-metylazetidin-3-yl, 2-(4-clo-3-flo-phenyl, 2-(diflometyl)xyclopropyl, 2-(triflometoxymetyl)xyclopropyl, 2,2-diflo-1,1-dimetyl-etyl, 2-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl, 3-(triflometoxymetyl)xyclobutyl, 3-(triflometyl)azetidin-1-yl, 3-flo-1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl, 4-(2,2,2-trifloetyl)morpholin-2-yl, 4-tert-butoxycarbonyl-morpholin-2-yl, 5-(triflometoxymetyl)tetrahydrofuran-2-yl, 2-((triflometoxy)metyl)xyclopropyl hoặc 5-flo-3-pyridyl.

Theo các phương án nhất định, $R^2$ là 3-(1,1-difloetyl)xyclobutyl, 3-(1,1,1-trifloetyl)azetidinyl, 3-(triazol-2-yl)xyclobutyl, 3-(triflometylthio)xyclobutyl, hoặc 3-(xyclopropyl)xyclobutyl.

Theo các phương án nhất định, L hoặc vòng A là (4-clo-3-flo-phenoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1-(3-xyanoxyclobutyl)triazol-4-yl, 1-(3-hydroxyxyclobutyl)triazol-4-yl, 1-(4-clophenyl)triazol-4-yl, 1-benzyltriazol-4-yl, 1-xyclobutyltriazol-4-yl, 1H-1,2,3-triazol-4-yl, 2-(3-xyanoxyclobutyl)triazol-4-yl, 2-(triflometoxy)etyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 2-xyclobutyltriazol-4-yl, 3-[(triflometoxy)xyclobutoxy]-imidazol-1-yl, 3-xyanoxyclobutyl)triazol-4-yl, 3-xyclobutylisoxazol-5-yl, 4-(xyclobutylmetyl)imidazol-1-yl, 4-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl, 4-xyclobutylimidazol-1-yl, 4-xyclobutyloxazol-2-yl, 5-((4-clo-3-flophenoxy)metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl, 5-(1-floxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(2-xyclopropyletyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(2,2-difloxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(2,2,2-trifloetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(3-xyanoxyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(3,3-diflo-1-metyl-propyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(4-clo-3-flo-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(xyclobutoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(xyclobutylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(xyclopropylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(triflometoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[(4-clo-3-flo-phenoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]metyl]-1,3,4-

oxadiazol-2-yl, 5-[2-metylxyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[3-(triflometoxy)propyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[3-(triflometyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[N-(1,1,1-trifloetyl)azetidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[N-(1,1,1-trifloetyl)pyrolidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[N-tert-butoxy(carbonyl)azetidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[N-tert-butoxy(carbonyl)pyrolidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-xyclobutyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-xyclobutyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl, 5-xyclobutylisoxazol-3-yl, 5-xyclobutyloxazol-2-yl, 5-xyclopentyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl, hoặc oxazolidin-2-on-5-yl.

Theo các phương án nhất định, khi $R^2$ là xyclobutyl được thế, thì phần tử thế trên xyclobutyl là cis. Theo các phương án nhất định, phần tử thế trên xyclobutyl là trans.

Theo các phương án nhất định, $X^1$ là O. Theo các phương án nhất định, $X^1$ là liên kết.

Theo các phương án nhất định, z bằng 0 và $X^1$ là liên kết.

Theo các phương án nhất định, z bằng 0, $X^1$ là liên kết, và $R^3$ là $C_{1-12}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là $C_{1-12}$ alkyl, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

Theo các phương án nhất định, z bằng 0. Theo các phương án nhất định, z bằng 1.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là xyclobutyl, triazolyl hoặc phenyl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, $R^3$ là xyclobutyl và $R^{11}$ là triflometoxy.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là phenyl tuỳ ý được thế.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano, $C_{1-12}$ alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo và $C_{1-12}$ alkoxy tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là phenyl được thế bằng clo, flo hoặc tổ hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là 4-clophenyl, 4-clo-3-flophenyl hoặc triflometoxyxyclobut-2-yl.

Theo các phương án nhất định, $R^3$ là 4-clophenyl, 4-clo-3-flophenyl, triflometoxyxyclobut-2-yl(5-clo-3-pyridyl)metyl, 1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl, 2-(triflometoxy)etyl, 2-spiro[2.3]hexan-5-yl, 3-(triflometoxy)xyclobutyl, 3-(triflometoxy)xyclobutyl]metyl, 3-(triflometoxy)xyclopentyl, 3-(triflometoxymetyl)xyclobutyl, 3-flophenyl, 4-xyclopropylphenoxy, 4-flophenyl, hoặc 6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl.

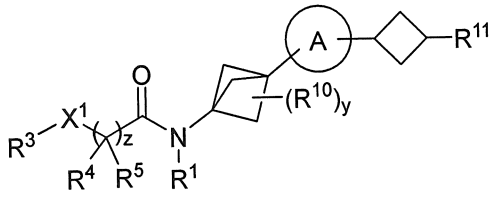
Theo các phương án nhất định, $R^3$ là 3,4-diflophenyl, 2-(triflometyl)pyridin-5-yl, 4-(triflometyl)phenyl, 2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)etyl, 2-(triflometoxy)etyl, 1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl, 4-clophenyl, 3-clophenyl, 4-bromphenyl, 6-clocroman-2-yl, 6-flocroman-2-yl, 5-clobenzo[d]oxazol-2-yl, 6-(triflometyl)quinolin-2-yl, 3-cloquinolin-7-yl, 7-cloquinolin-3-yl, 6-cloquinolin-2-yl, 7-floimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 6-flopyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, 3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)xyclobutyl, 3-(triflometoxy)phenyl, 5-clobenzo[d]thiazol-2-yl, 7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, 7-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl, 5-flobenzo[d]oxazol-2-yl, 7-bromimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 6-floimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 7-clopyrolo[1,2-c]pyrimidin-3-yl, 7-cloisoquinolin-3-yl, 7-cloxinnolin-3-yl, 7-bromisoquinolin-3-yl, 7-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 6-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, quinolin-2-yl, quinoxalin-2-yl, 6-floquinolin-2-yl, 6-bromquinolin-2-yl, quinazolin-2-yl, 6-clobenzo[d]thiazol-2-yl, 5-brombenzo[d]oxazol-2-yl, 7-clo-6-floimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 6-cloquinazolin-2-yl, 6-clo-7-floquinolin-2-yl, 5-(triflometyl)pyridin-2-yl, 1-(2-(triflometoxy)etyl)-1H-pyrazol-3-yl, 3-(triflometoxy)xyclobutylmetyl, 3-(2-(triflometoxy)etoxy)xyclobutyl, 4-((triflometoxy)metyl)xyclohexanyl, 1-(2,2,2-trifloetyl)azetidinyl, 3-etoxyxyclobutanyl, 3-xyanoxyclobutyl, 2-(4-clophenyl)-1-

hydroxyetyl, 4-clo-3-(hydroxymetyl)phenyl, 2-(4-clophenyl)-2-hydroxyetyl, 3-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl, 1-(triflometoxy)propan-2-yl, 6-clo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, 2-(triflometoxy)propyl, 1-(2-(triflometoxy)etyl)-1H-imidazol-4-yl, 4-clo-3-flophenyl hoặc triflometoxyxyclobut-2-yl.

Theo các phương án nhất định, $R^4$ và $R^5$ là H. Theo các phương án nhất định, mỗi $R^4$ và $R^5$ độc lập là H, alkyl tuỳ ý được thế bằng hydroxy.

Theo các phương án nhất định, $R^1$ là H.

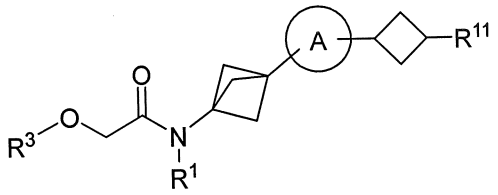
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức III:



III

trong đó A, $X^1$, y, z, $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^{10}$ và $R^{11}$ là như được định nghĩa ở đây.

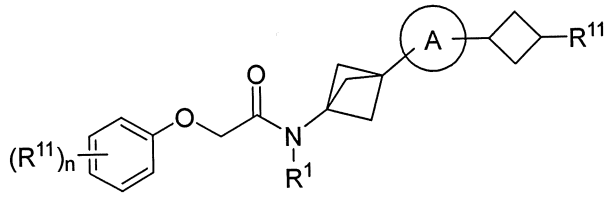
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IV:



IV

trong đó A, $R^1$, $R^3$ và $R^{11}$ là như được định nghĩa ở đây.

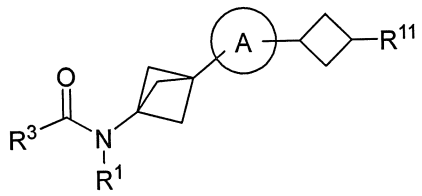
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức V:



V

trong đó A, $R^1$ và $R^{11}$ là như được định nghĩa ở đây, và n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

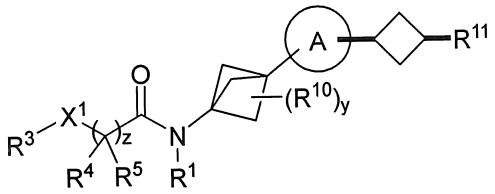
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VI:



VI

trong đó A, $R^1$ và $R^{11}$ là như được định nghĩa ở đây.

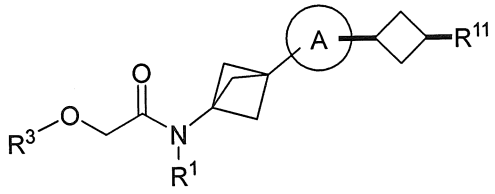
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IIIA:



IIIA

trong đó A, $X^1$, y, z, $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^{10}$ và $R^{11}$ là như được định nghĩa ở đây.

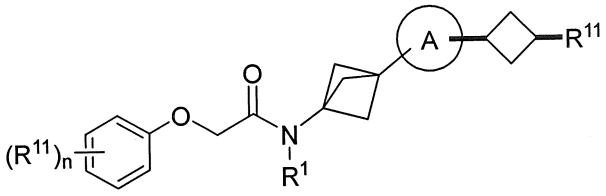
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IVA:



IVA

trong đó A, $R^1$, $R^3$ và $R^{11}$ là như được định nghĩa ở đây.

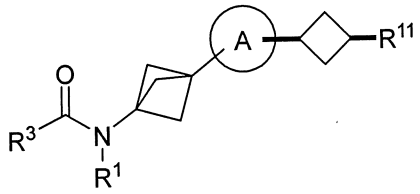
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VA:



VA

trong đó A, $R^1$ và $R^{11}$ là như được định nghĩa ở đây, và n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VIA:



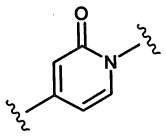
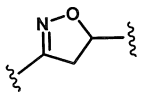
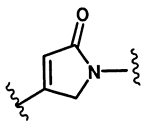
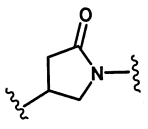
VIA

trong đó A, $R^1$, $R^3$ và $R^{11}$ là như được định nghĩa ở đây.

Theo các phương án nhất định của công thức III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA hoặc VIA, mỗi $R^{11}$ độc lập là halo, xyano, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ hoặc $-NR^6C(O)OR^7$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl,

alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^{11}$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{12}$. Theo các phương án nhất định của công thức III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA hoặc VIA, $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng $-OR^6$ và $R^6$ là $C_{1-12}$ alkyl tuỳ ý được thế bằng halo.

Theo các phương án nhất định của công thức III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA hoặc VIA, $R^3$ là aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$. Theo các phương án nhất định của công thức III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA hoặc VIA, $R^3$ là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, xyano, nitro, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ hoặc $-NR^6C(O)OR^7$. Theo các phương án nhất định của công thức III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA hoặc VIA, $R^3$ là phenyl tuỳ ý được thế bằng halo.

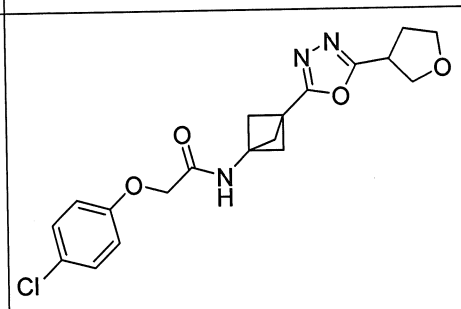
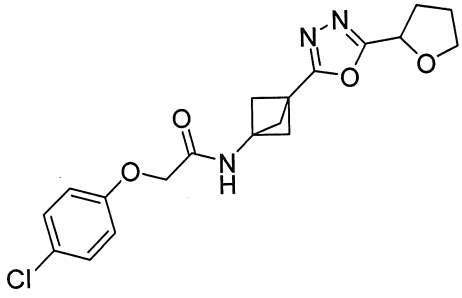
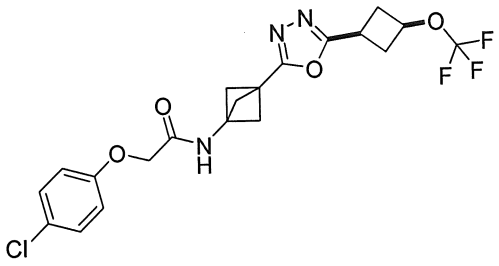
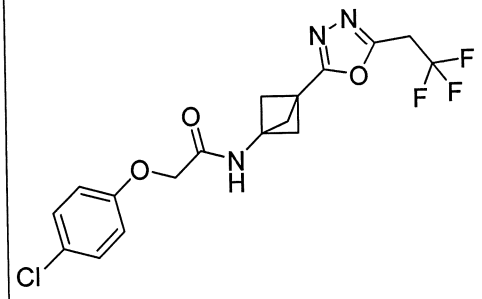
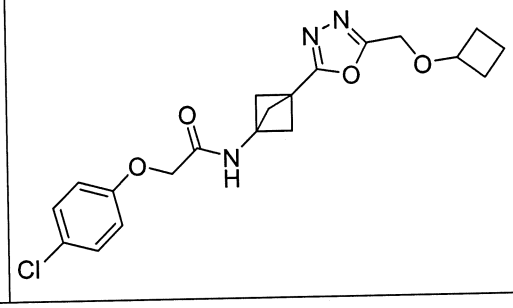
Theo các phương án nhất định, L hoặc vòng A là  ,  ,  , hoặc  .

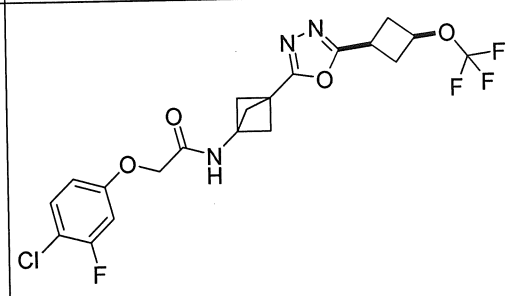
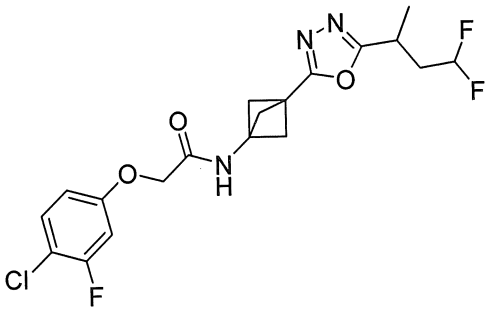
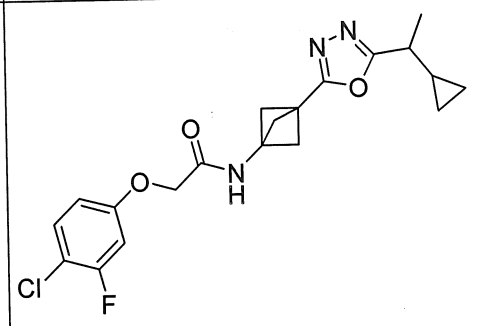
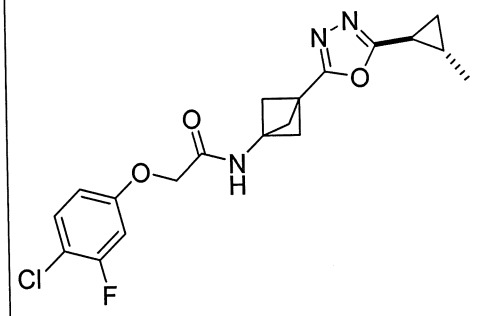
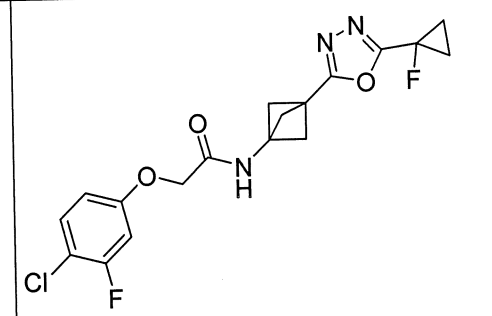
Theo các phương án nhất định của công thức I, IA hoặc II, vòng A là heteroaryl tuỳ ý được thế và $R^2$ là xycloalkyl tuỳ ý được thế.

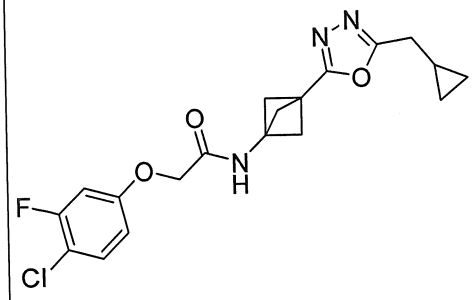
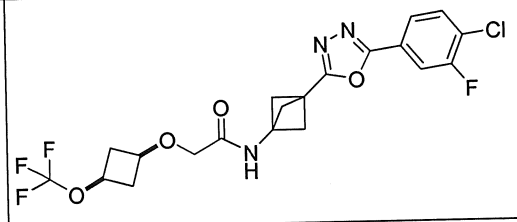
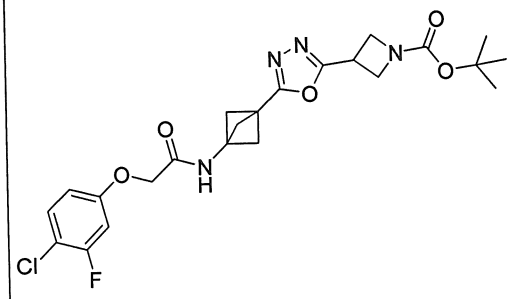
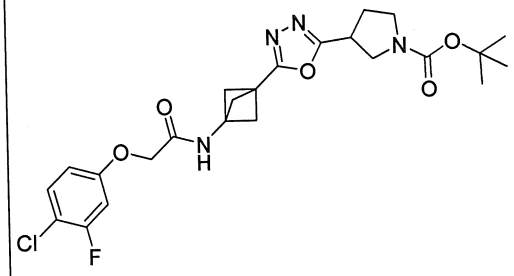
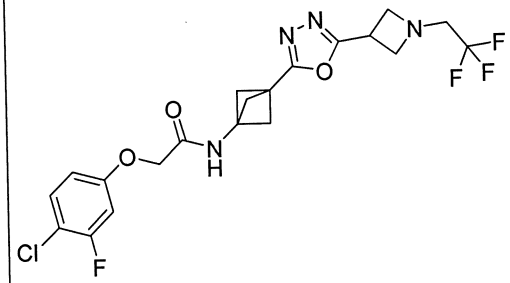
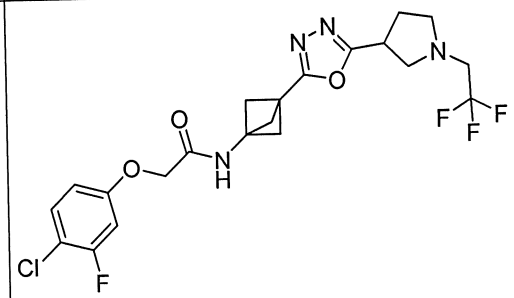
Theo các phương án nhất định của công thức I, IA hoặc II, vòng A là heteroaryl tuỳ ý được thế và $R^2$ là xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl, tuỳ ý được thế bằng halo, oxo, amino, hydroxyl, xyano, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc alkoxy, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkoxy độc lập tuỳ ý được thế bằng oxo, halo, amino hoặc hydroxyl.

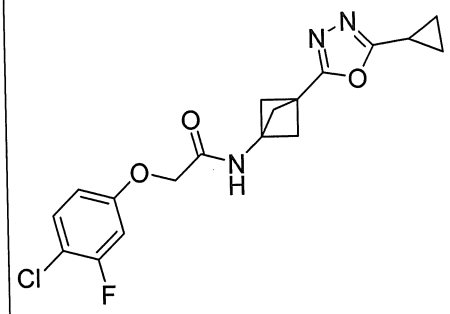
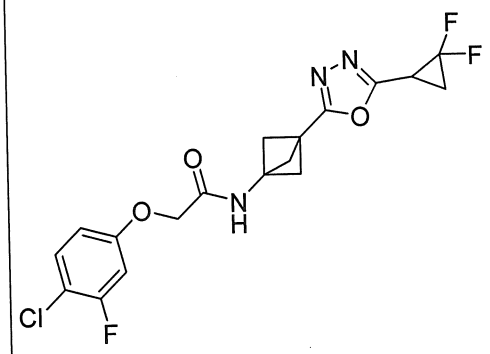
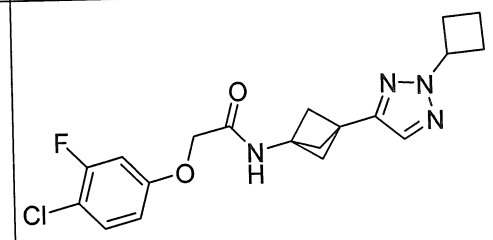
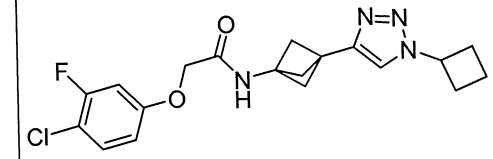
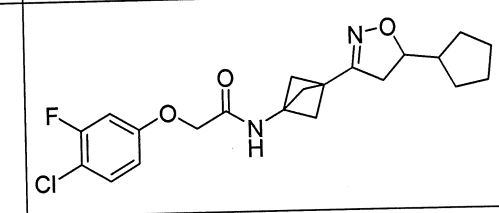
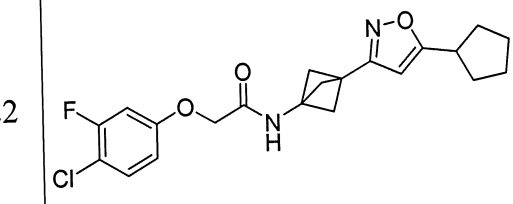
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ Bảng 1:

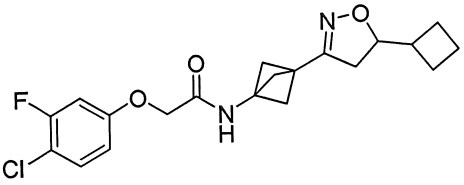
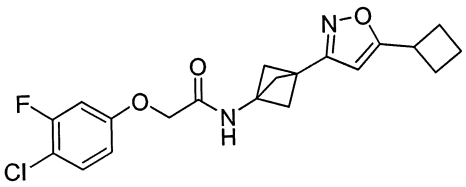
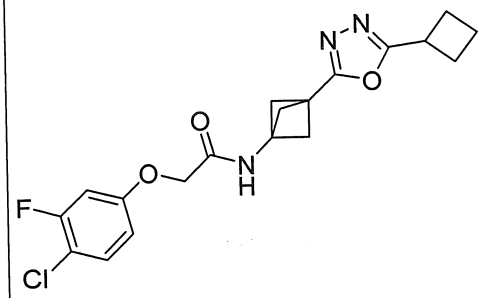
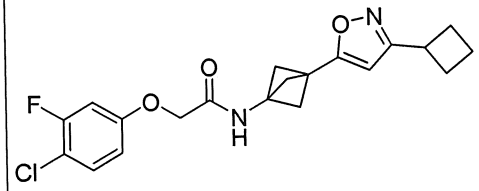
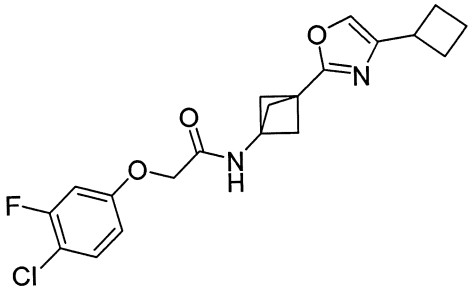
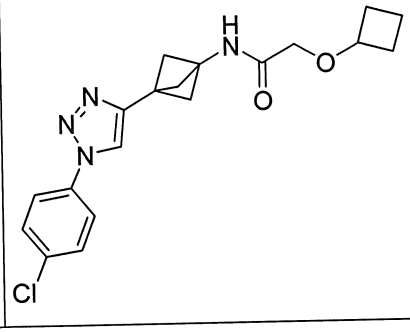
Bảng 1

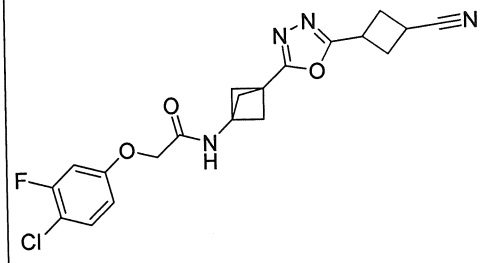
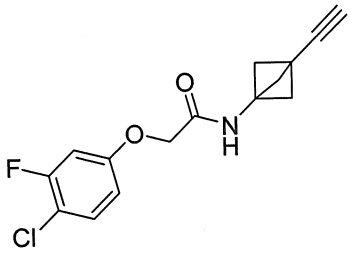
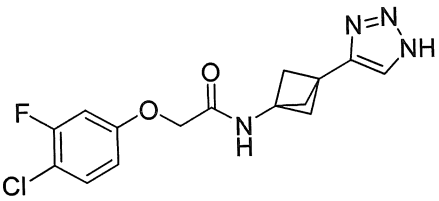
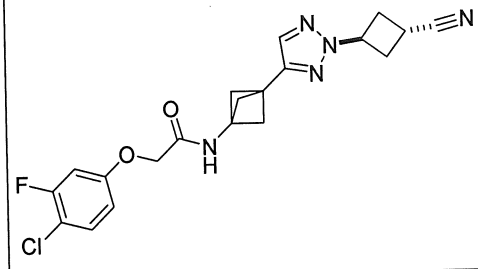
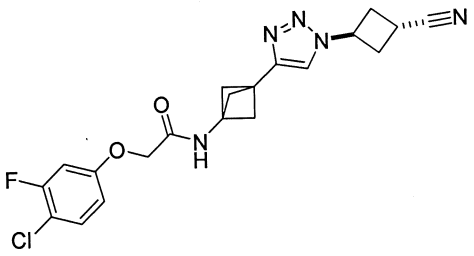
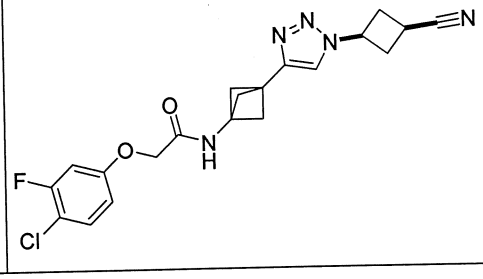
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |

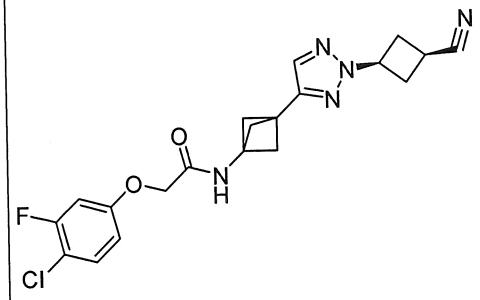
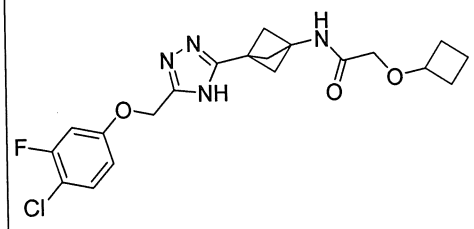
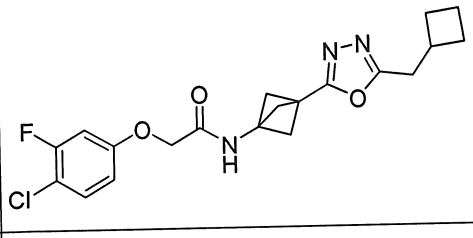
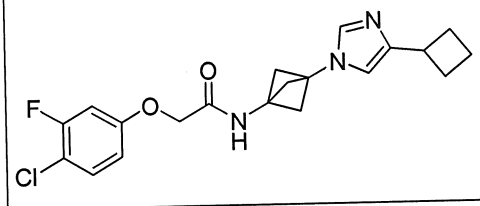
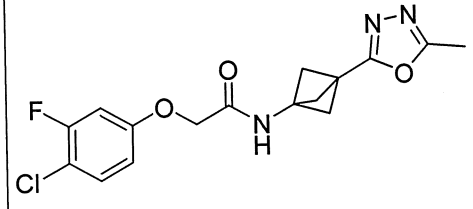
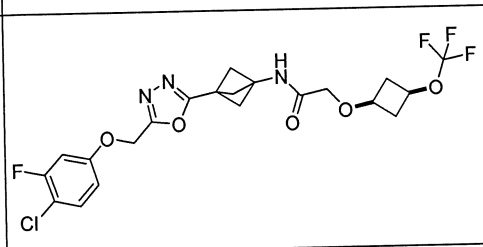
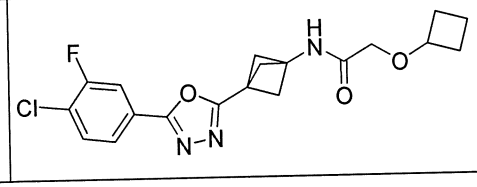
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |

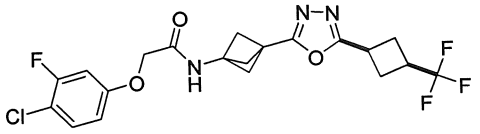
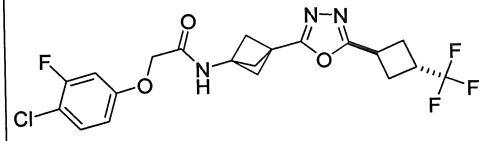
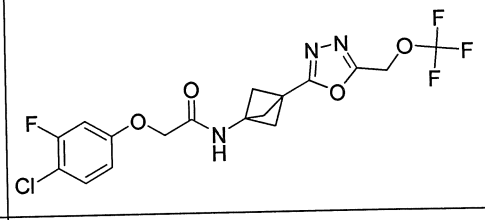
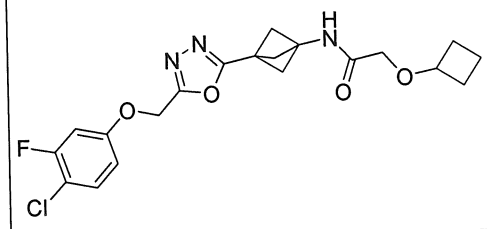
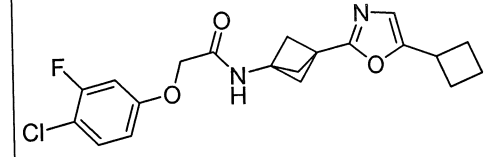
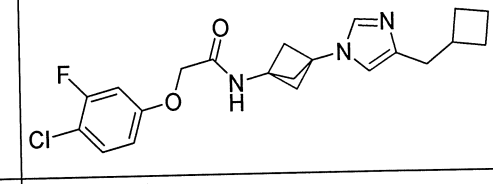
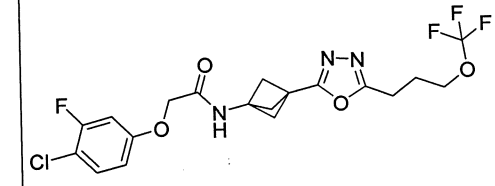
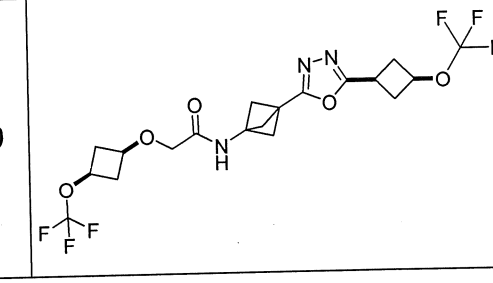
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |

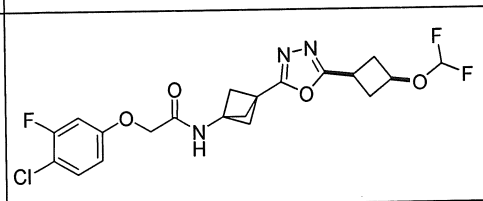
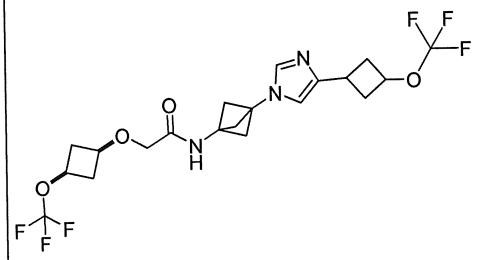
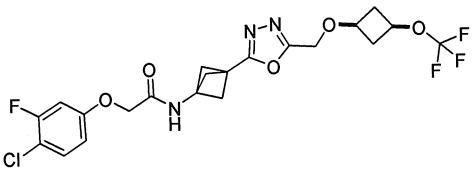
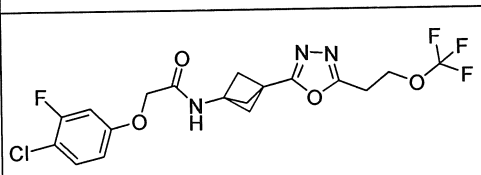
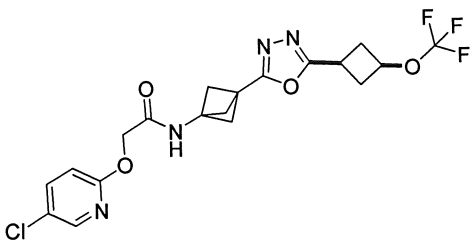
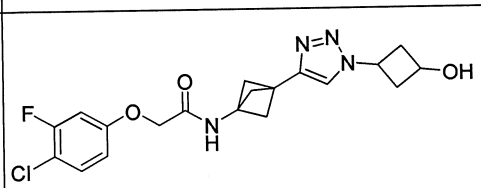
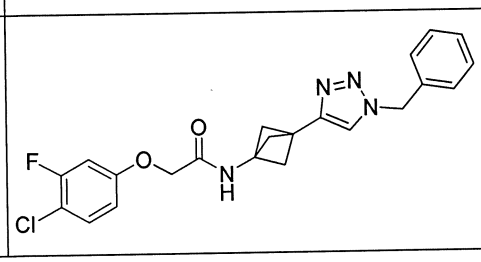
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |

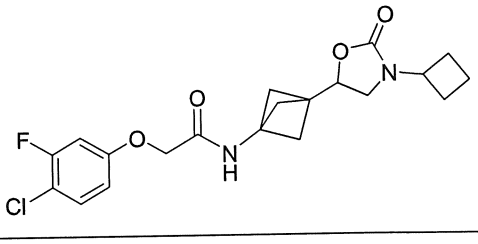
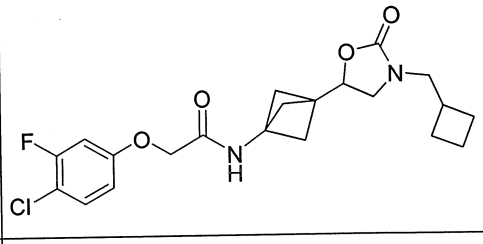
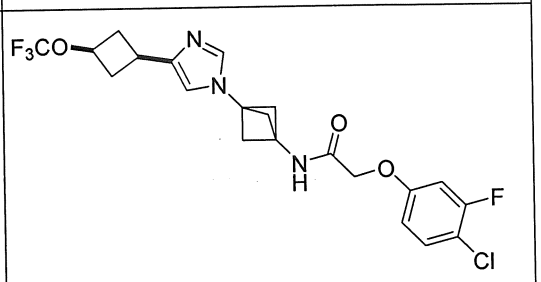
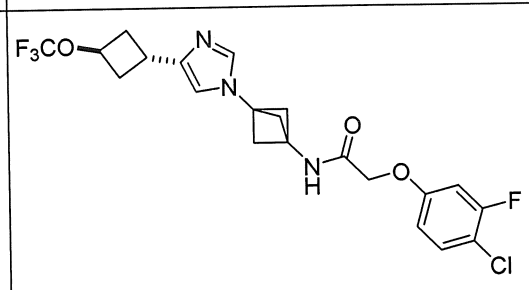
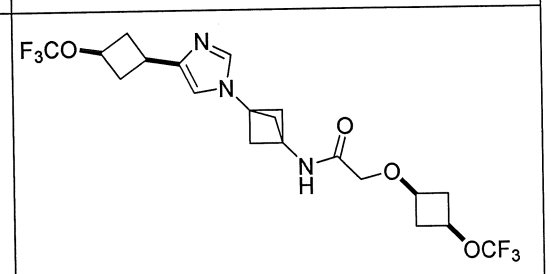
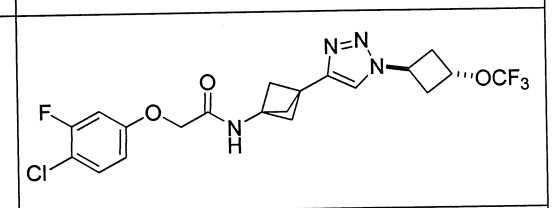
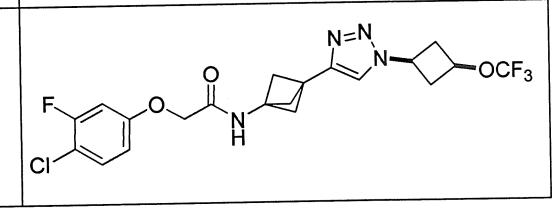
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |

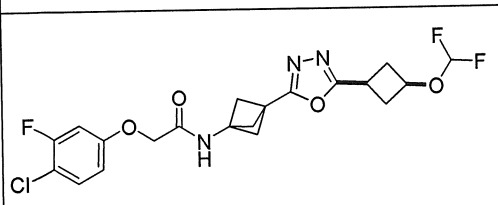
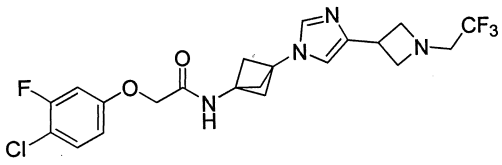
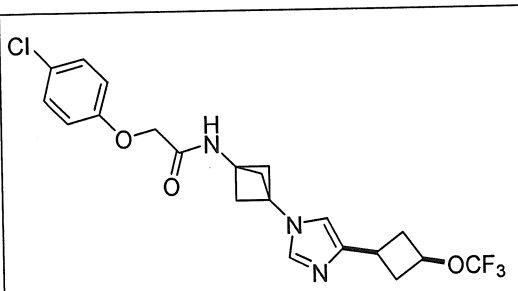
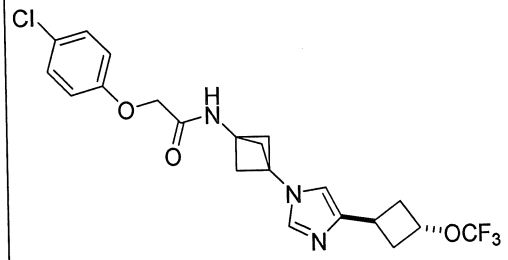
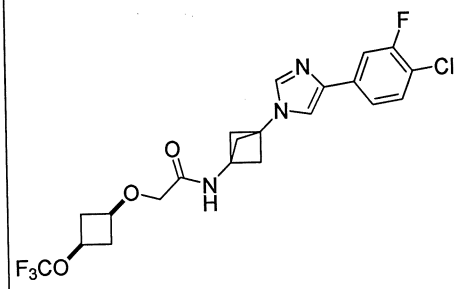
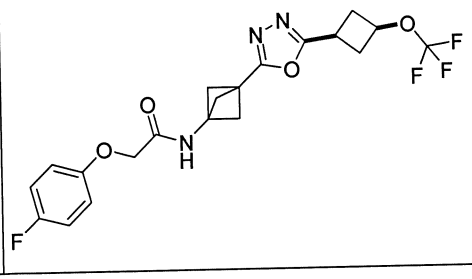
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 29 |  |
| 31 |  |
| 32 |  |
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |

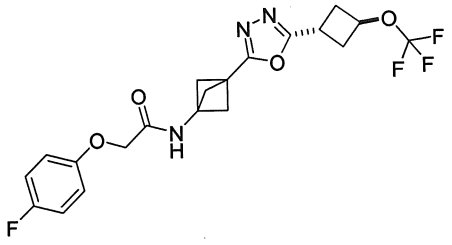
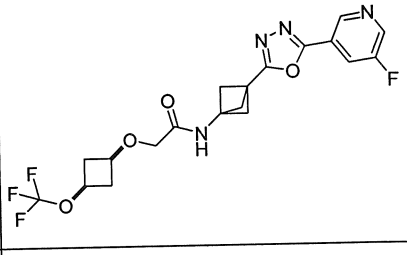
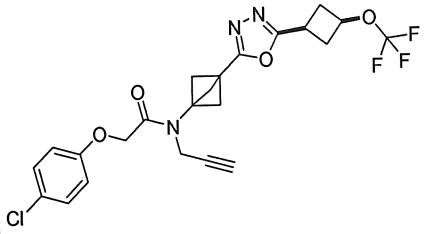
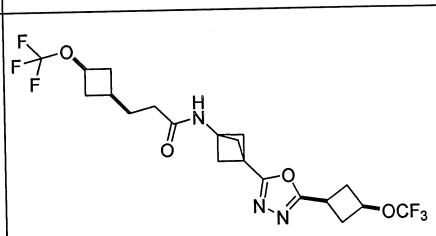
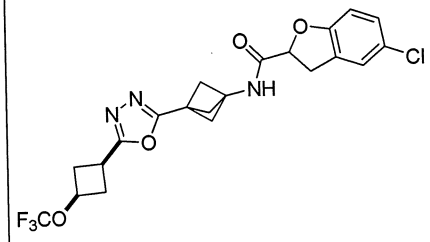
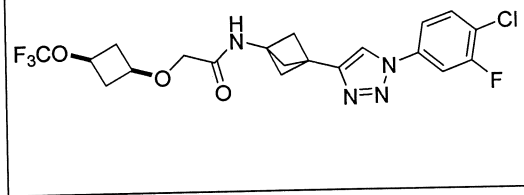
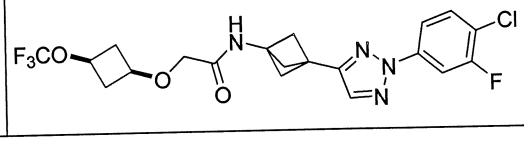
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 36 |  |
| 37 |  |
| 38 |  |
| 39 |  |
| 40 |  |
| 41 |  |
| 42 |  |

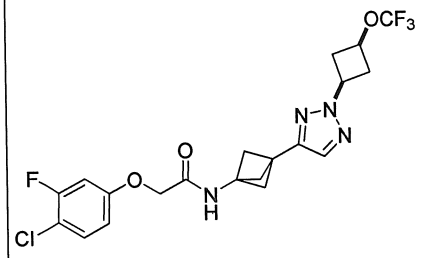
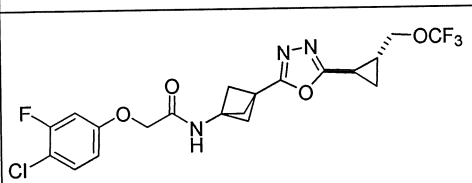
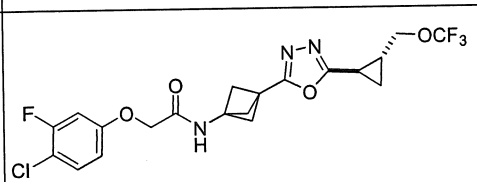
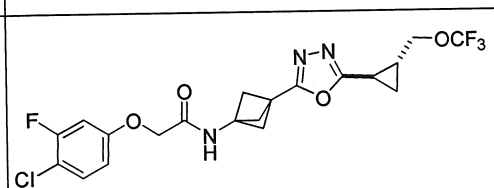
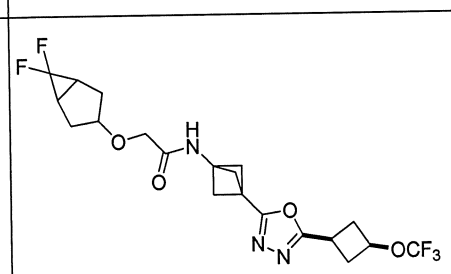
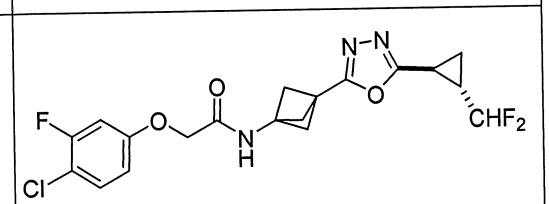
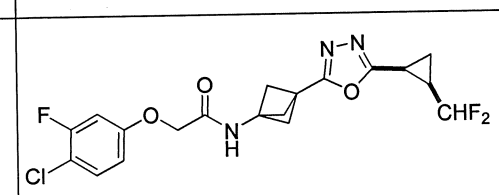
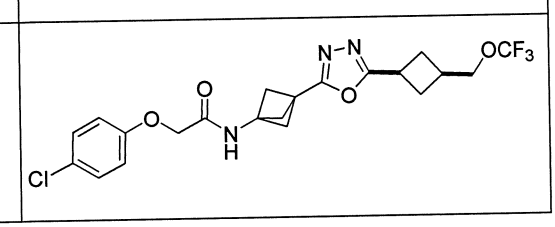
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 43 |  |
| 44 |  |
| 45 |  |
| 46 |  |
| 47 |  |
| 48 |  |
| 49 |  |
| 50 |  |

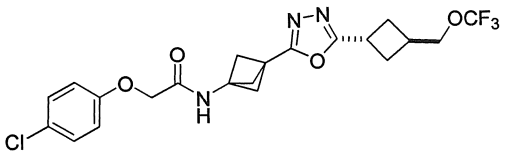
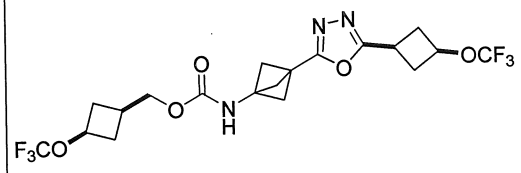
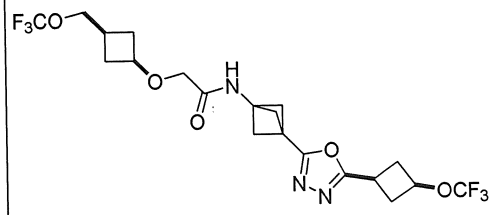
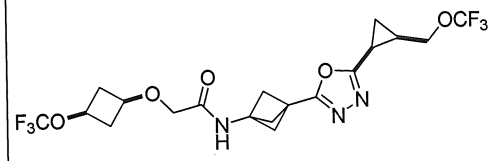
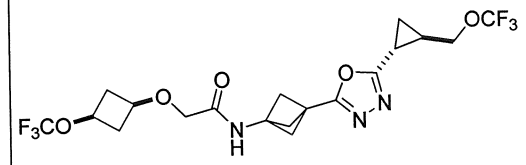
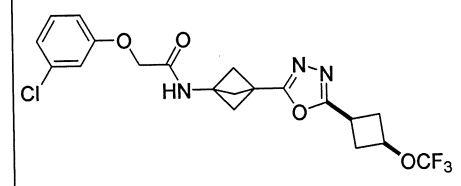
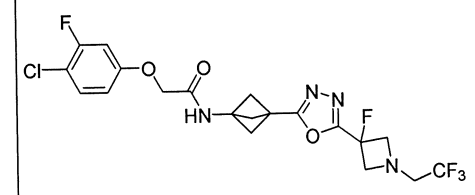
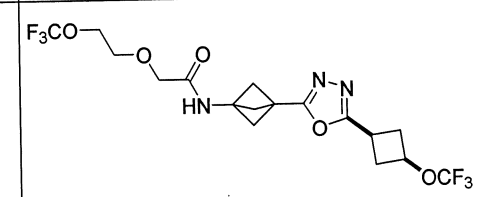
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 51 |  |
| 52 |  |
| 53 |  |
| 55 |  |
| 56 |  |
| 57 |  |
| 58 |  |

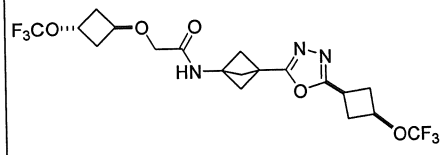
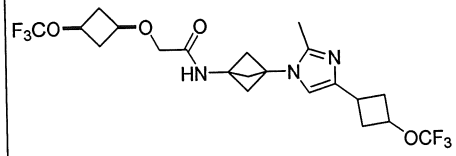
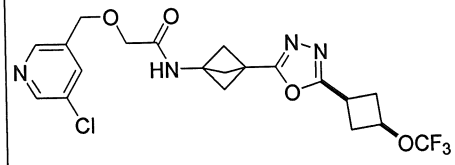
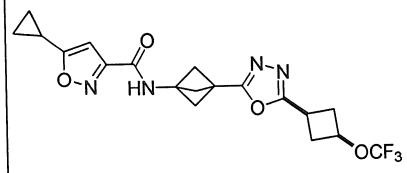
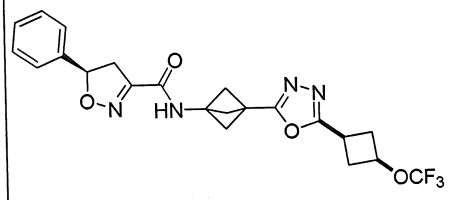
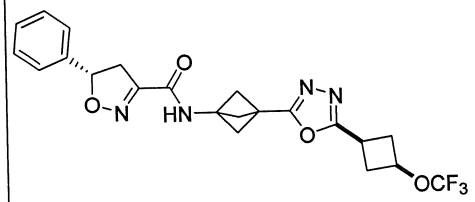
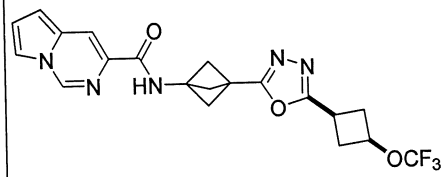
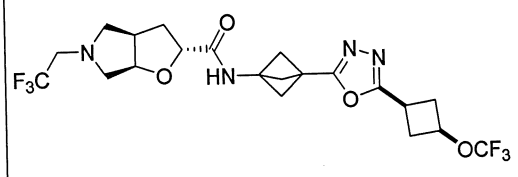
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 59 |  |
| 60 |  |
| 61 |  |
| 62 |  |
| 63 |  |
| 64 |  |
| 65 |  |

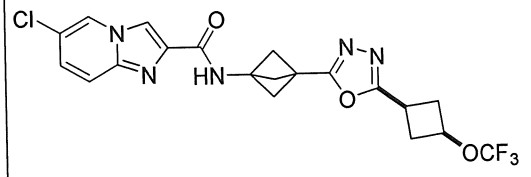
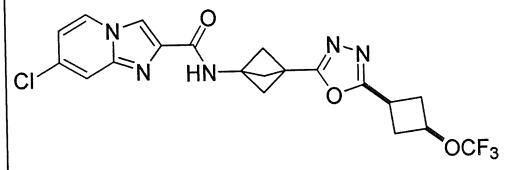
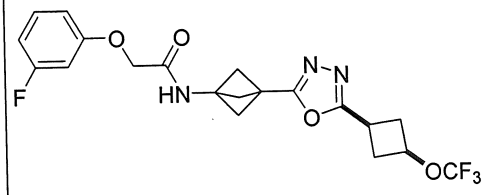
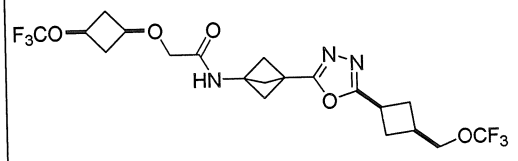
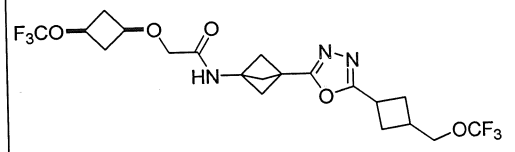
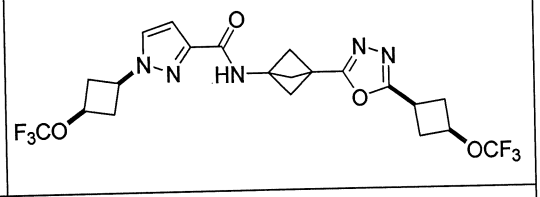
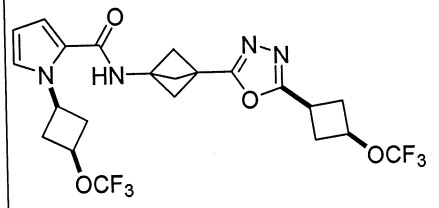
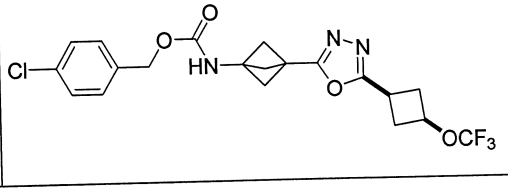
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 66 |  |
| 67 |  |
| 68 |  |
| 69 |  |
| 70 |  |
| 71 |  |

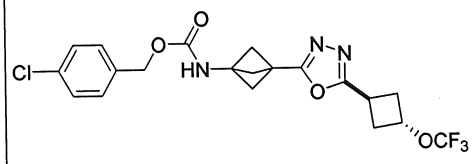
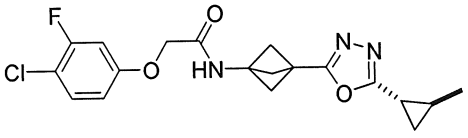
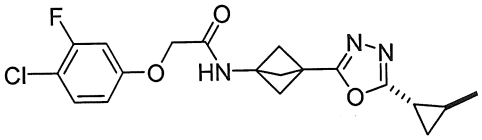
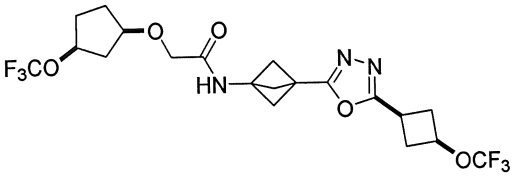
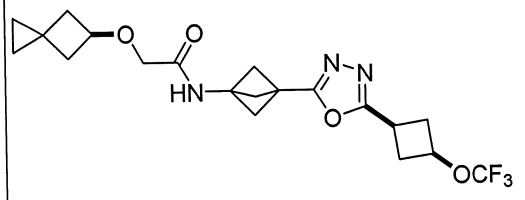
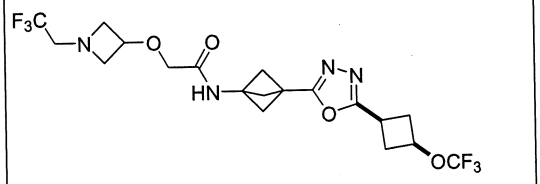
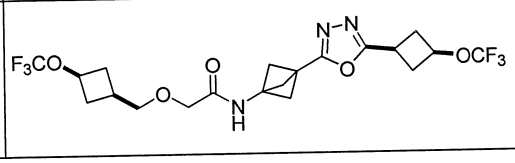
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 72 |  |
| 73 |  |
| 74 |  |
| 75 |  |
| 76 |  |
| 77 |  |
| 78 |  |

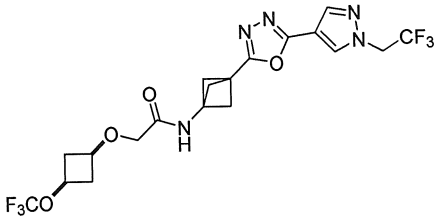
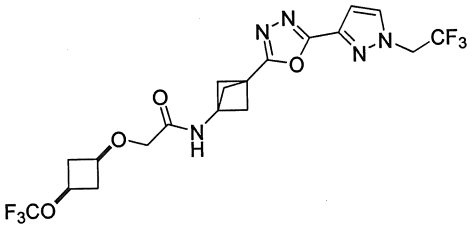
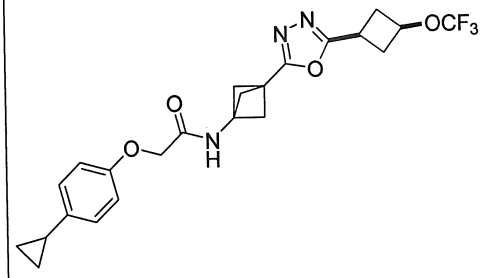
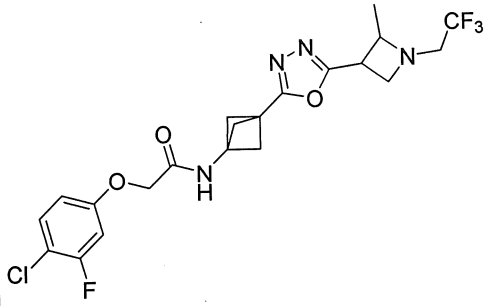
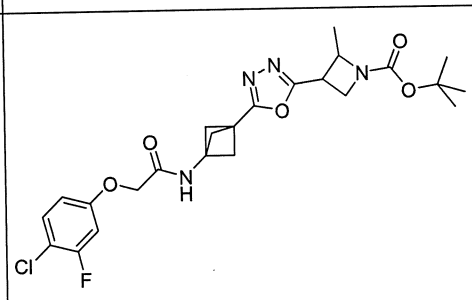
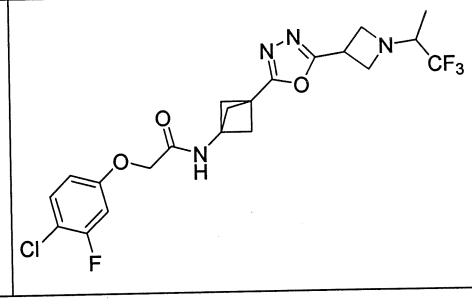
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 79 |  |
| 80 |  |
| 81 |  |
| 82 |  |
| 83 |  |
| 84 |  |
| 85 |  |
| 86 |  |

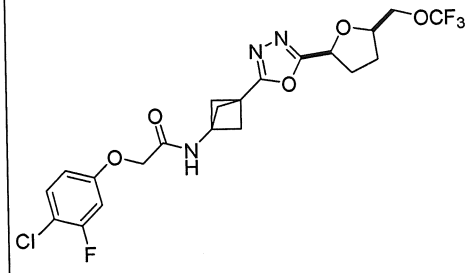
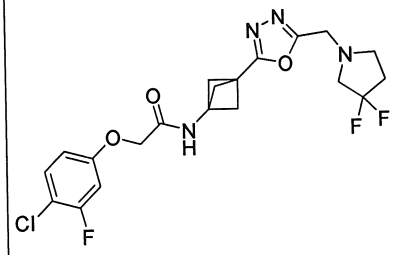
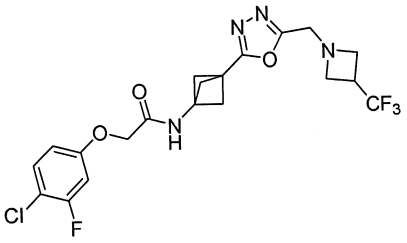
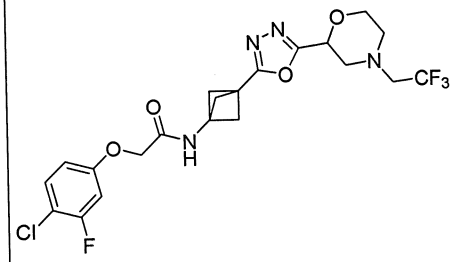
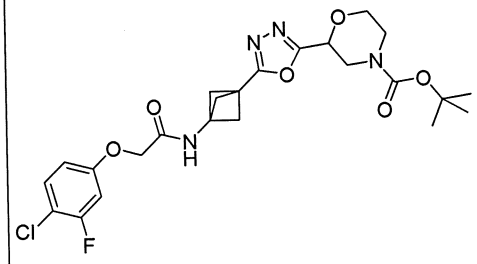
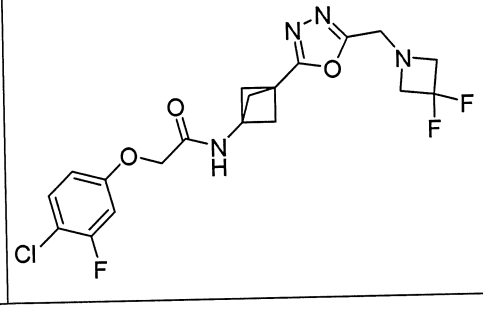
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 87 |  |
| 88 |  |
| 89 |  |
| 90 |  |
| 91 |  |
| 92 |  |
| 93 |  |
| 94 |  |

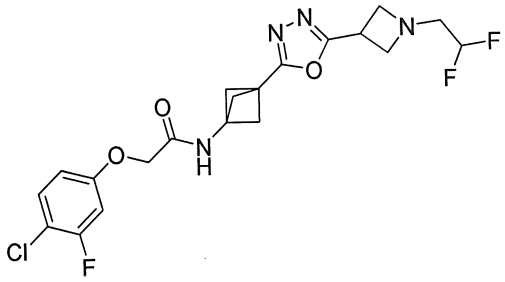
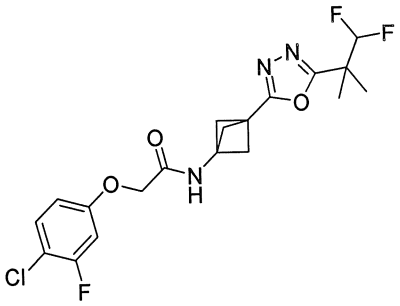
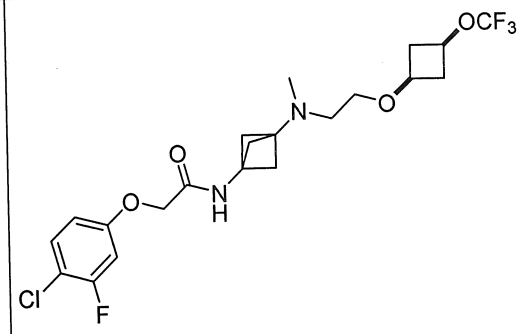
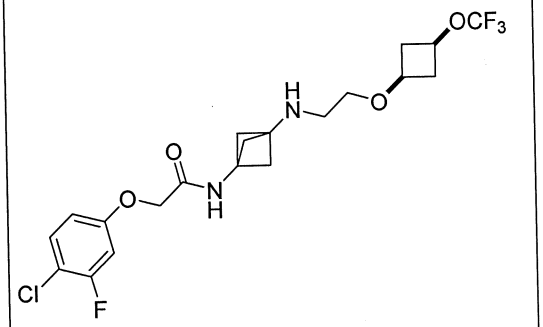
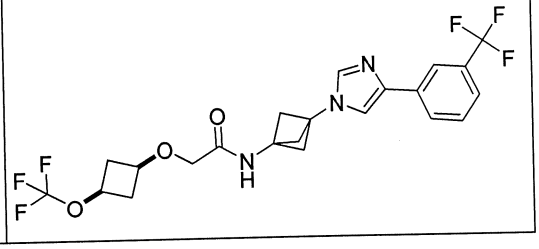
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 95 |  |
| 96 |  |
| 97 |  |
| 98 |  |
| 99 |  |
| 100 |  |
| 101 |  |
| 102 |  |

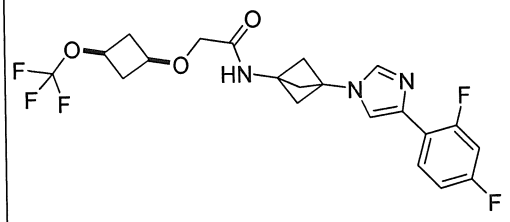
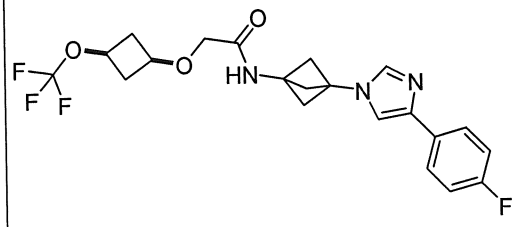
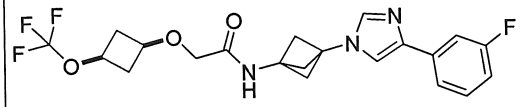
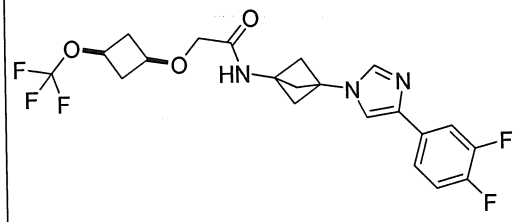
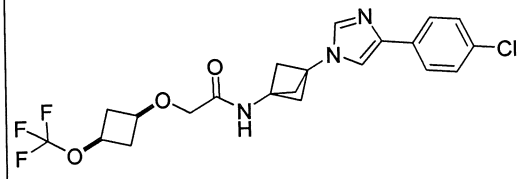
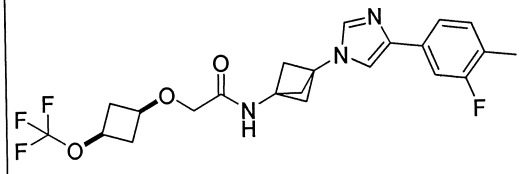
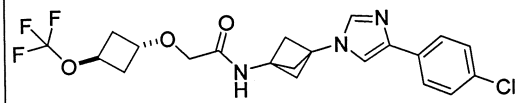
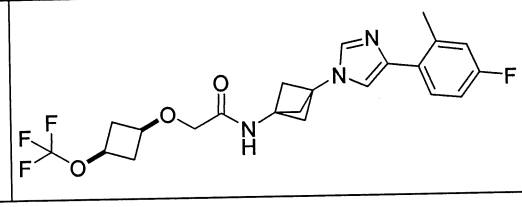
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 103 |  |
| 104 |  |
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |
| 108 |  |
| 109 |  |
| 110 |  |

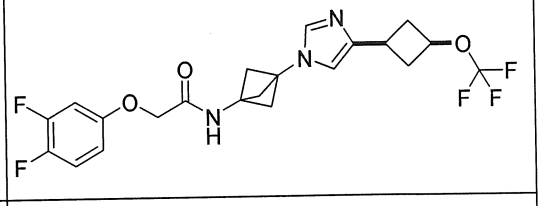
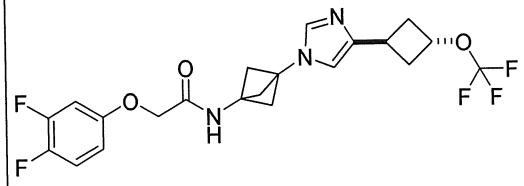
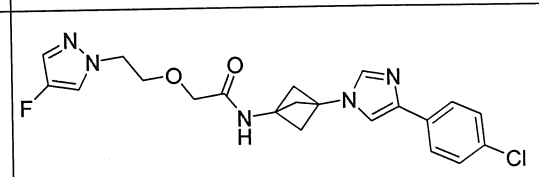
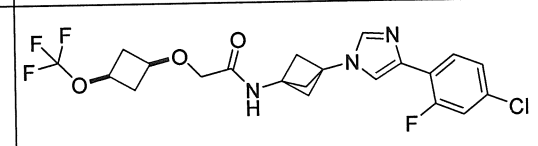
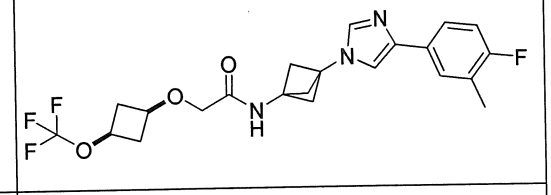
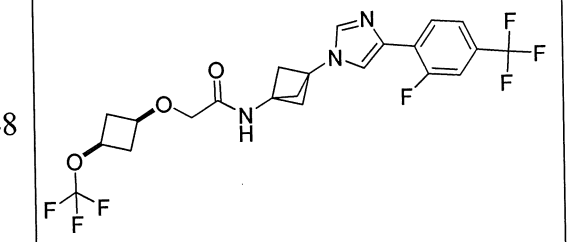
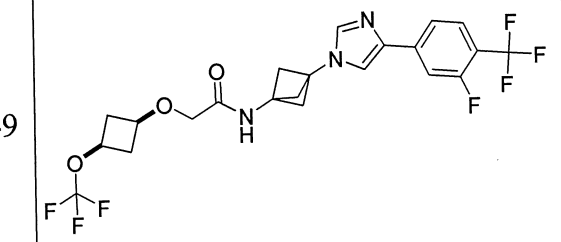
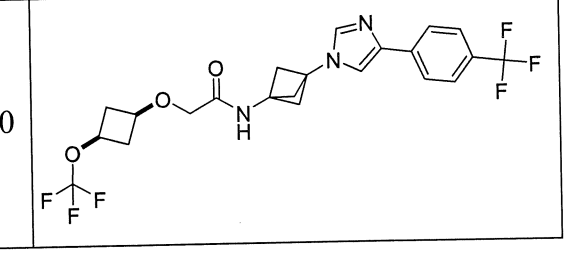
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 111 |  |
| 112 |  (chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất) |
| 113 |  (chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai) |
| 114 |  |
| 115 |  |
| 116 |  |
| 117 |  |

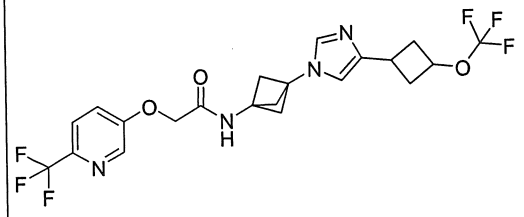
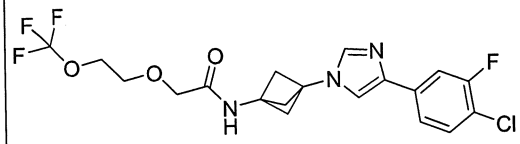
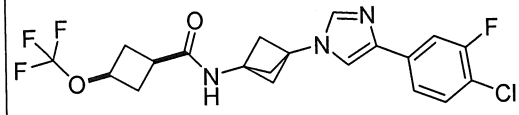
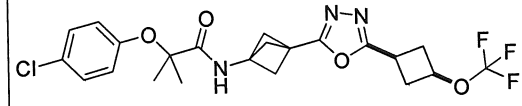
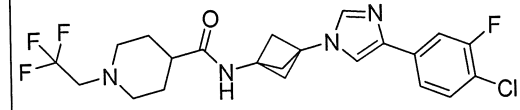
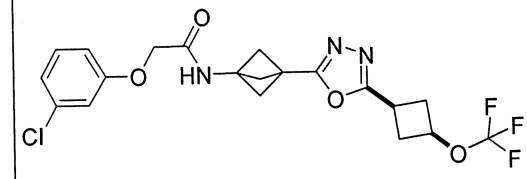
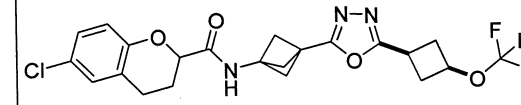
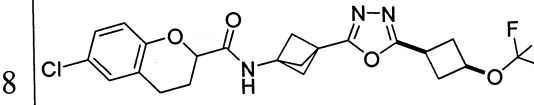
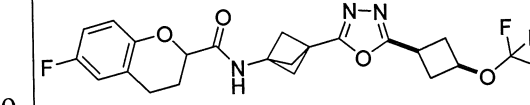
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 118 |  |
| 119 |  |
| 120 |  |
| 121 |  |
| 122 |  |
| 123 |  |

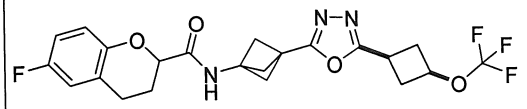
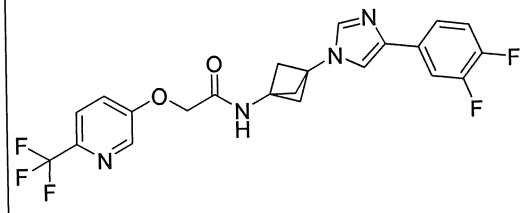
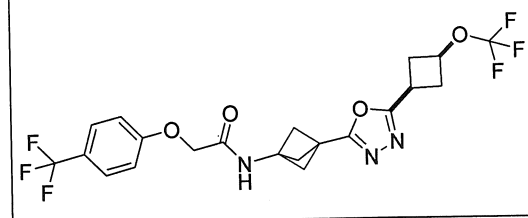
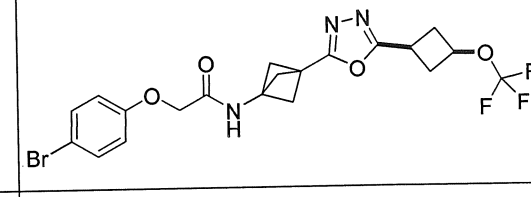
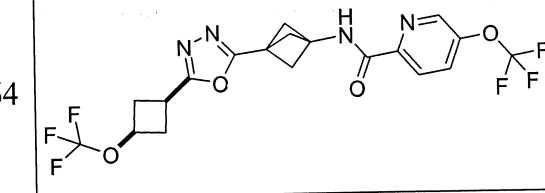
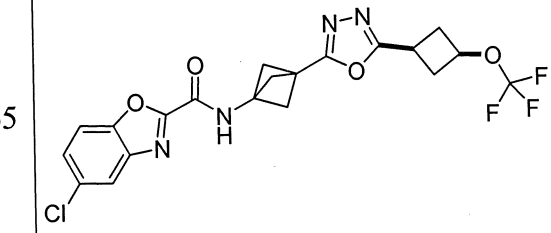
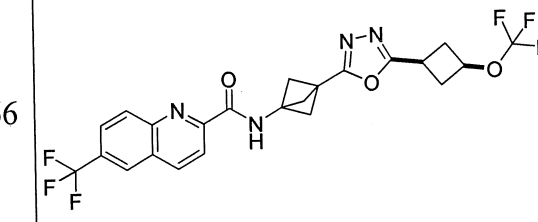
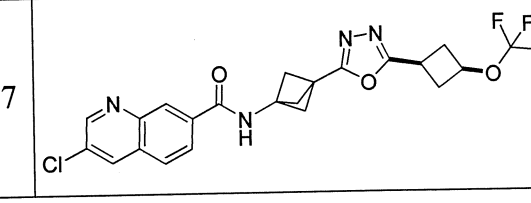
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 124 |  |
| 125 |  |
| 126 |  |
| 127 |  |
| 128 |  |
| 129 |  |

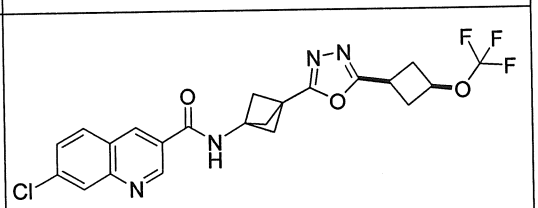
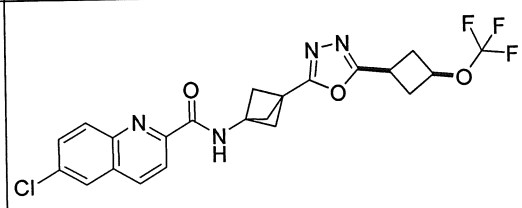
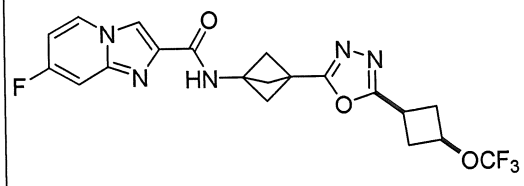
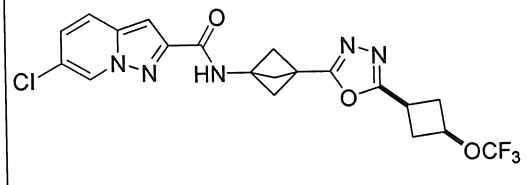
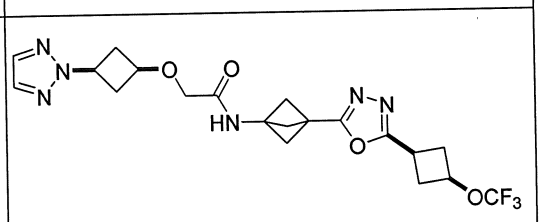
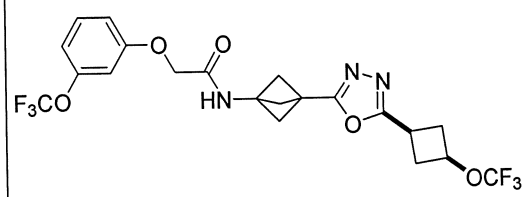
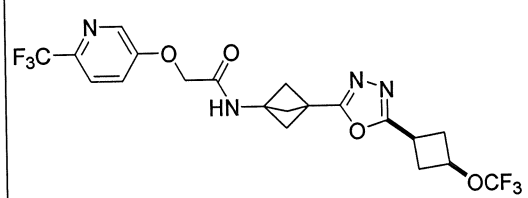
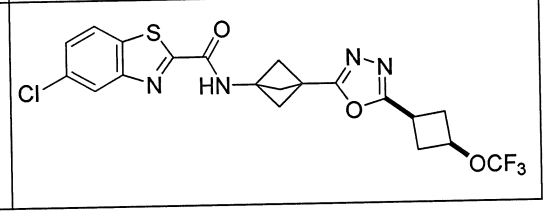
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 130 |  |
| 131 |  |
| 132 |  |
| 133 |  |
| 134 |  |

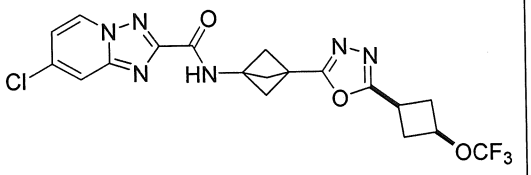
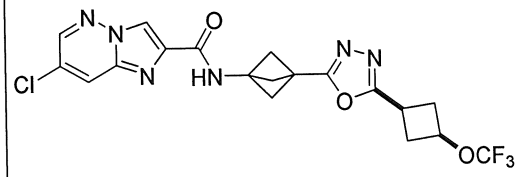
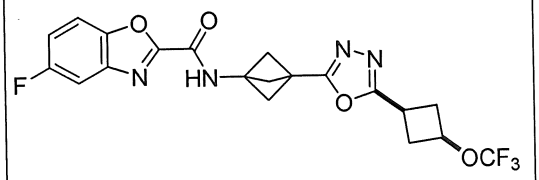
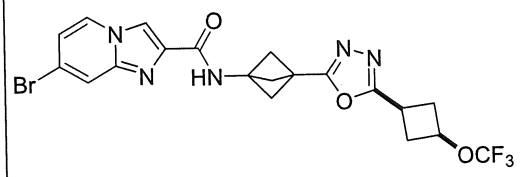
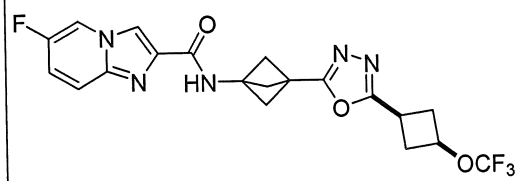
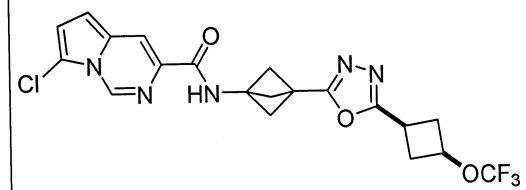
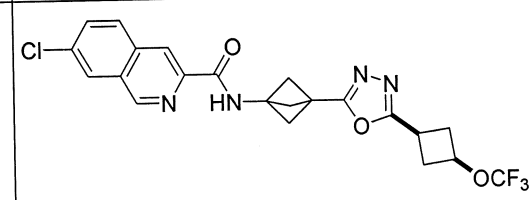
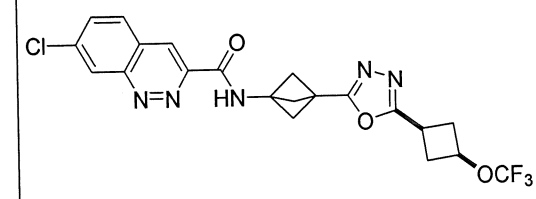
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 135 |  |
| 136 |  |
| 137 |  |
| 138 |  |
| 139 |  |
| 140 |  |
| 141 |  |
| 142 |  |

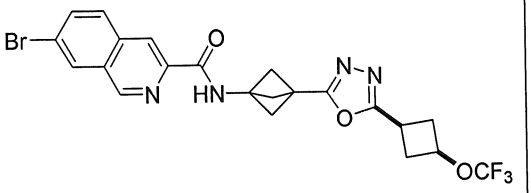
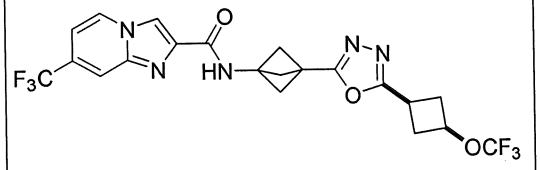
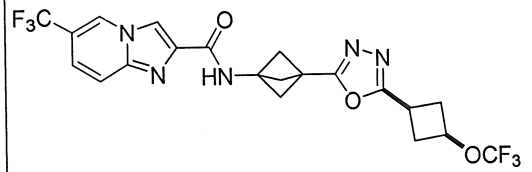
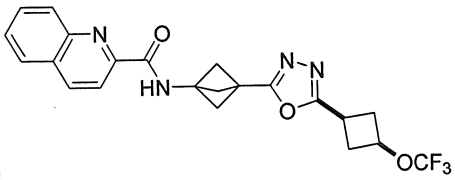
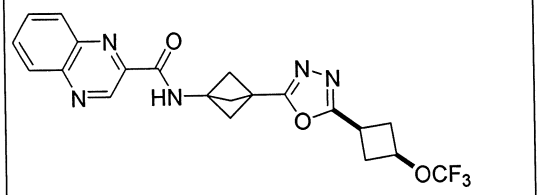
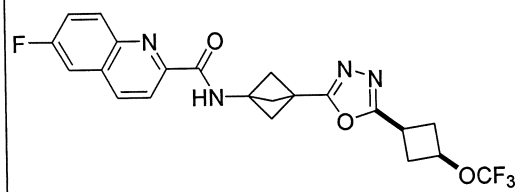
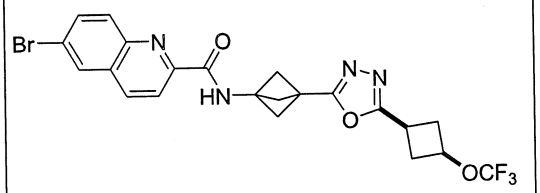
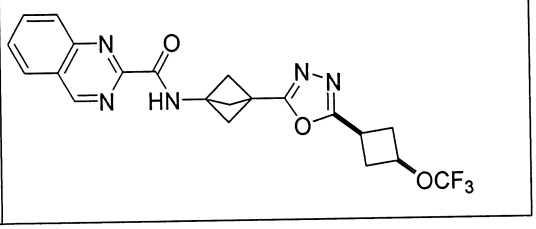
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 143 |  |
| 144 |  |
| 145 |  |
| 146 |  |
| 147 |  |
| 148 |  |
| 149 |  |
| 150 |  |

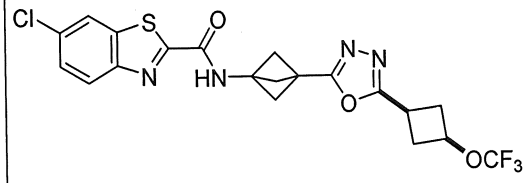
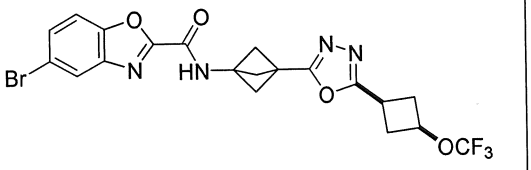
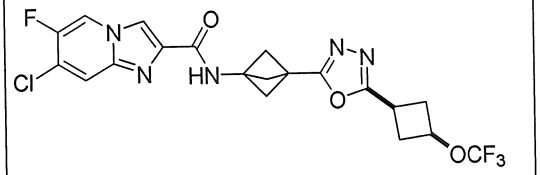
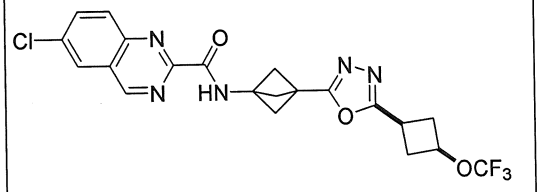
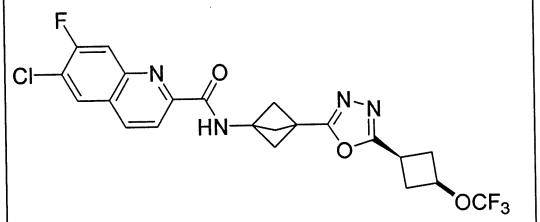
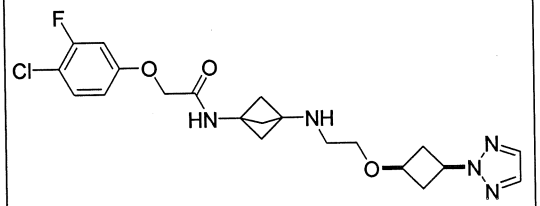
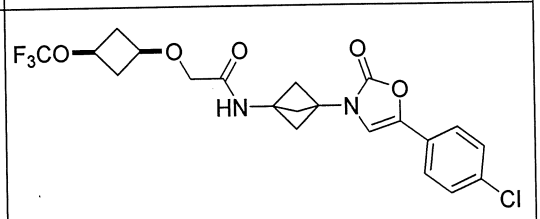
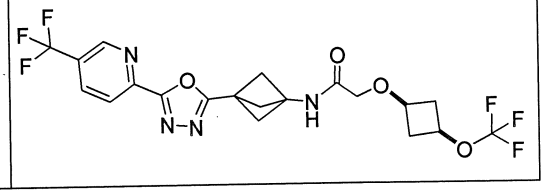
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 151 |  |
| 152 |  |
| 153 |  |
| 154 |  |
| 155 |  |
| 156 |  |
| 157 |  Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất |
| 158 |  Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai |
| 159 |  Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất |

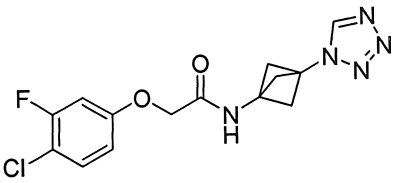
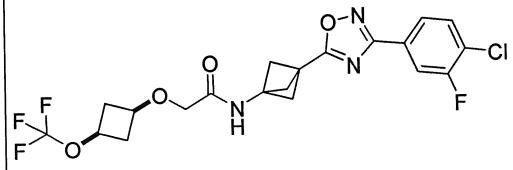
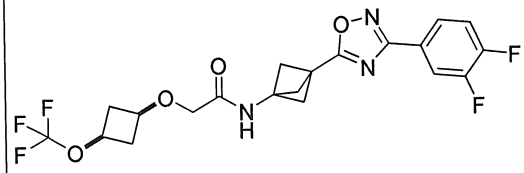
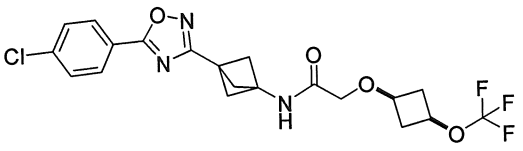
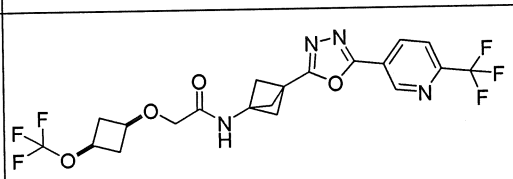
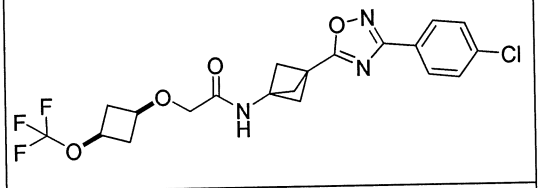
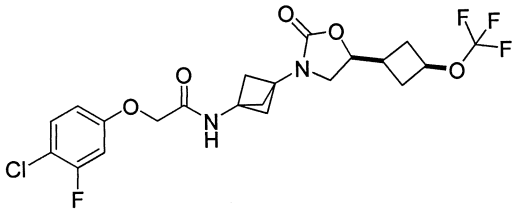
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 160 |  Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai |
| 161 |  |
| 162 |  |
| 163 |  |
| 164 |  |
| 165 |  |
| 166 |  |
| 167 |  |

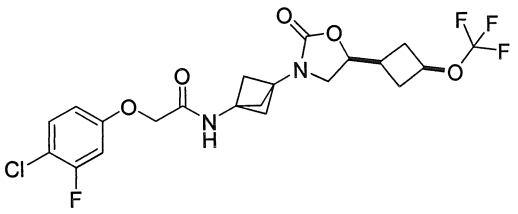
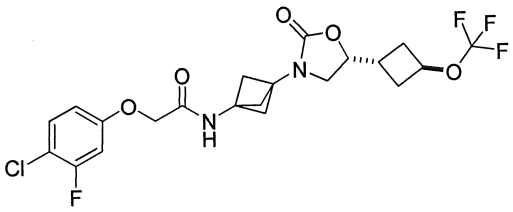
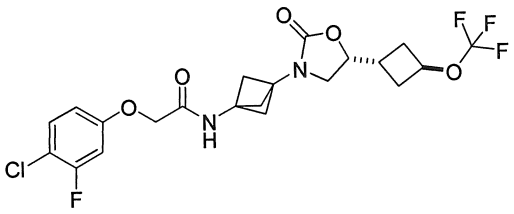
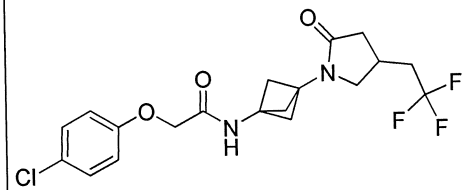
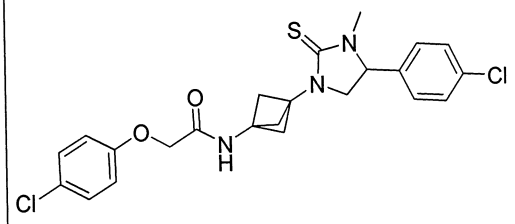
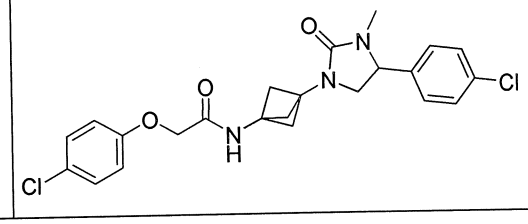
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 168 |  |
| 169 |  |
| 170 |  |
| 171 |  |
| 172 |  |
| 173 |  |
| 174 |  |
| 175 |  |

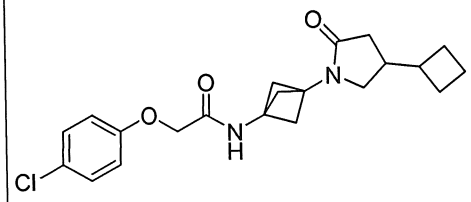
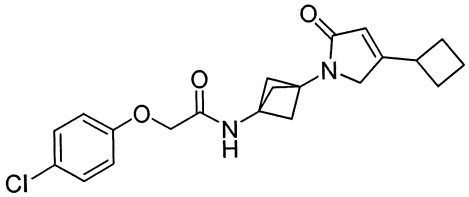
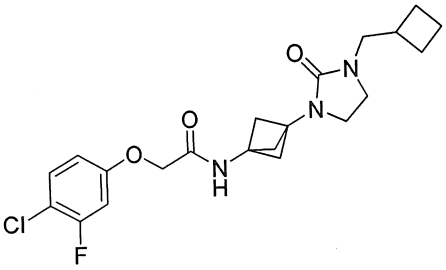
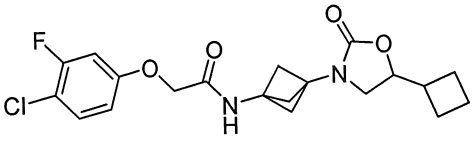
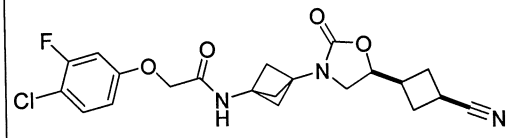
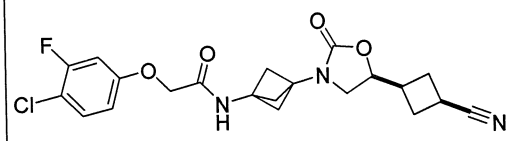
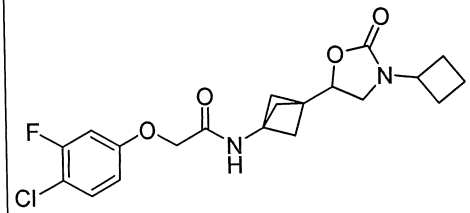
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 176 |  |
| 177 |  |
| 178 |  |
| 179 |  |
| 180 |  |
| 181 |  |
| 182 |  |
| 183 |  |

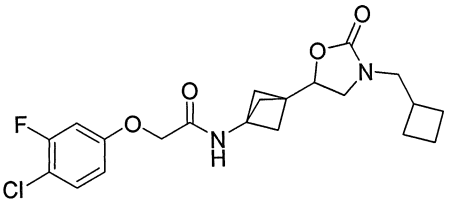
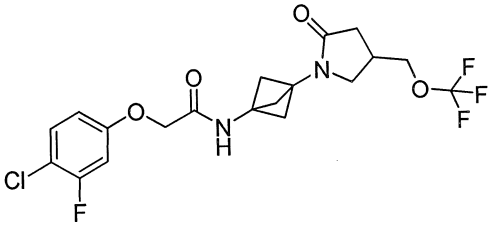
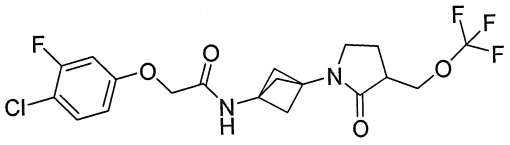
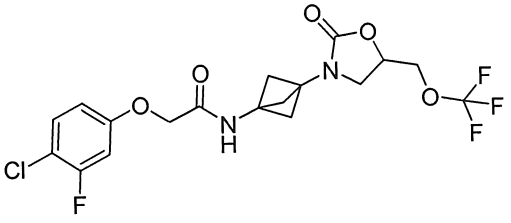
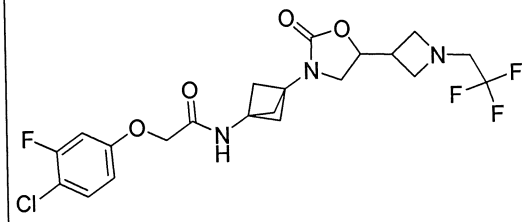
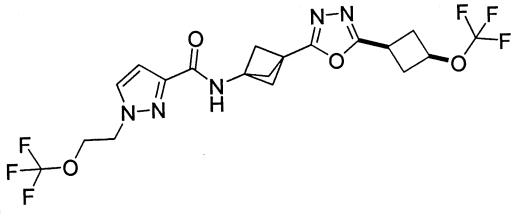
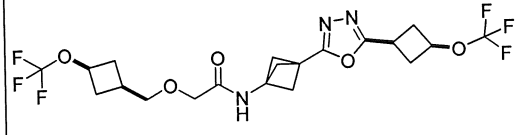
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 184 |  |
| 185 |  |
| 186 |  |
| 187 |  |
| 188 |  |
| 189 |  |
| 190 |  |
| 191 |  |

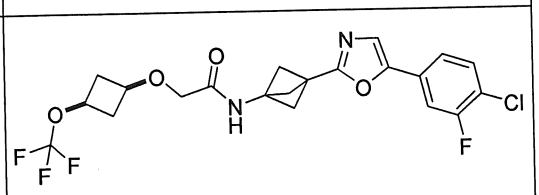
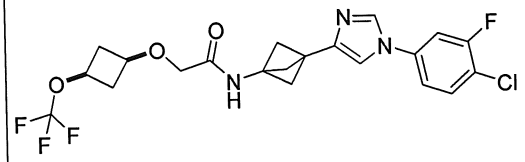
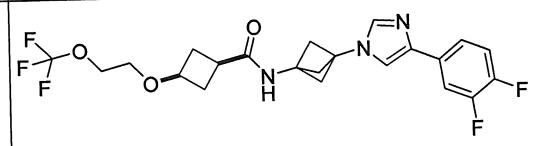
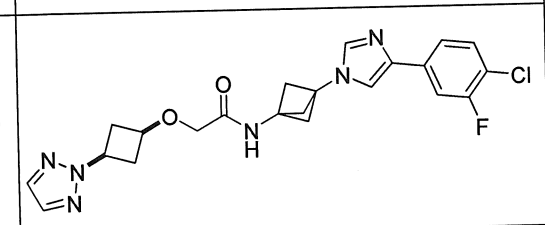
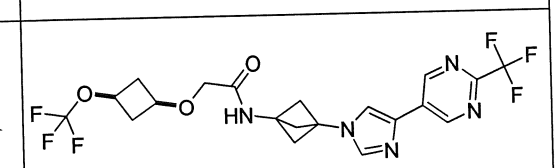
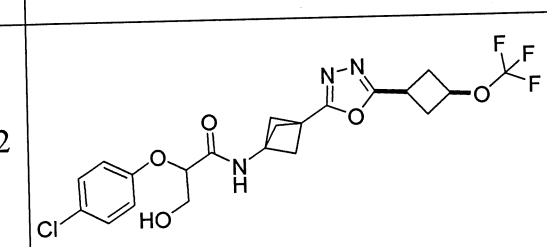
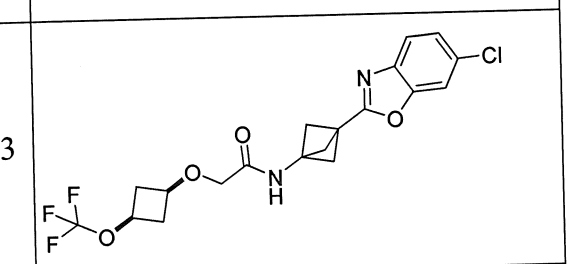
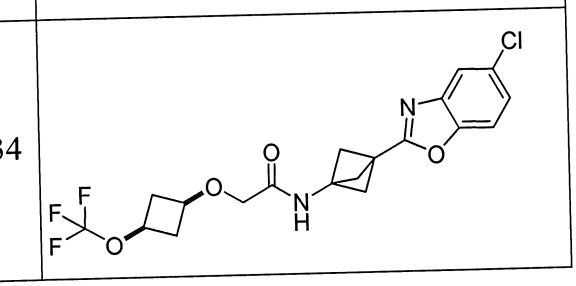
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 192 |  |
| 193 |  |
| 194 |  |
| 195 |  |
| 196 |  |
| 197 |  |
| 198 |  |
| 199 |  |

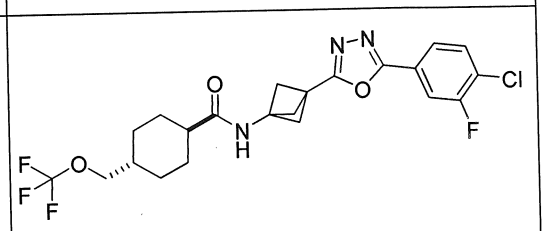
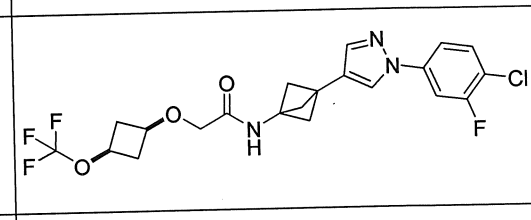
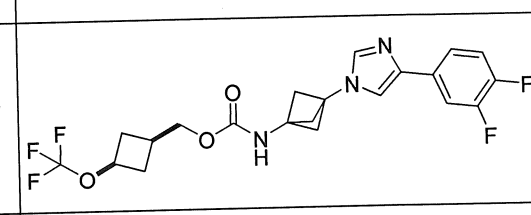
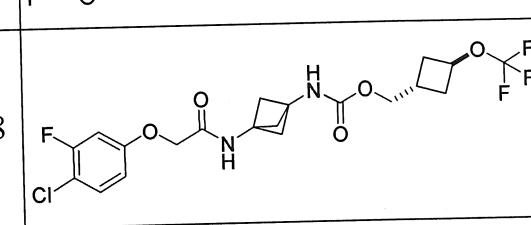
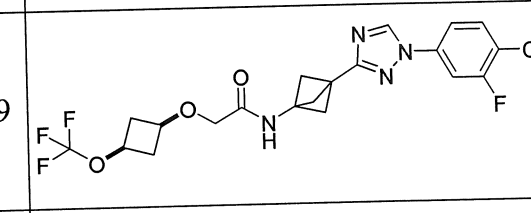
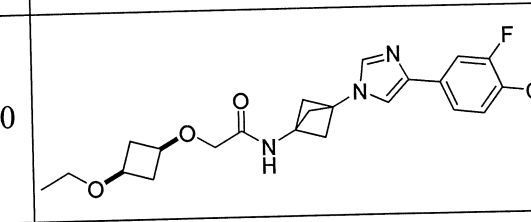
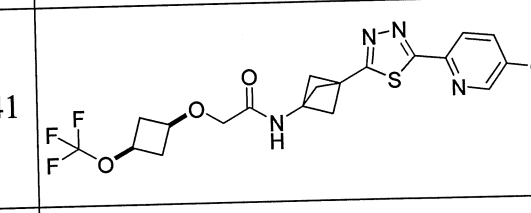
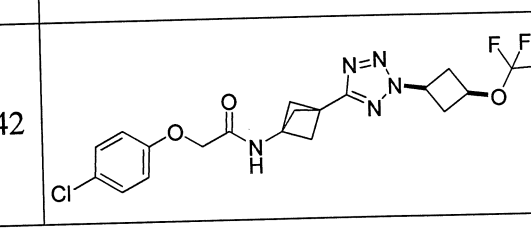
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 200 |  |
| 201 |  |
| 202 |  |
| 203 |  |
| 204 |  |
| 205 |  |
| 206 |  Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất |

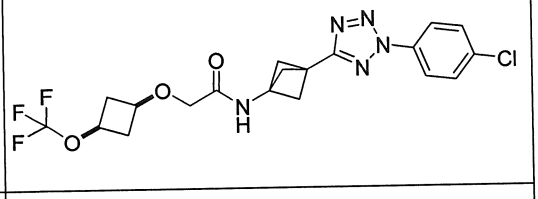
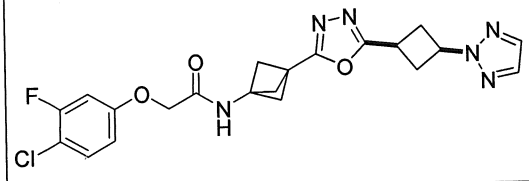
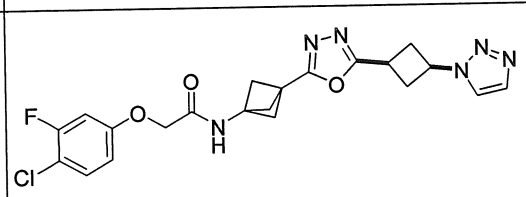
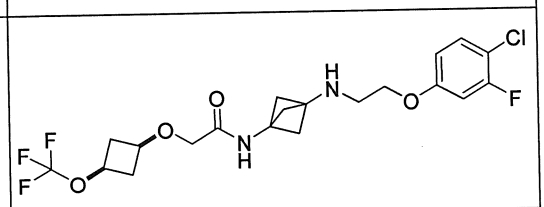
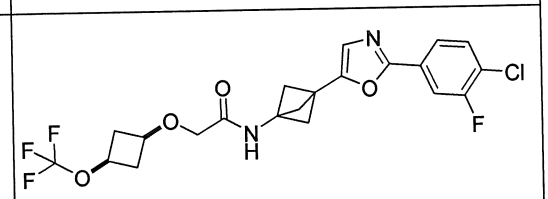
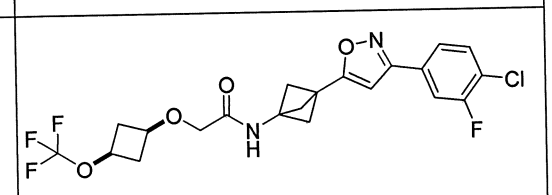
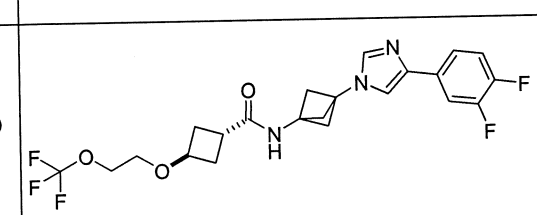
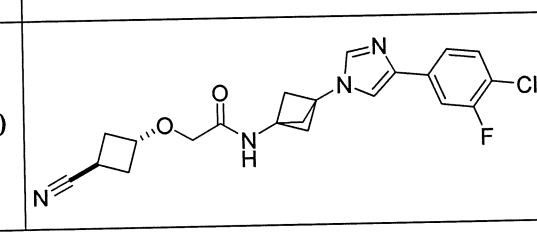
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 207 |  Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai |
| 208 |  Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất |
| 209 |  Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai |
| 210 |  |
| 211 |  |
| 212 |  |

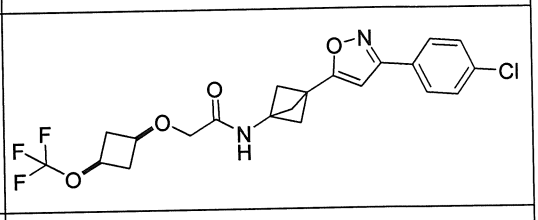
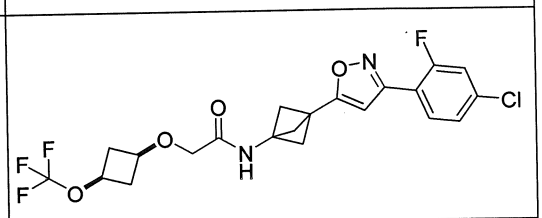
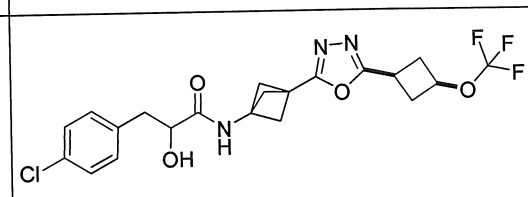
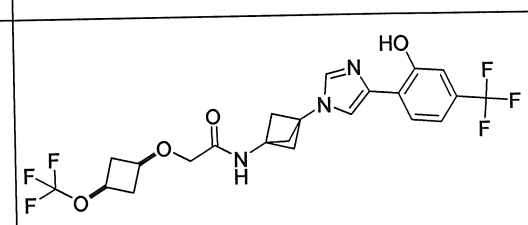
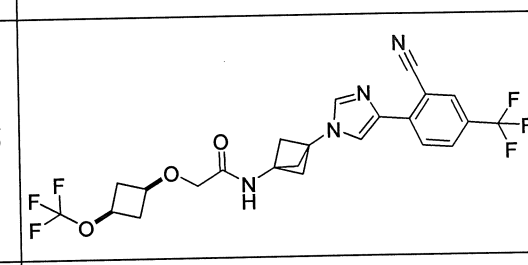
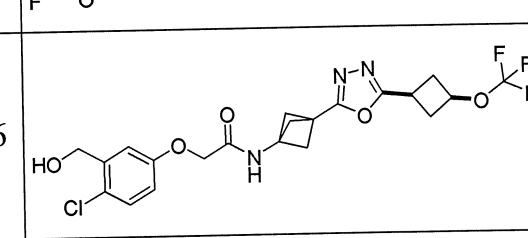
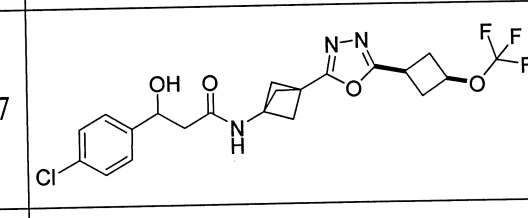
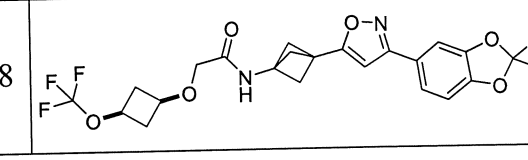
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 213 |  |
| 214 |  |
| 215 |  |
| 216 |  |
| 217 |  Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất |
| 218 |  Chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai |
| 219 |  |

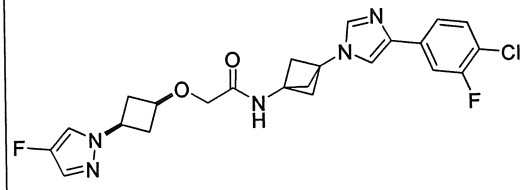
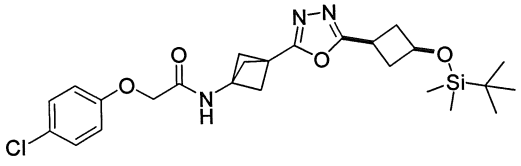
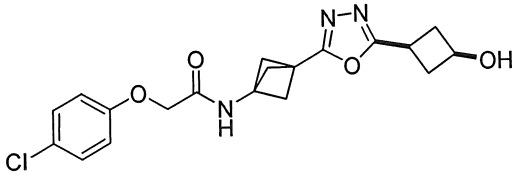
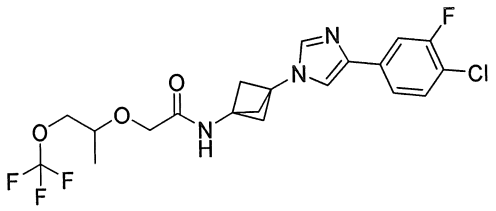
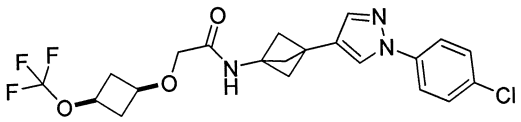
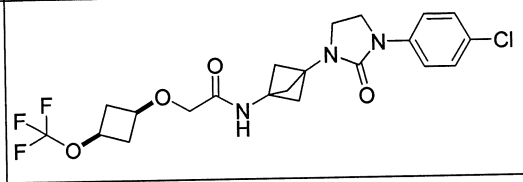
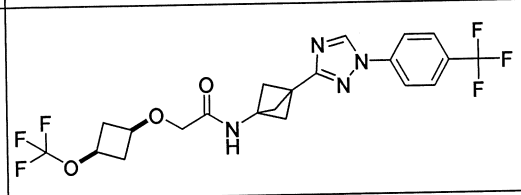
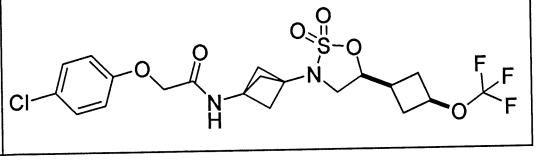
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 220 |  |
| 221 |  |
| 222 |  |
| 223 |  |
| 224 |  |
| 225 |  |
| 226 |  |

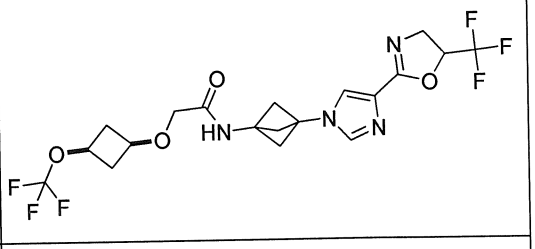
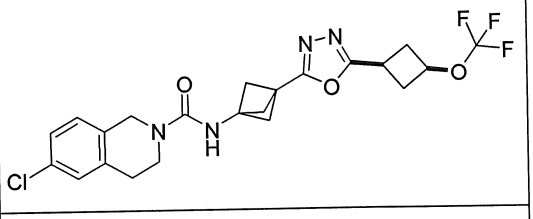
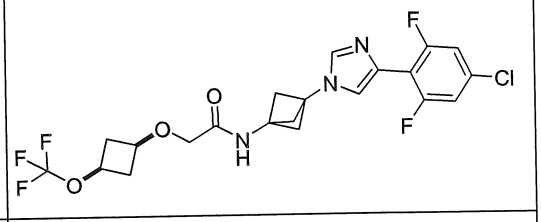
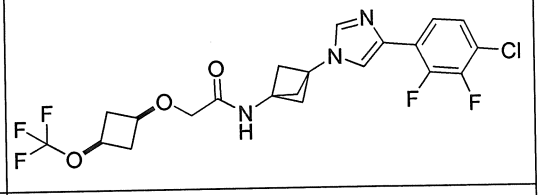
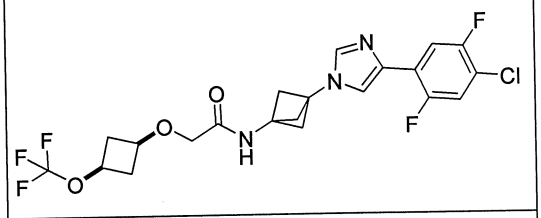
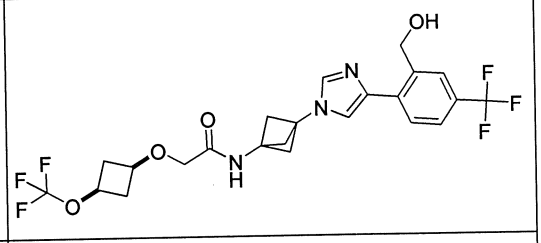
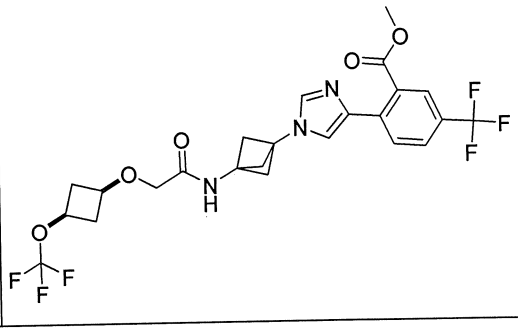
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 227 |  |
| 228 |  |
| 229 |  |
| 230 |  |
| 231 |  |
| 232 |  |
| 233 |  |
| 234 |  |

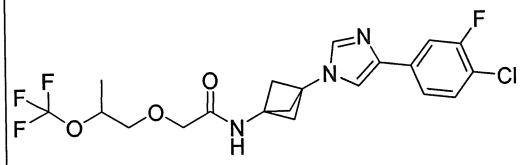
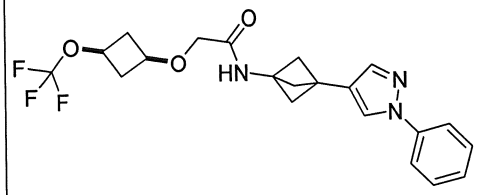
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 235 |  |
| 236 |  |
| 237 |  |
| 238 |  |
| 239 |  |
| 240 |  |
| 241 |  |
| 242 |  |

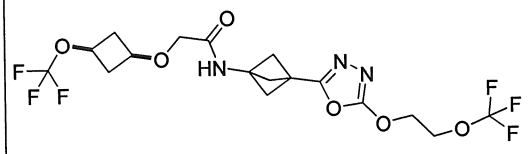
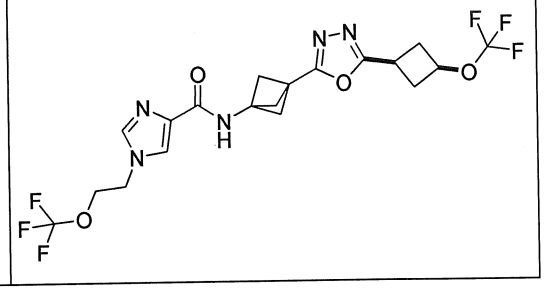
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 243 |  |
| 244 |  |
| 245 |  |
| 246 |  |
| 247 |  |
| 248 |  |
| 249 |  |
| 250 |  |

| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 251 |  |
| 252 |  |
| 253 |  |
| 254 |  |
| 255 |  |
| 256 |  |
| 257 |  |
| 258 |  |

| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 259 |  |
| 260 |  |
| 261 |  |
| 262 |  |
| 263 |  |
| 264 |  |
| 265 |  |
| 266 |  |

| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 267 |  |
| 268 |  |
| 269 |  |
| 270 |  |
| 271 |  |
| 272 |  |
| 273 |  |

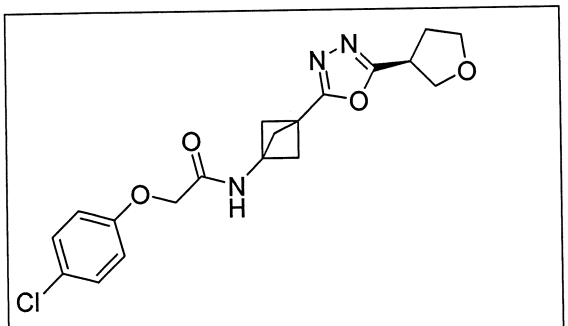
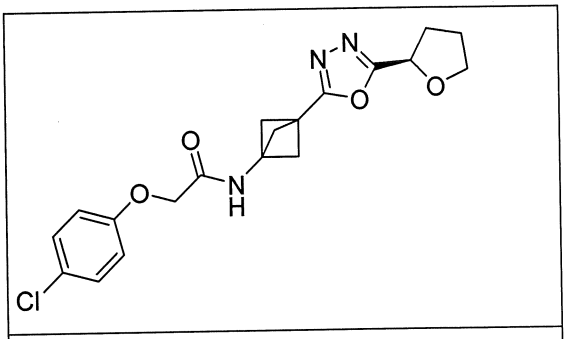
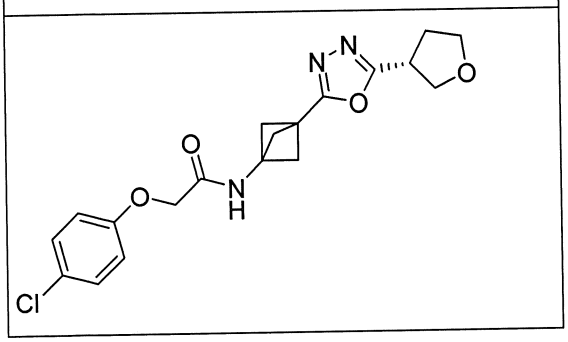
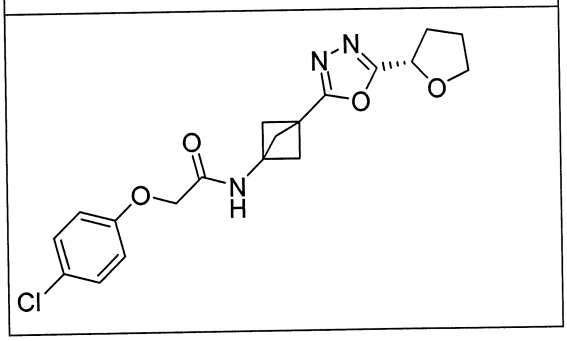
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 274 |  |
| 275 |  |

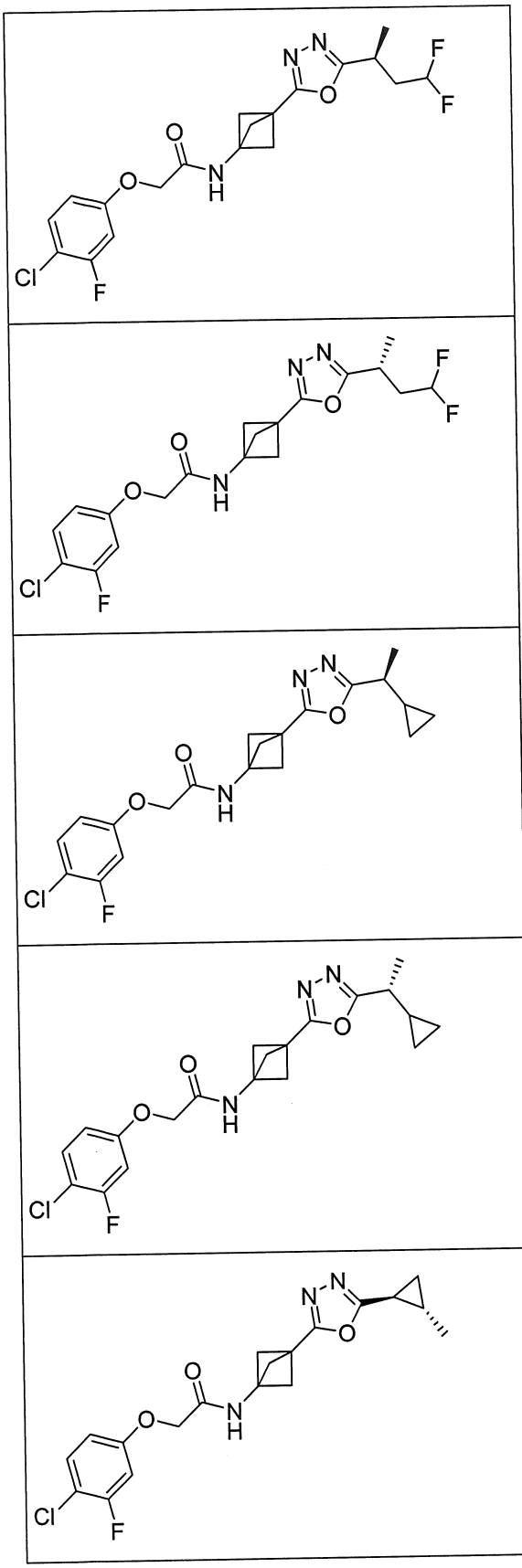
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 276 |  |
| 277 |  |

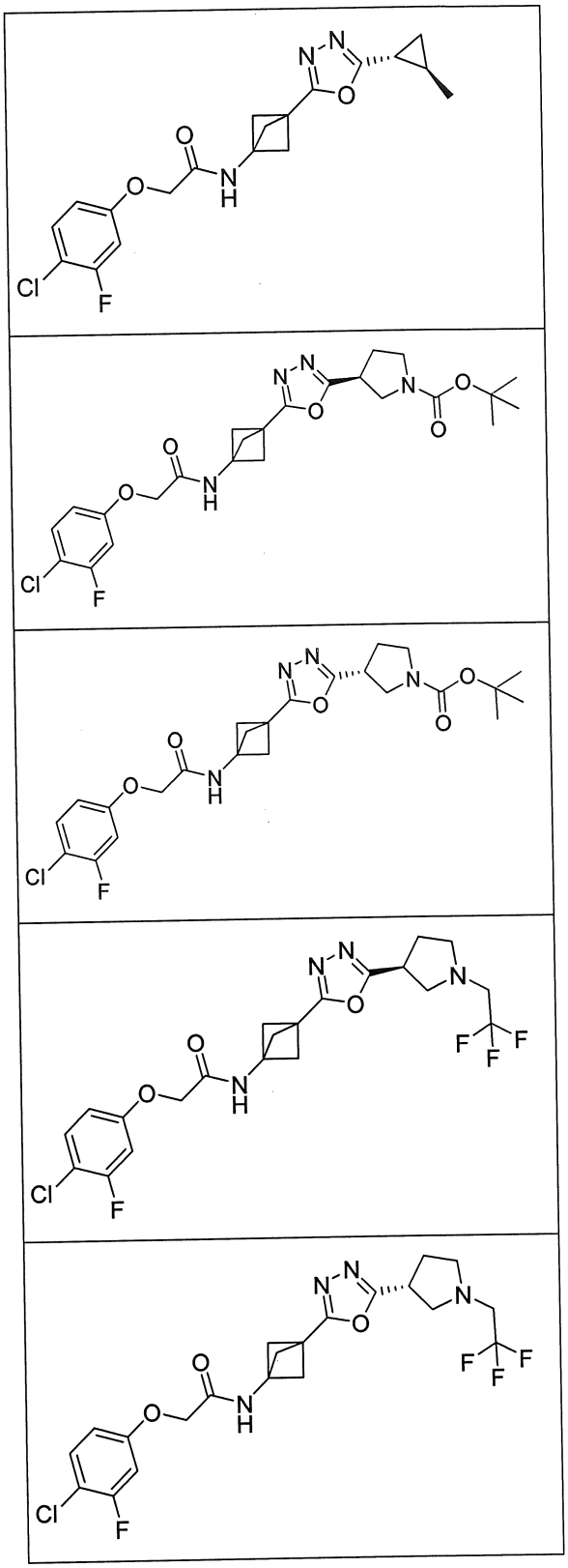
hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của chúng.

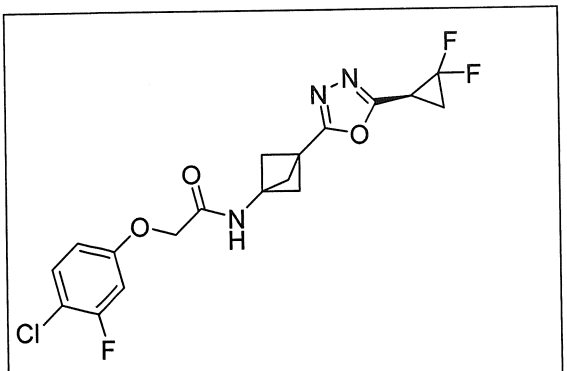
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ Bảng 2:

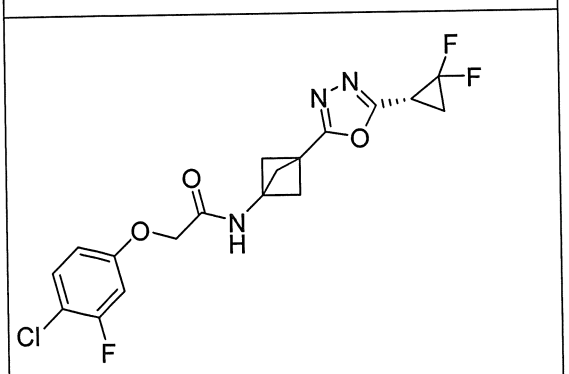
Bảng 2

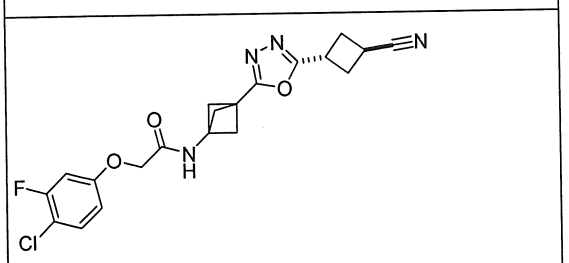
| | |
|---|---|
|  |  |
|  |  |

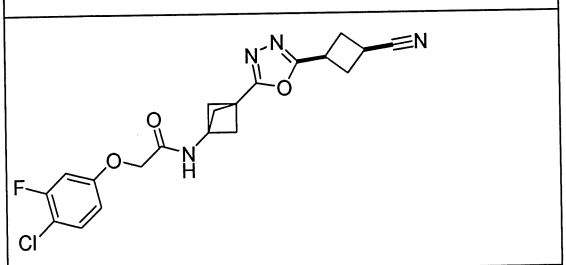


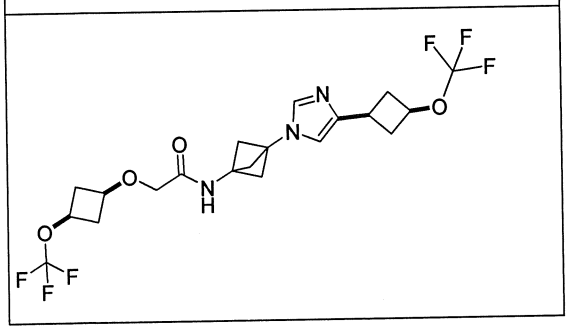


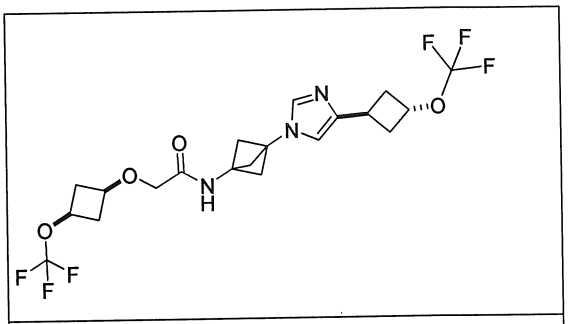


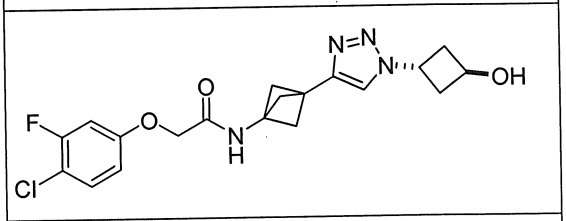


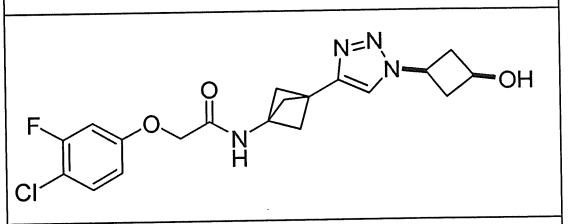


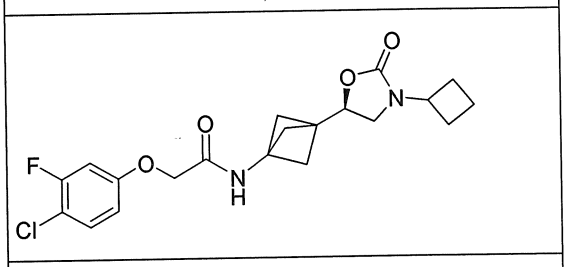


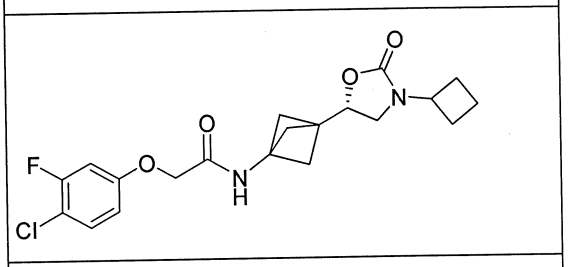


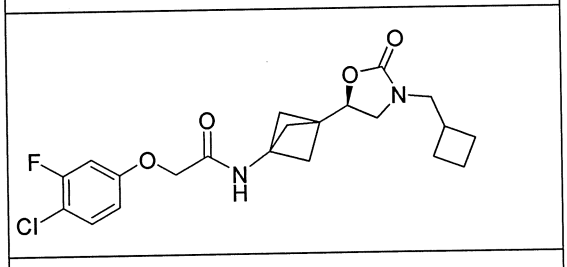


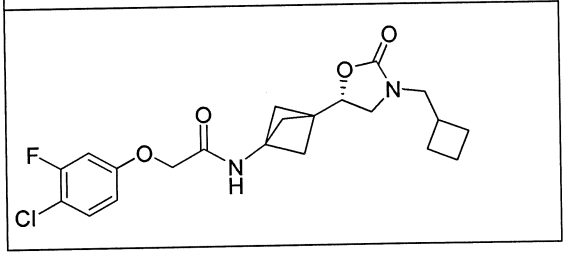


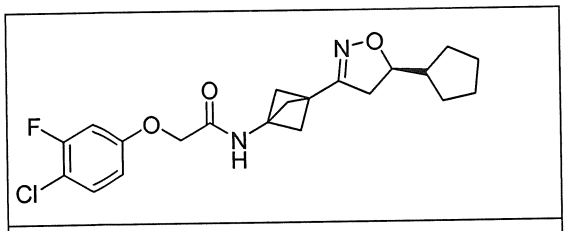


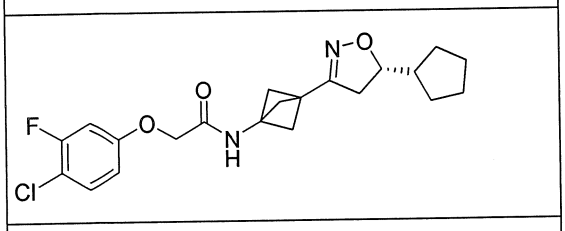


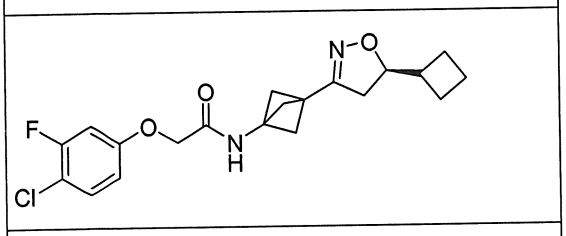


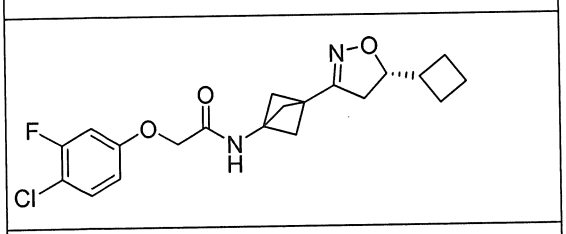


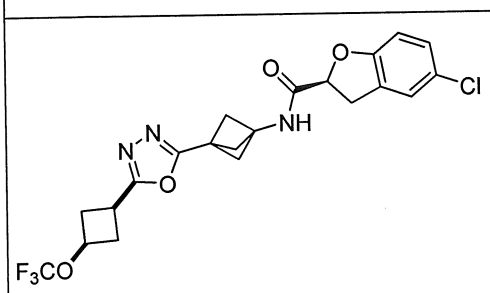


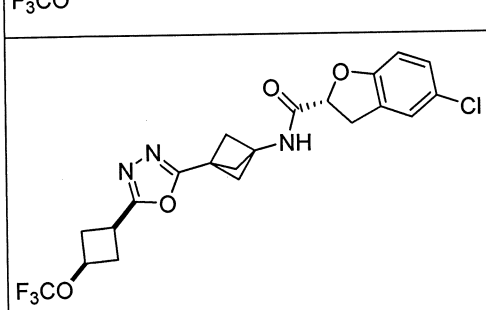


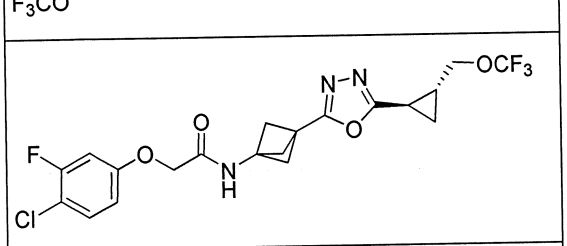


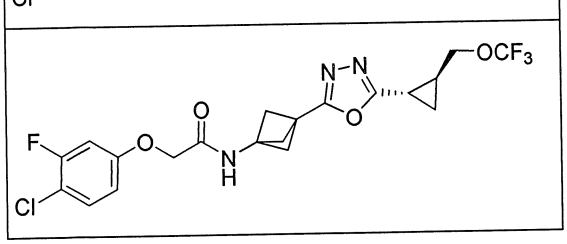


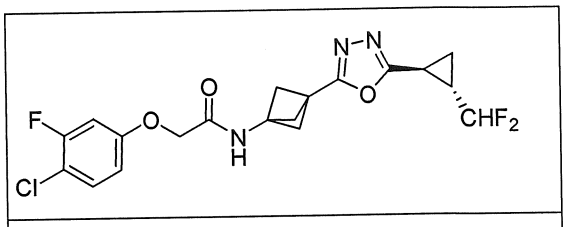


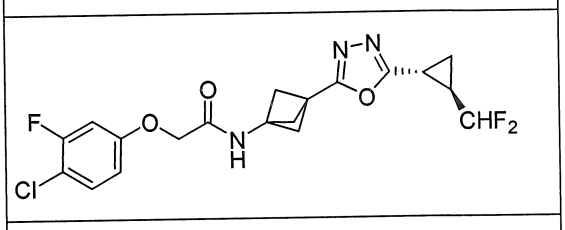


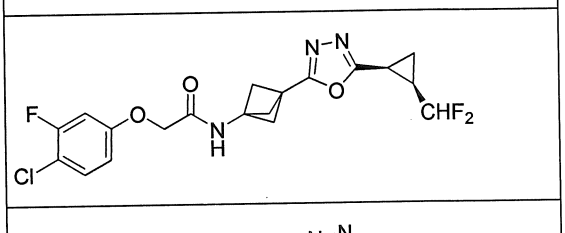


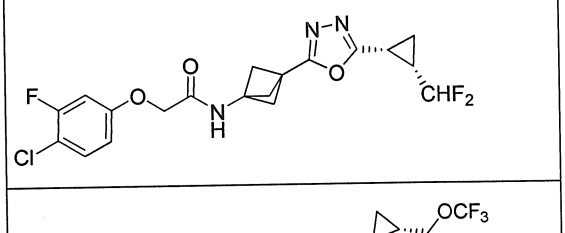


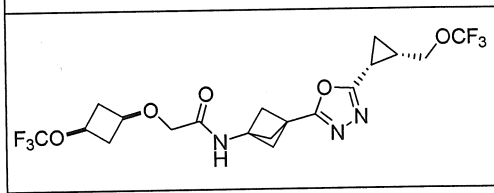


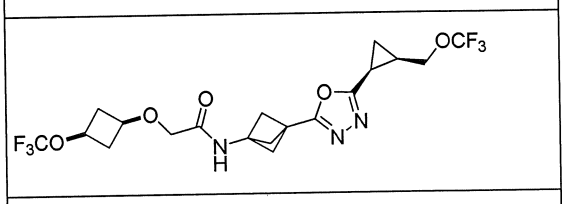


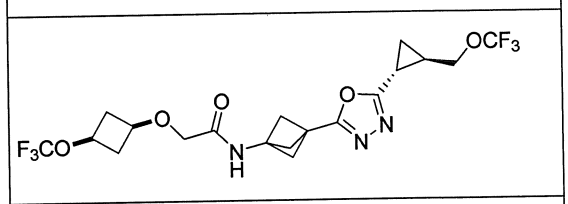


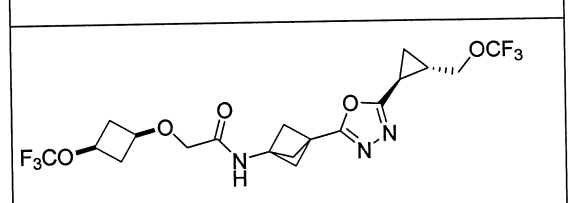


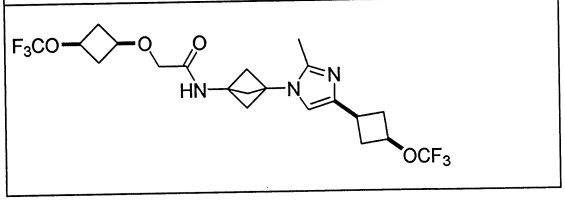


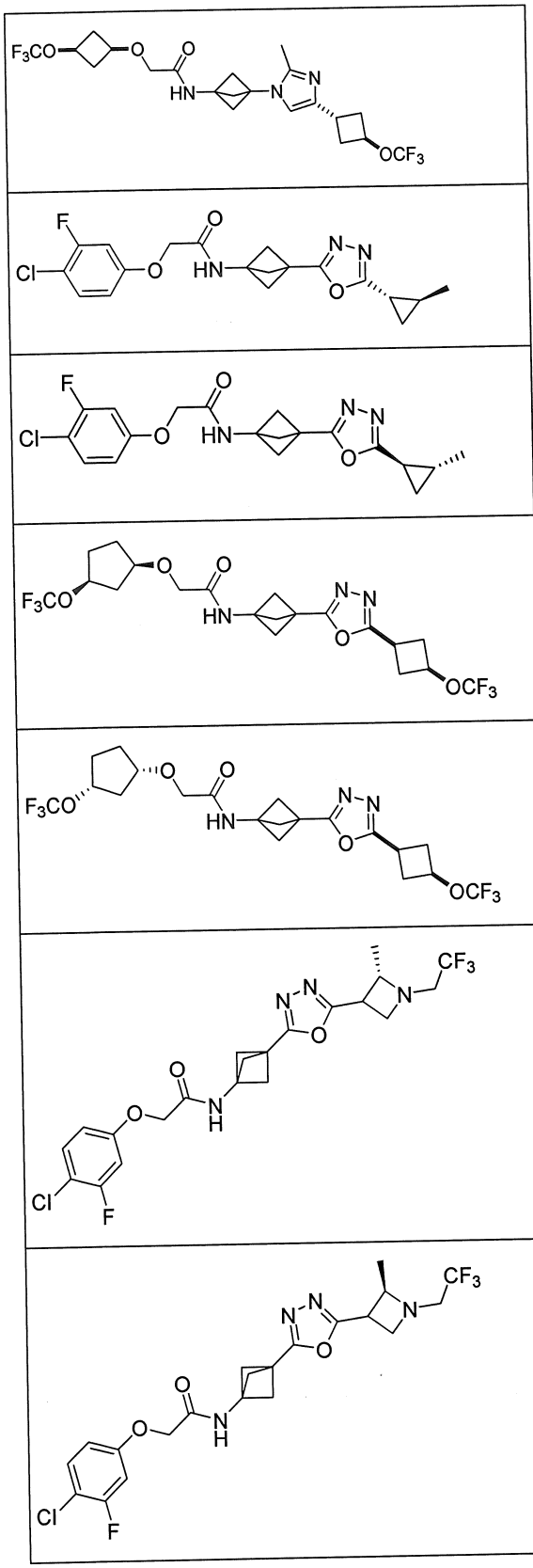


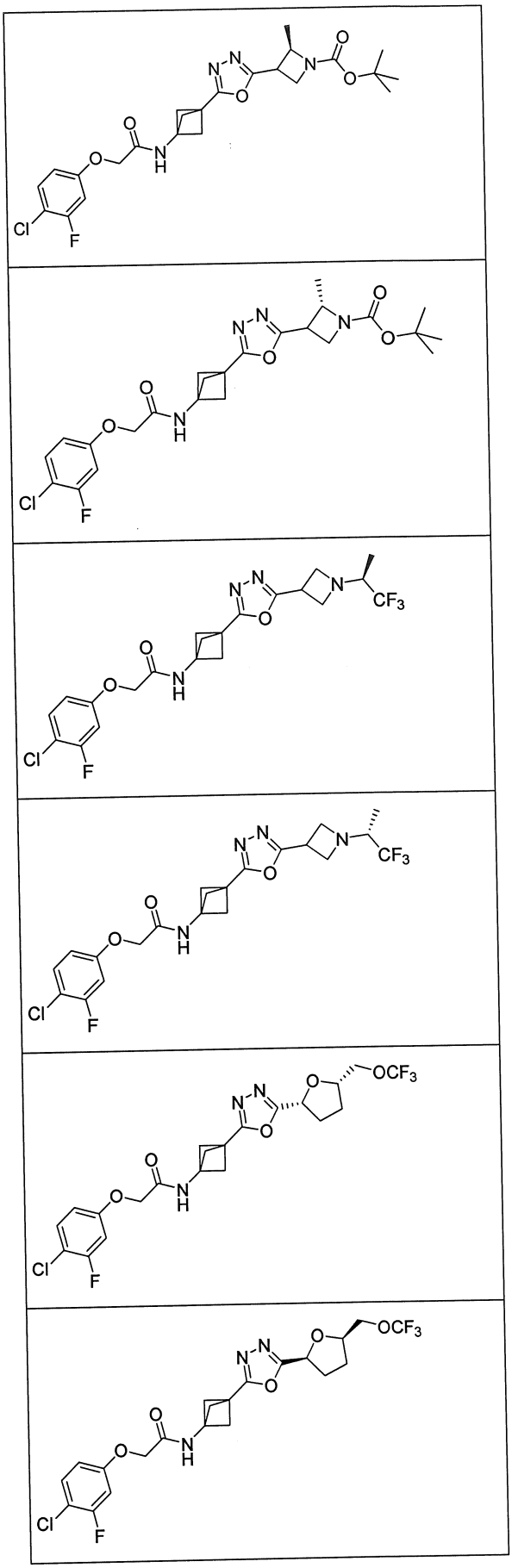


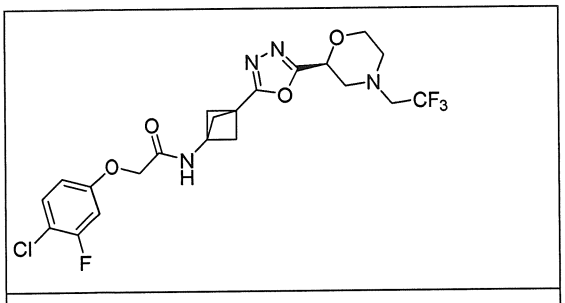


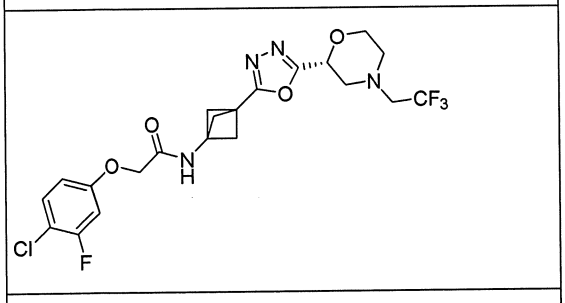


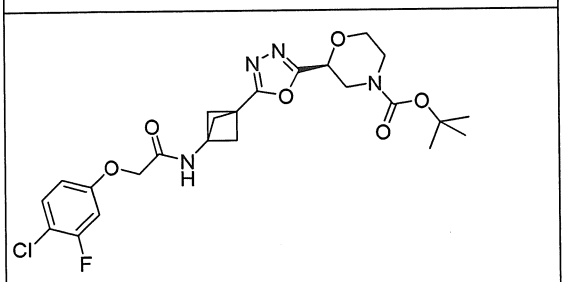


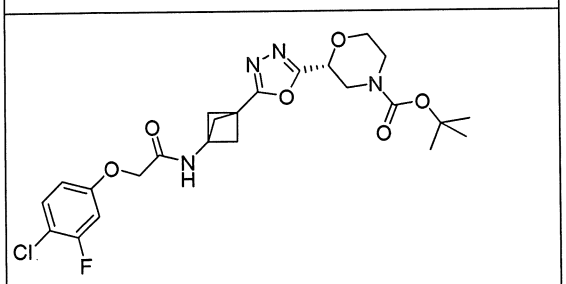


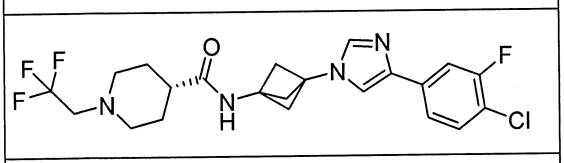


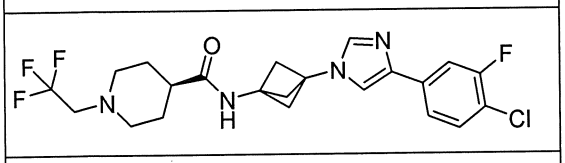


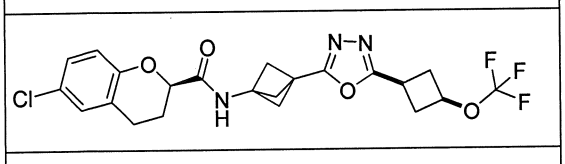


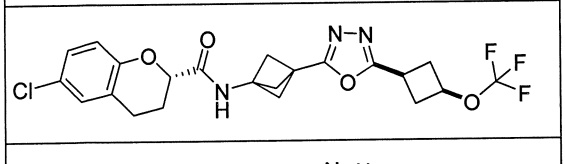


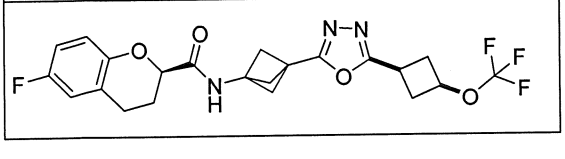


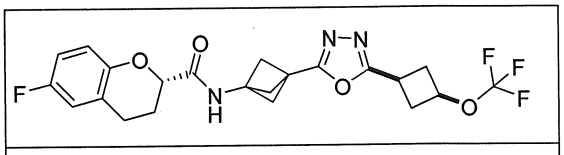


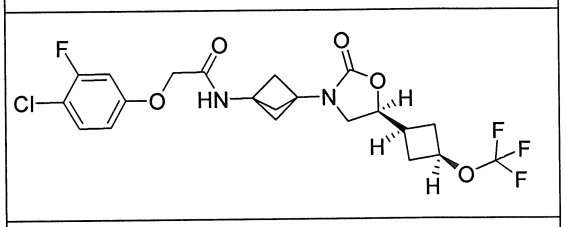


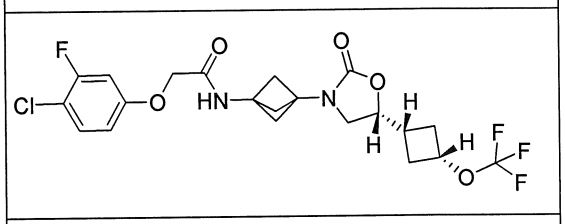


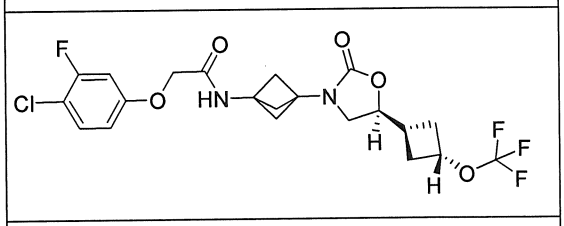


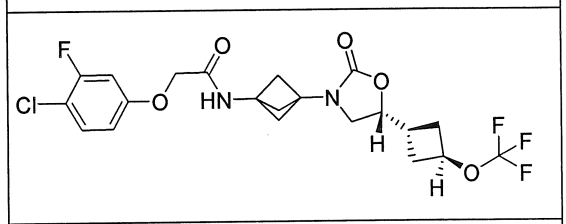


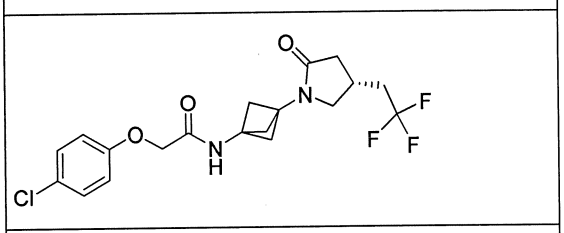


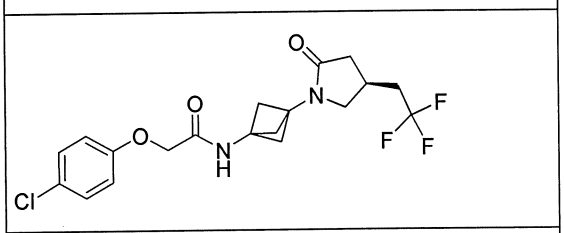


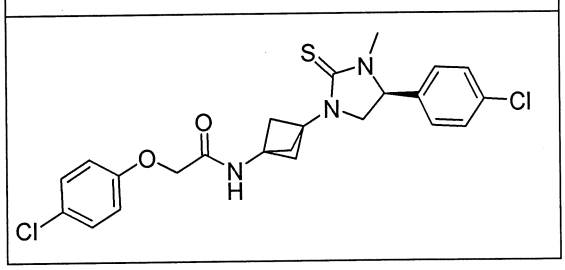


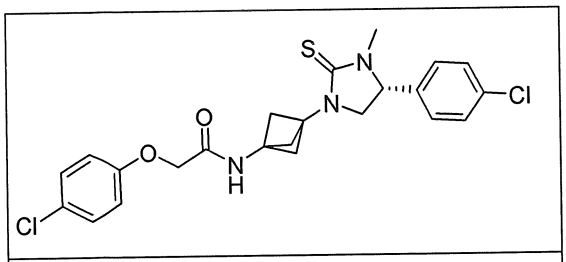


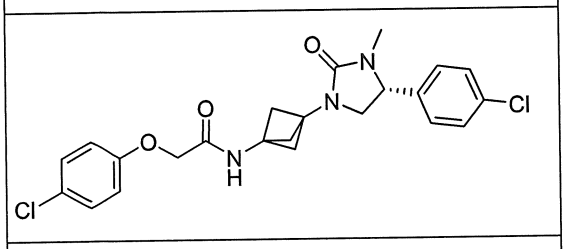


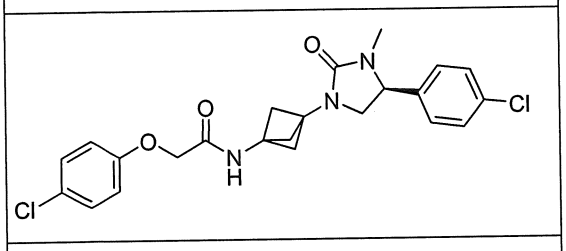


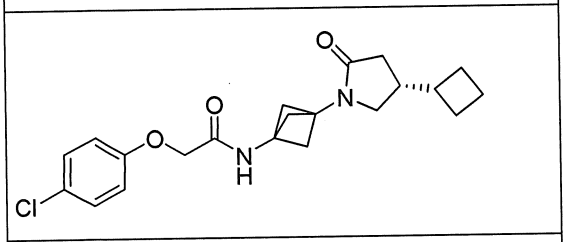


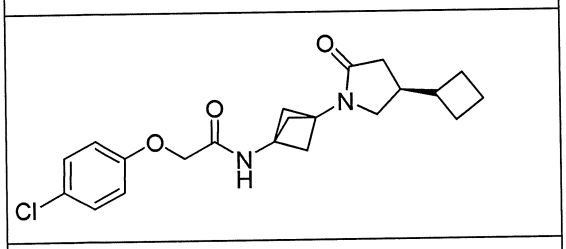


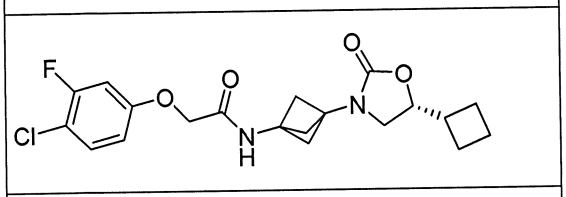


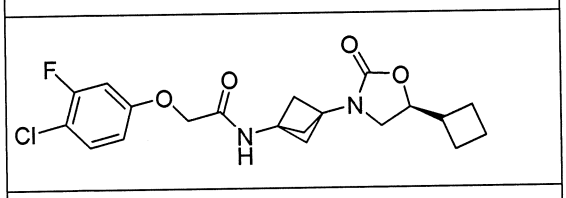


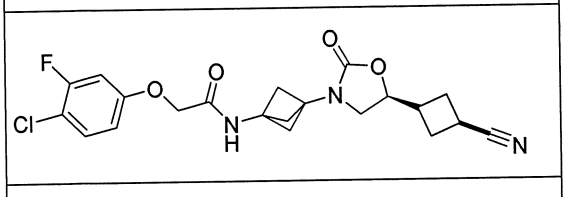


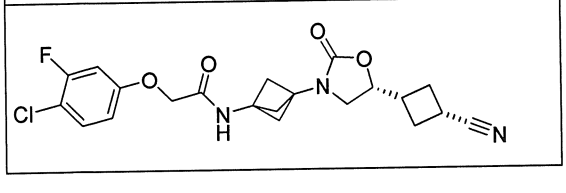


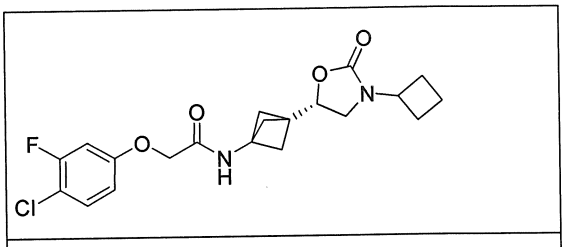


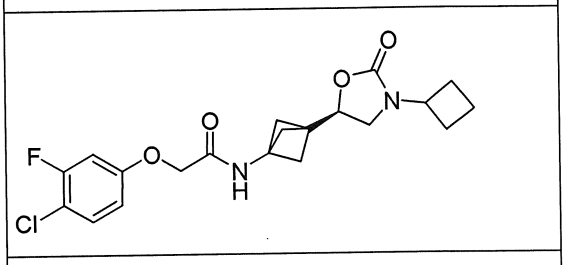


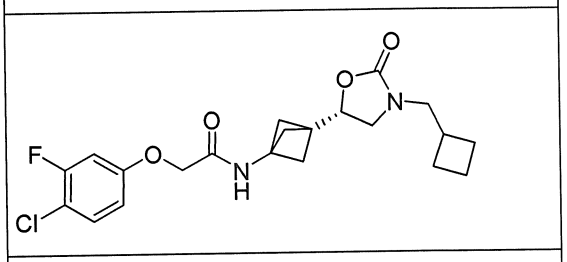


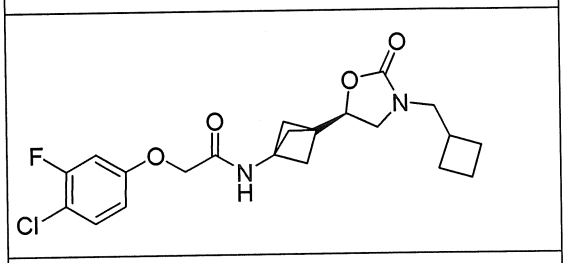


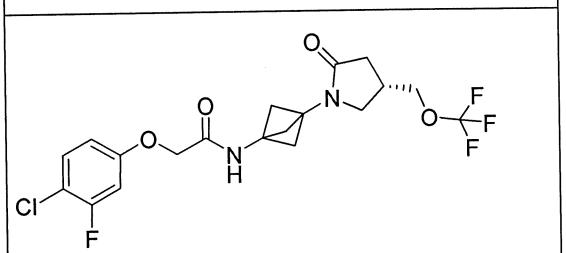


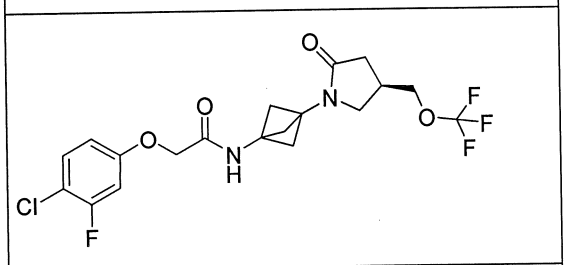


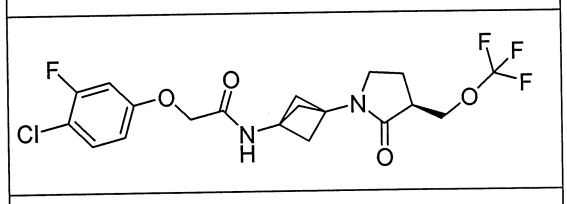


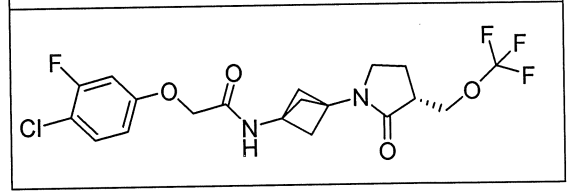


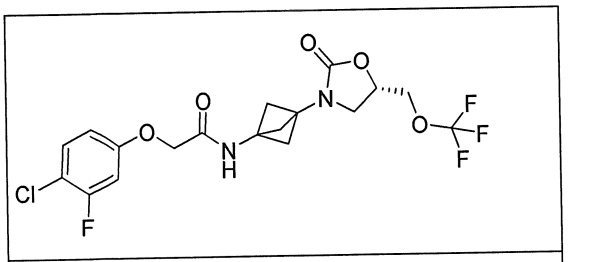


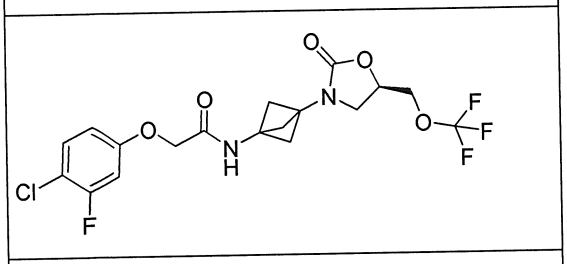


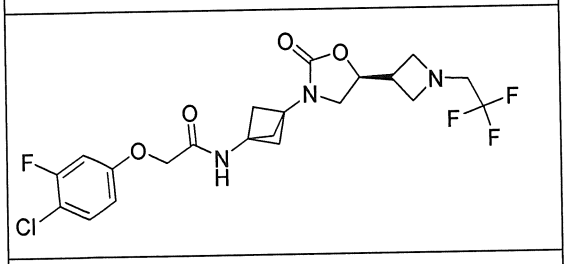


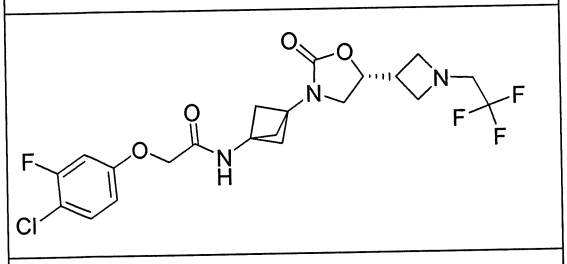


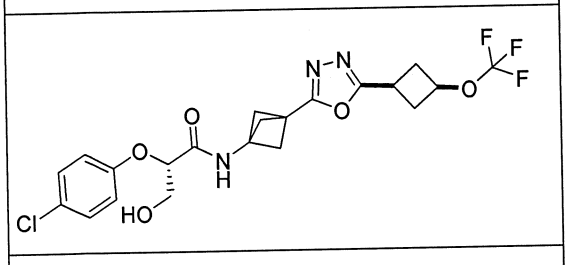


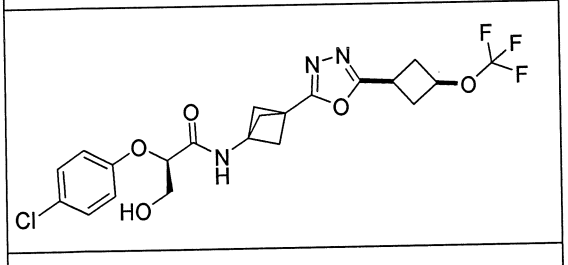


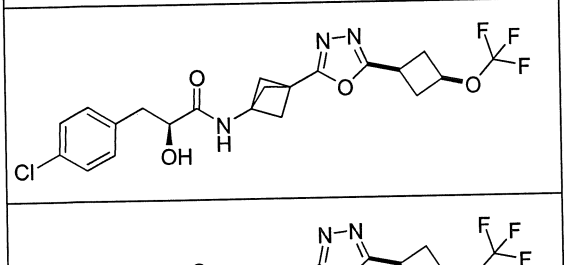


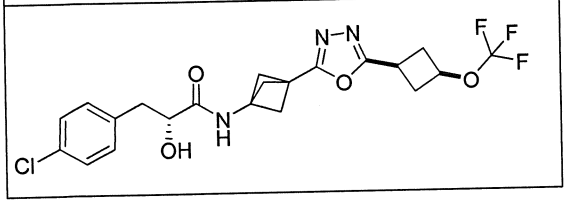


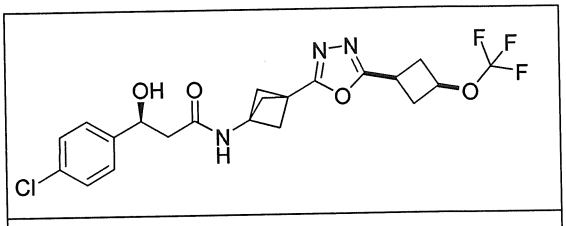


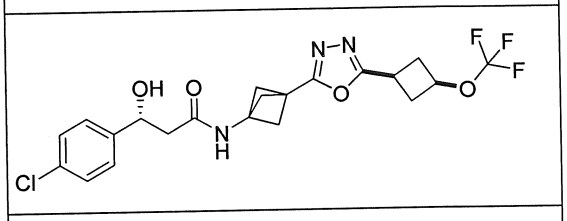


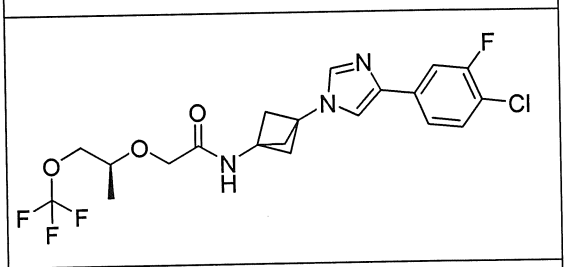


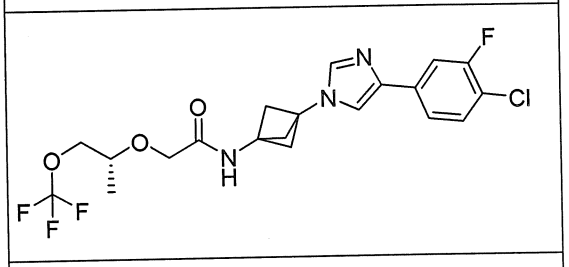


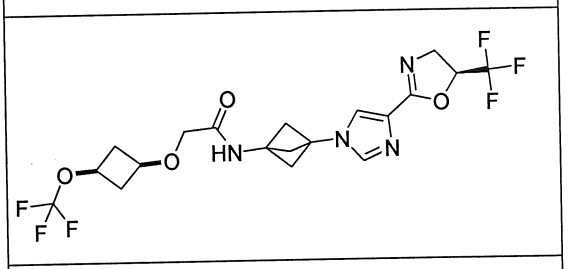


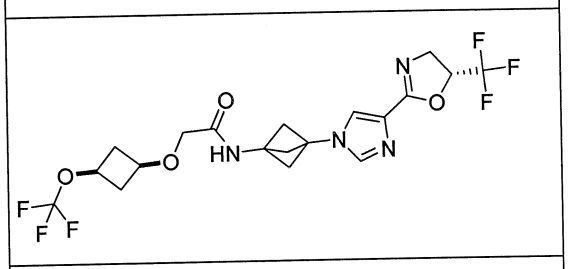


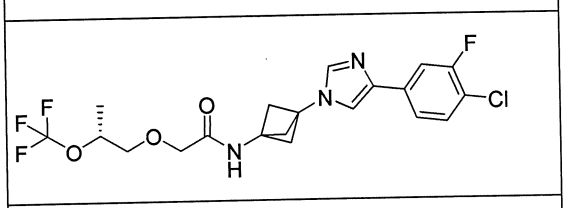


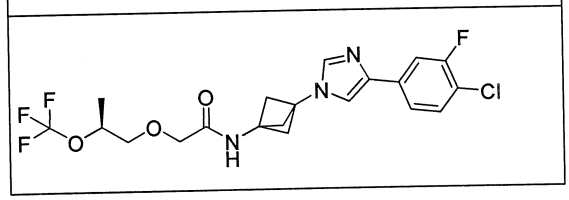






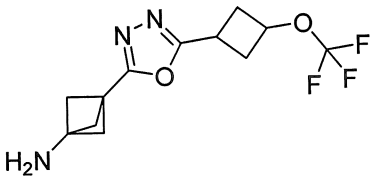






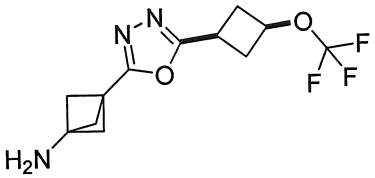
hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, hoặc tiền dược chất của nó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc



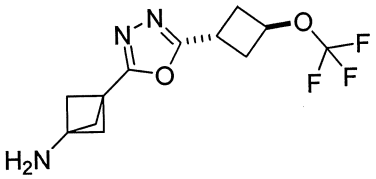
hoặc muối, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của chúng. Theo các phương án nhất định, muối là muối HCl.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc



hoặc muối của nó. Theo các phương án nhất định, muối là muối HCl.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc



hoặc muối của nó. Theo các phương án nhất định, muối là muối HCl.

3. Các phương pháp

"Sự điều trị" hoặc "điều trị" là phương pháp thu được kết quả có lợi hoặc kết quả mong muốn bao gồm kết quả lâm sàng. Kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn có thể bao gồm một hoặc nhiều kết quả sau đây: a) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh (ví dụ, làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng do bệnh hoặc tình trạng bệnh này gây ra, và/hoặc thu hẹp mức độ của bệnh hoặc tình trạng bệnh này); b) làm chậm hoặc ngừng sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng lâm sàng liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh (ví dụ, làm ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh, ngăn ngừa hoặc trì hoãn bệnh hoặc tình trạng bệnh xấu đi hoặc tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc ngăn ngừa hoặc

trì hoãn sự lan rộng (ví dụ, di căn) của bệnh hoặc tình trạng bệnh); và/hoặc c) làm dịu bệnh, tức là khiến thoái triển triệu chứng lâm sàng (ví dụ, cải thiện trạng thái bệnh, làm thuyên giảm một phần hoặc toàn bộ bệnh hoặc tình trạng bệnh, tăng cường tác dụng của một thuốc khác, trì hoãn sự tiến triển của bệnh, làm tăng chất lượng cuộc sống và/hoặc kéo dài sự sống.

"Sự ngăn ngừa" hoặc "ngăn ngừa" có nghĩa là sự điều trị bất kỳ với bệnh hoặc tình trạng bệnh mà khiến cho các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc tình trạng bệnh này không phát triển. Hợp chất có thể, theo một số phương án, được dùng cho đối tượng (bao gồm người) có nguy cơ hoặc có tiền sử trong gia đình có bệnh hoặc tình trạng bệnh đó.

"Đối tượng" chỉ động vật, như động vật có vú (bao gồm người), đã hoặc sẽ là đối tượng điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm. Phương pháp được mô tả ở đây có thể hữu ích để trị liệu cho người và/hoặc các ứng dụng thú y. Theo một số phương án, đối tượng là động vật có vú. Theo các phương án nhất định, đối tượng là người.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" hoặc "lượng hữu hiệu" của hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó có nghĩa là lượng đủ để tác động lên việc điều trị khi được dùng cho đối tượng, để tạo ra lợi ích trị liệu như cải thiện các triệu chứng hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh. Ví dụ, lượng hữu hiệu điều trị có thể là lượng đủ để làm giảm triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây. Lượng hữu hiệu điều trị có thể thay đổi tuỳ thuộc vào đối tượng, và bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị, cân nặng và độ tuổi của đối tượng, độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và cách dùng, có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương pháp được mô tả ở đây có thể được áp dụng cho quần thể tế bào in vivo hoặc ex vivo. "In vivo" có nghĩa là bên trong cá thể sống, như trong cơ thể động vật hoặc người. Trong ngữ cảnh này, phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng theo hướng trị liệu trong cá thể. "Ex vivo" có nghĩa là bên ngoài cá thể sống. Ví dụ về quần thể tế bào ex vivo bao gồm môi trường nuôi cấy tế bào in vitro và các mẫu sinh phẩm bao gồm các mẫu lỏng hoặc mô thu được từ cá thể. Các mẫu này có thể thu được bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ về mẫu sinh phẩm

lỏng bao gồm máu, dịch não tuỷ, nước tiểu và nước bọt. Trong ngữ cảnh này, hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng cho các mục đích khác nhau, bao gồm mục đích trị liệu và thử nghiệm. Ví dụ, hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng ex vivo để xác định chế độ tối ưu và/hoặc định liều sử dụng tối ưu của hợp chất theo sáng chế cho chỉ định cho trước, loại tế bào, cá thể, và các thông số khác. Thông tin thu được từ việc sử dụng như vậy có thể được sử dụng nhằm mục đích thử nghiệm hoặc trong lâm sàng để thiết lập phác đồ điều trị in vivo. Các ứng dụng ex vivo khác mà hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể là thích hợp được mô tả dưới đây hoặc sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất được chọn có thể được mô tả đặc điểm thêm để kiểm tra tính an toàn hoặc liều dung nạp ở người hoặc đối tượng không phải người. Các tính chất này có thể được kiểm tra bằng cách sử dụng phương pháp đã biết phổ biến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn tăng sinh tế bào, bao gồm cả rối loạn tăng sinh tế bào ung thư và không ung thư. Việc điều trị rối loạn tăng sinh tế bào có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc ức chế sự tăng sinh tế bào, bao gồm tăng sinh nhanh. Dự định là hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị loại bệnh ung thư bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, caxinom, sacom, u lympho, bệnh bạch cầu và khối u tế bào mầm. Ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, caxinom tuyến thượng thận, bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư ruột thừa, caxinom tế bào nền, caxinom ống mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư xương, sacom xương hoặc u mô bào xơ ác tính, bệnh ung thư não (ví dụ, u thần kinh đệm thân não, u bào hình sao (ví dụ, tiểu não, não, v.v.), khối u quái/hình que không điển hình, khối u u phôi hệ thần kinh trung ương, u thần kinh đệm ác tính, u sọ hầu, u nguyên bào màng não thất, u tế bào màng não thất, u nguyên bào tuỷ, u biểu mô nội tuỷ, khối u nhu mô tuyến tùng biệt hoá trung bình, khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy trên lều và/hoặc u nguyên bào tuyến tùng, u thần kinh đệm đường nhìn và/hoặc vùng dưới đồi, khối u não và tuỷ sống, v.v.), bệnh ung thư vú, khối u phế quản, khối u caxinoit (ví dụ, dạ dày - ruột, v.v.), canxinom nguyên phát chưa biết, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư sụn, rối loạn tăng sinh tuỷ mạn tính, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư đại trực tràng, khối u phôi, bệnh ung thư hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư áo niêm mạc tử cung, u tế bào màng ống nội tuỷ, bệnh ung

thư thực quản, khối u họ Ewing, bệnh ung thư mắt (ví dụ, u melanin trong mắt, u nguyên bào võng mạc, v.v.), bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, khối u dạ dày - ruột (ví dụ, khối u caxinoit, khối u chất nền (thực chất), khối u tế bào chất nền v.v.), khối u tế bào mầm (ví dụ, ngoài sọ, ngoài tuyến sinh dục, buồng trứng, v.v.), khối u nguyên bào nuôi do thai nghén, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư hạ hầu, u thần kinh đệm vùng dưới đồi và đường nhìn, u melanin trong mắt, khối u tế bào đảo, sacom Kaposi, bệnh ung thư thận, khối u tế bào lớn, bệnh ung thư thanh quản (ví dụ, nguyên bào lympho cấp tính, dòng tuỷ cấp tính, v.v.), bệnh bạch cầu (ví dụ, dòng tuỷ, dòng tuỷ cấp tính, nguyên bào lympho cấp tính, lympho bào mạn tính, hình thành trong tuỷ xương mạn tính, hình thành trong tuỷ xương đa dạng, tế bào tóc, v.v.), bệnh ung thư môi và/hoặc khoang miệng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi (ví dụ, tế bào không nhỏ, tế bào nhỏ, v.v.), u lympho (ví dụ, liên quan đến AIDS, Burkitt, tế bào T ở da, Hodgkin, không phải Hodgkin, hệ thần kinh trung ương nguyên phát, tế bào T ở da, macroglobulin huyết Waldenström, v.v.), u mô bào xơ ác tính của xương và/hoặc sacom xương, u nguyên bào tuỷ, u biểu mô nội tuỷ, canxinom tế bào merkel, u trung biểu mô, bệnh ung thư cổ có vảy di căn, bệnh ung thư miệng, hội chứng đa u tuyến nội tiết, đa u tuỷ/u tế bào huyết tương, u sùi dạng nấm, hội chứng rối loạn sinh tuỷ, bệnh loạn sinh tuỷ/tăng sinh tuỷ (ví dụ, rối loạn tăng sinh tuỷ, mạn tính, v.v.), bệnh ung thư khoang mũi và/hoặc xoang cánh mũi, bệnh ung thư vòm mũi họng, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư miệng; bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư miệng - hầu; sacom xương và/hoặc u mô bào xơ ác tính của xương; bệnh ung thư buồng trứng (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, khối u tế bào mầm buồng trứng, khối u tiềm năng ác tính thấp ở buồng trứng, v.v.), bệnh ung thư tuyến tụy (ví dụ, khối u tế bào đảo, v.v.), u nhú tiền đình, bệnh ung thư xoang cánh mũi và/hoặc khoang mũi, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư hầu, u tuỷ thượng thận, khối u nhu mô tuyến tùng biệt hoá trung bình, u nguyên bào tuyến tùng và khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy trên lều, khối u tuyến yên, u tế bào huyết tương/đa u tuỷ, u nguyên bào phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư tế bào thận, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, canxinom đường hô hấp liên quan đến gen nhân trên nhiễm sắc thể 15, u nguyên bào võng mạc, ung thư mô liên kết, bệnh ung thư tuyến nước bọt, sacom (ví dụ, khối u họ Ewing, Kaposi, mô mềm, tử cung, v.v.), hội chứng Sézary, bệnh ung thư da (ví dụ, u không phải melanin, u melanin, tế bào merkel, v.v.), bệnh ung thư ruột non,

canxinom tế bào vảy, bệnh ung thư cổ tế bào vảy nguyên phát khó phát hiện, di căn, bệnh ung thư dạ dày, khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy trên lều, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư họng, u tuyến ức và/hoặc canxinom tuyến ức, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp ở thận, khung chậu và/hoặc niệu quản (ví dụ, khối u nguyên bào nuôi, canxinom điểm nguyên phát chưa biết, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư tử cung, áo niêm mạc tử cung, sacom tử cung, v.v.), bệnh ung thư âm đạo, u thần kinh đệm đường nhìn và/hoặc vùng dưới đồi, bệnh ung thư âm hộ, khối u Wilms, và các bệnh tương tự. Ví dụ về rối loạn tăng sinh tế bào không ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, u xơ tuyến, u tuyến, u nhú trong ống dẫn sữa, u tuyến núm vú, bệnh loạn phát triển hạch, bệnh nang xơ hoặc các thay đổi ở vú, rối loạn tăng sinh tế bào huyết tương (PCPD), tái phát hẹp van tim, xơ vữa động mạch, viêm khớp dạng thấp, u xơ tuỷ, u xơ mô thừa, rối loạn tăng sinh lympho bào hạt, phì đại tuyến tiền liệt lành tính, bệnh chuỗi nặng (HCD), rối loạn tăng sinh lympho, bệnh vảy nến, bệnh xơ phổi vô văn, xơ cứng bì, bệnh chai gan, bệnh thận IgA, viêm cầu thận tăng sinh mao mạch, viêm cầu thận tăng sinh màng, u máu gan, rối loạn tăng sinh mạch và không phải mạch trong mắt, và các bệnh tương tự.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị tổn thương phổi và/hoặc viêm phổi.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, hội chứng tiền ung thư và bệnh/tổn thương liên quan đến con đường đáp ứng protein không gập và hoạt hoá, như bệnh Alzheimer, chứng đau thần kinh, tổn thương tuỷ sống, tổn thương não sang chấn, đột quỵ thiếu máu, đột quỵ, bệnh Parkinson, bệnh tiểu đường, hội chứng chuyển hoá, rối loạn chuyển hoá, bệnh Huntington, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng mất ngủ di truyền chết người, hội chứng Gerstmann-Straussler-Scheinker, và bệnh liên quan trên Prion, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh liệt trên nhân tiến triển, nhồi máu cơ tim, bệnh tim mạch, bệnh viêm, xơ cơ quan, bệnh gan mạn tính và cấp tính, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh gan thoái hoá mỡ, bệnh xơ gan, bệnh phổi mạn tính và cấp tính, bệnh xơ phổi, bệnh thận mạn tính và cấp tính, bệnh xơ thận, tổn thương não mạn tính do chấn thương (CTE), thoái hoá thần kinh, bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán - thái dương, bệnh lý tau, bệnh Pick, bệnh Neimann-Pick, chứng thoái hoá dạng tinh bột, chứng suy giảm nhận thức, xơ vữa động mạch, bệnh về mắt, chứng loạn nhịp tim, trong quá trình cấy ghép tạng và trong quá trình vận

chuyển cơ quan để cấy ghép.

Theo các phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh, bệnh Alzheimer, đột quỵ, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, nhồi máu cơ tim, bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch, chứng loạn nhịp tim, hoặc bệnh thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị chứng đau thần kinh.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh về mắt/hình thành mạch. Theo các phương án nhất định, bệnh về mắt bao gồm rò mạch (ví dụ, phù hoặc phân bố mạch đối với bệnh mạch võng mạc tắc nghẽn hoặc viêm bất kỳ, như mắt mống hồng, bệnh glucom tạo mạch mới, mộng thịt, bệnh glucom tạo mạch mới lọc mụn nước, siêu vi papilon màng kết), phân bố mạch màng trạch (ví dụ, bệnh thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác (AMD) phân bố mạch, cận thị, viêm màng bồ đào trước, sang chấn, hoặc tự phát), phù điểm vàng (ví dụ, phù điểm vàng sau phẫu thuật, phù điểm vàng thứ phát đối với viêm màng bồ đào bao gồm viêm võng mạc và/hoặc màng trạch, phù điểm vàng thứ phát đối với bệnh tiểu đường, và phù điểm vàng thứ phát đối với bệnh tắc nghẽn mạch võng mạc (tức là tắc nghẽn mạch võng mạc nhánh và trung tâm)), phân bố mạch võng mạc do bệnh tiểu đường (ví dụ, tắc nghẽn mạch võng mạc, viêm màng bồ đào, hội chứng thiếu máu mắt do bệnh động mạch cảnh, tắc nghẽn động mạch mắt hoặc võng mạc, bệnh võng mạc tế bào liềm, bệnh võng mạc tạo mạch mới thiếu máu hoặc tắc nghẽn khác, bệnh võng mạc trưởng thành sớm, hoặc bệnh Eale), và các rối loạn di truyền (ví dụ, hội chứng VonHippel-Lindau). Theo các phương án nhất định, bệnh thoái hoá điểm vàng tạo mạch mới liên quan đến tuổi tác là bệnh thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác dạng ướt. Theo các phương án nhất định, bệnh thoái hoá điểm vàng tạo mạch mới liên quan đến tuổi tác là bệnh thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác dạng khô và bệnh nhân có đặc trưng là có nguy cơ cao phát triển bệnh thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác dạng ướt.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm virut (ví dụ, phong bế sự khơi mào tổng hợp protein virut). Ví dụ

về virut mà có thể được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, picornaviridae (ví dụ, virut polio), reoviridae (ví dụ, virut rota), togaviridae (ví dụ, virut viêm não, virut sốt vàng, virut rubella, v.v.), orthomyxoviridae (ví dụ, virut cúm), paramyxoviridae (ví dụ, virut hợp bào hô hấp, virut sởi, virut quai bị, virut cảm lạnh, v.v.), rhabdoviridae (ví dụ, virut dại), coronaviridae, bunyaviridae, flaviviridae, filoviridae, arenaviridae, bunyaviridae và retroviridae (ví dụ, virut bạch cầu lympho T ở người (HTLV), virut gây thiếu hụt miễn dịch ở người (HIV), v.v.), papovaviridae (ví dụ, siêu virut papilon), adenoviridae (ví dụ, virut adeno), herpesviridae (ví dụ, virut ec-pet đơn giản) và poxyiridae (ví dụ, virut đậu mùa). Theo các phương án nhất định, bệnh nhiễm virut là do virut viêm gan B, virut viêm gan C và/hoặc HIV gây ra.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn liên quan đến bệnh nhiễm virut. Các rối loạn này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các triệu chứng thần kinh (ví dụ, viêm não, viêm não - màng não, bại liệt, bệnh lý tuỷ sống, bệnh lý thần kinh, viêm màng não vô khuẩn, liệt nhẹ bán thân, sa sút trí tuệ, chứng khó nuốt, thiếu phối hợp cơ, giảm thị lực, hôn mê, v.v.), các triệu chứng còi cọc (ví dụ, xâm nhập tế bào viêm, tạo vòng viền quanh mạch máu, mất myelin, hoại tử, chứng tăng thần kinh đệm phản ứng, v.v.), các triệu chứng dạ dày - ruột (ví dụ, tiêu chảy, nôn mửa, chuột rút, v.v.), các triệu chứng viêm gan (buồn nôn, nôn mửa, đau phần tư trên bên phải, nồng độ enzym trong gan tăng (ví dụ, AST, ALT, v.v.), vàng da, v.v.), các triệu chứng sốt xuất huyết (ví dụ, đau đầu, sốt, ớn lạnh, đau toàn thân, tiêu chảy, nôn mửa, hoa mắt, bối rối, hành vi sai lệch, viêm họng, viêm màng kết, mặt đỏ, cổ đỏ, xuất huyết, suy cơ quan, v.v.), các triệu chứng gây ung thư (ví dụ, sacom, bệnh bạch cầu và các bệnh tương tự, cũng như các bệnh ác tính "hiếm", ví dụ, sacom Kaposi, bệnh sản niêm lông miệng, u lympho, v.v.), các triệu chứng thiếu hụt miễn dịch (ví dụ, lây nhiễm cơ hội, còi cọc, bệnh ác tính hiếm, bệnh thần kinh, sốt, tiêu chảy, phát ban, v.v.), tổn thương (ví dụ, mục cóc (ví dụ, mụn cóc phổ biến, mụn cóc phẳng, mục cóc mủ sừng hoá sâu, mụn cóc mủ kiểu khảm nông, v.v.)), chứng người cây, tổn thương niêm mạc, u xơ và các triệu chứng toàn thân (ví dụ, sốt, ớn lạnh, đau đầu, đau cơ, đau xương, đau khớp, viêm họng, viêm amidan, viêm xoang, viêm tai, viêm phế quản, viêm phổi, viêm cuống phổi, buồn nôn, nôn mửa, tăng tiết nước bọt, phát ban, nổi ban rát đỏ, bệnh hạch bạch huyết, viêm khớp, u xơ, mẫn cảm với ánh sáng, sụt cân, kích ứng, thao

thức, lo âu, hôn mê, tử vong, v.v.).

Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn đặc trưng bởi sự tổng hợp không mong muốn và/hoặc sự tích lũy sai lệch một hoặc nhiều protein đột biến và/hoặc protein kiểu dại. Dự định là hợp chất được bộc lộ ở đây có thể ức chế sự khơi mào dịch mã, và bởi vậy có thể làm giảm tải trọng trên cơ cấu gập protein và, do đó, có thể làm giảm độ nghiêm trọng của rối loạn. Các rối loạn liên quan đến sự tổng hợp không mong muốn và/hoặc sự tích lũy sai lệch của một hoặc nhiều protein đột biến và/hoặc protein kiểu dại bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Tay-Sachs, u xơ nang, phenylketon niệu, bệnh Fabry, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ trán - thái dương, bệnh mạch máu ưa nhuộm congo, rối loạn liên quan đến prion (tức là bệnh viêm não thể bọt biển chuyển giao như bệnh Creutzfeldt-Jacob, bệnh kuru, chứng mất ngủ di truyền chết người, bệnh thần kinh ở cừu, bệnh viêm não thể bọt biển ở bò, v.v.), và các bệnh tương tự.

Được dự định là hợp chất và chế phẩm được bộc lộ ở đây có khả năng ức chế sự chết tế bào thần kinh, như ở bệnh prion. Nhìn chung, phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất hoặc chế phẩm, như được mô tả ở đây, cho bệnh nhân cần điều trị.

Theo một số phương án, rối loạn là bệnh thoái hoá thần kinh. Thuật ngữ "bệnh thoái hoá thần kinh" chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó chức năng của hệ thần kinh trung ương của đối tượng trở nên suy giảm. Ví dụ về bệnh thoái hoá thần kinh bao gồm, ví dụ, bệnh Alexander, bệnh Alper, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chứng thất điều giãn mạch, bệnh Batten (còn được biết đến là bệnh Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), bệnh viêm não thể bọt biển ở bò (BSE), bệnh Canavan, hội chứng Cockayne, chứng thoái hoá hạch nền - vỏ não, bệnh Creutzfeldt- Jakob, bệnh sa sút trí tuệ trán - thái dương, hội chứng Gerstmann-Straussler-Scheinker, bệnh Huntington, sa sút trí tuệ liên quan đến HIV, bệnh Kennedy, bệnh Krabbe, bệnh kuru, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Machado-Joseph (thoái hoá gai tiểu não typ 3), bệnh đa xơ cứng, bệnh teo đa hệ thống, chứng ngủ rũ, bệnh thần kinh trung ương nhiễm xoắn khuẩn, bệnh Parkinson, bệnh Pelizaeus-Merzbacher, bệnh Pick, bệnh xơ cứng bên nguyên phát, bệnh trên Prion, bệnh Refsum, bệnh Sandhoffs, bệnh Schilder, thoái hoá bán cấp tuỷ sống thứ phát kết hợp với thiếu máu ác tính, bệnh tâm thần phân liệt, thoái hoá gai tiểu não (nhiều kiểu với các đặc tính thay đổi), bệnh teo cơ cột sống, bệnh Steele-Richardson-Olszewski,

bệnh kháng insulin hoặc bệnh tabet tuỷ sống.

Các phương án khác bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong trị liệu. Một số phương án bao gồm việc sử dụng chúng trong điều trị bệnh thoái hoá thần kinh.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong điều trị bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ, hoặc bệnh ALS.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị bệnh thoái hoá thần kinh.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất để sản xuất thuốc để điều trị bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ, hoặc bệnh ALS.

4. Bộ kit

Sáng chế cũng đề cập đến bộ kit bao gồm hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, và đóng gói thích hợp. Theo các phương án nhất định, bộ kit còn bao gồm hướng dẫn sử dụng. Theo một khía cạnh, bộ kit bao gồm hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, và nhãn dán và/hoặc hướng dẫn sử dụng hợp chất trong điều trị các chỉ định, bao gồm bệnh hoặc tình trạng bệnh, được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng đề cập đến vật phẩm sản xuất bao gồm hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó trong vật chứa thích hợp. Vật chứa có thể là lọ, bình, am pun, xi lanh đã nạp trước và túi truyền trong tĩnh mạch.

5. Dược phẩm và cơ chế dùng

Hợp chất theo sáng chế thường được dùng ở dạng dược phẩm. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây, muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó và một hoặc nhiều chất dẫn thuốc dược dụng được chọn từ chất mang, tá chất và tá dược. Các chất dẫn thuốc dược dụng thích hợp có thể bao gồm, ví dụ, chất pha loãng rắn trơ và chất độn, chất pha loãng, bao gồm dung dịch nước vô trùng và các dung môi hữu cơ khác nhau, chất tăng cường thẩm thấu, chất hoà tan và tá chất. Dược phẩm này

được bào chế theo cách đã biết rõ trong lĩnh vực dược. Xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); và Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Dược phẩm có thể được dùng với một liều hoặc nhiều liều. Dược phẩm có thể được dùng bằng các phương pháp khác nhau bao gồm, ví dụ, đường trực tràng, má, trong mũi và áp da. Theo các phương án nhất định, dược phẩm có thể được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, ngoài đường tiêu hoá, trong cơ, dưới da, qua miệng, cục bộ, hoặc ở dạng xông hít.

Một cơ chế dùng hợp chất là dùng ngoài đường tiêu hoá, ví dụ, bằng cách tiêm. Các dạng mà dược phẩm được mô tả ở đây có thể được kết hợp để dùng bằng cách tiêm bao gồm, ví dụ, hỗn dịch chứa nước hoặc chứa dầu, hoặc nhũ tương, với dầu vừng, dầu ngô, dầu hạt bông, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt, manitol, dextroza, hoặc dung dịch nước vô trùng, và các chất dẫn thuốc tương tự.

Việc dùng qua đường miệng có thể là một đường dùng khác của hợp chất được mô tả ở đây. Việc dùng có thể là qua, ví dụ, viên nang hoặc viên nén bọc tan trong ruột. Trong quá trình bào chế dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó, thành phần hoạt tính thường được pha loãng bằng tá dược và/hoặc được bao bên trong chất mang mà có thể ở dạng viên nang, gói, giấy hoặc vật chứa khác. Khi tá dược đóng vai trò làm chất pha loãng, nó có thể ở dạng chất rắn, chất bán rắn, hoặc nguyên liệu lỏng, hoạt động như chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Do đó, chế phẩm có thể ở dạng viên nén, thuốc viên, bột, viên hình thoi, gói, túi, cồn ngọt, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, xirô, sol khí (ở dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, lên đến 10% khối lượng của hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, dung dịch tiêm vô trùng, và bột được đóng gói vô trùng.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrolidon, xenluloza, nước vô trùng, xirô và metyl xenluloza. Chế phẩm phối chế còn có thể chứa chất bôi trơn như talc, magie stearat và dầu khoáng; chất thấm ướt; chất nhũ hoá và chất tạo huyền phù; chất bảo quản như

metyl và propylhydroxy-benzoat; chất làm ngọt; và chất điều vị.

Chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó có thể được phối trộn để mang lại sự giải phóng nhanh, duy trì hoặc trì hoãn của thành phần hoạt tính sau khi dùng cho đối tượng bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hệ phân phối thuốc giải phóng có kiểm soát để dùng qua đường miệng bao gồm hệ bơm thẩm thấu và hệ hoà tán chứa thành phần chứa được bọc polyme hoặc chế phẩm phối trộn hỗn hợp dược chất - polyme. Một chế phẩm phối trộn khác để sử dụng trong phương pháp được bộc lộ ở đây sử dụng thiết bị phân phối áp da ("miếng đắp"). Miếng đắp áp da này có thể được sử dụng để tiêm truyền liên tục hoặc không liên tục hợp chất được mô tả ở đây với lượng có kiểm soát. Kết cấu và cách sử dụng miếng đắp áp da để phân phối dược chất là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Miếng đắp này có thể được tạo kết cấu để phân phối dược chất liên tục, theo nhịp, hoặc theo nhu cầu.

Để bào chế chế phẩm rắn như viên nén, thành phần hoạt tính cơ bản có thể được trộn với tá dược dạng dược để tạo ra chế phẩm phối trộn sơ dạng rắn chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp các chất đồng phân lập thể hoặc tiền dược chất của nó. Khi đề cập đến các chế phẩm phối trộn sơ này ở dạng đồng nhất, thành phần hoạt tính có thể được phân tán đồng đều trong toàn bộ chế phẩm sao cho chế phẩm này có thể được chia nhỏ dễ dàng thành các dạng liều đơn vị có hiệu quả như nhau như viên nén, thuốc viên và viên nang.

Viên nén hoặc thuốc viên chứa hợp chất được mô tả ở đây có thể được bọc hoặc mặt khác là được kết hợp để thu được dạng liều có ưu điểm là tác động kéo dài, hoặc bảo vệ khỏi điều kiện axit trong dạ dày. Ví dụ, viên nén hoặc thuốc viên có thể bao gồm thành phần liều lượng bên trong và thành phần liều lượng bên ngoài, với thành phần liều lượng bên ngoài ở dạng vỏ để bao thành phần liều lượng bên trong. Hai thành phần này có thể cách nhau bởi lớp tan trong ruột nhằm chống lại sự phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong vẫn nguyên vẹn khi đi vào tá tràng hoặc được trì hoãn giải phóng. Các loại nguyên liệu khác nhau có thể được sử dụng cho lớp tan trong ruột hoặc lớp bọc này, các nguyên liệu này bao gồm một số axit polymeric và hỗn hợp của axit polymeric với các nguyên liệu như sen lắc, rượu xetylic và xenluloza axetat.

Chế phẩm để xông hít hoặc thổi vào có thể bao gồm dung dịch và hỗn dịch trong dung môi nước hoặc hữu cơ dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Chế phẩm lỏng hoặc chế phẩm rắn có thể chứa tá dược dược dụng thích hợp như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, chế phẩm được dùng qua đường miệng hoặc đường mũi hô hấp để có tác dụng khu trú hoặc toàn thân. Theo các phương án khác, chế phẩm trong dung môi dược dụng có thể được phun bằng cách sử dụng khí trơ. Dung dịch phun có thể được hít trực tiếp từ thiết bị phun hoặc thiết bị phun này có thể được gắn vào gạc che mặt, hoặc máy thở áp suất dương gián đoạn. Dung dịch, hỗn dịch, hoặc chế phẩm bột có thể được dùng, tốt hơn là qua đường miệng hoặc mũi, từ thiết bị phân phối chế phẩm phối trộn theo cách thích hợp.

6. Định liều

Mức liều cụ thể của hợp chất theo sáng chế cho đối tượng cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, thể trọng, sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng, đường dùng, và tốc độ bài tiết, tổ hợp thuốc và độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể ở đối tượng trải qua trị liệu. Ví dụ, liều lượng có thể được trình bày ở dạng một số miligam hợp chất được mô tả ở đây trên mỗi kilogam thể trọng của đối tượng (mg/kg). Liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 150 mg/kg có thể là thích hợp. Theo một số phương án, khoảng từ 0,1 đến 100 mg/kg có thể là thích hợp. Theo các phương án khác, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,5 và 60 mg/kg có thể là thích hợp. Theo một số phương án, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến khoảng 100mg trên mỗi kg thể trọng mỗi ngày, từ khoảng 0,001 đến khoảng 50mg hợp chất trên mỗi kg thể trọng, hoặc từ khoảng 0,01 đến khoảng 10mg hợp chất trên mỗi kg thể trọng có thể là thích hợp. Việc chuẩn hoá theo thể trọng của đối tượng đặc biệt hữu ích khi điều chỉnh liều lượng giữa các đối tượng có cân nặng khác nhau ở phạm vi rộng, như diễn ra khi sử dụng thuốc cho cả trẻ em và người lớn hoặc khi chuyển đổi liều lượng hữu hiệu ở đối tượng không phải người như chó sang liều lượng thích hợp cho đối tượng người.

7. Tổng hợp hợp chất

Hợp chất có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được bộc lộ ở đây và các biến đổi về đường dùng của chúng, sẽ rõ ràng trong phần bộc lộ ở đây và các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp tổng hợp thông

thường và đã biết rõ có thể được sử dụng ngoài các chỉ dẫn ở đây. Quy trình tổng hợp các hợp chất điển hình được mô tả ở đây có thể được thực hiện như được mô tả trong các ví dụ sau. Nếu sẵn có, chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu có thể được mua trên thị trường, ví dụ, từ Sigma Aldrich hoặc các nhà cung cấp hoá chất khác.

Sẽ hiểu được rằng khi các điều kiện quy trình điển hình hoặc được ưu tiên (tức là nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol giữa các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được nêu, các điều kiện quy trình khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có quy định khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi theo chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng các điều kiện này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng quy trình tối ưu hoá thông thường.

Ngoài ra, nhóm bảo vệ thông thường có thể là cần thiết để ngăn không cho các nhóm chức nhất định trải qua các phản ứng không mong muốn. Các nhóm bảo vệ thích hợp cho các nhóm chức khác nhau cũng như các điều kiện thích hợp để bảo vệ và bỏ bảo vệ các nhóm chức cụ thể đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, nhiều nhóm bảo vệ được mô tả trong Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). Greene's protective groups in organic synthesis. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, và các tại liệu viện dẫn được nêu trong đó.

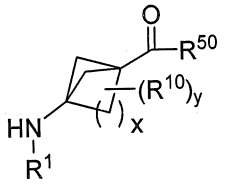
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng. Do đó, nếu muốn, các hợp chất này có thể được điều chế hoặc được phân lập ở dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết, tức là ở dạng chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang riêng lẻ hoặc ở dạng hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân lập thể. Tất cả các chất đồng phân lập thể này (và các hỗn hợp được làm giàu) được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, trừ khi có quy định khác. Các chất đồng phân lập thể tinh khiết (hoặc các hỗn hợp được làm giàu) có thể được điều chế bằng cách sử dụng, ví dụ, nguyên liệu ban đầu quang hoạt hoặc chất phản ứng chọn lọc lập thể đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một cách khác, hỗn hợp raxemic của các hợp chất này có thể được tách bằng cách sử dụng, ví dụ, kỹ thuật sắc ký cột không đối xứng, chất phân giải không đối xứng, và các dạng tương tự.

Nguyên liệu ban đầu cho các phản ứng sau thường là hợp chất đã biết hoặc có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết hoặc các cải biến rõ ràng của chúng. Ví dụ, nhiều nguyên liệu ban đầu là có sẵn từ các nguồn cung cấp thương mại như Aldrich

Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Mỹ), Bachem (Torrance, California, Mỹ), Emka-Chemce hoặc Sigma (St. Louis, Missouri, Mỹ). Các nguyên liệu khác có thể được điều chế bằng các quy trình hoặc cải biến rõ ràng của chúng, được mô tả trong các tài liệu tham khảo chuẩn như Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991) của Fieser và Fieser, Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) của Rodd, Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001) của March , và Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) của Larock.

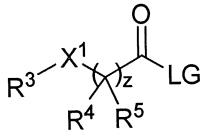
Quy trình tổng hợp chung

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức I, bao gồm bước ghép cặp hợp chất có công thức 1-A:



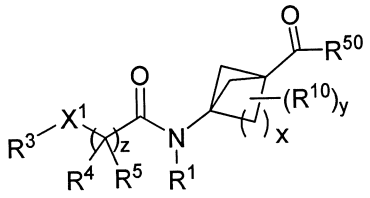
1-A

với hợp chất có công thức 2-A:



2-A

trong điều kiện thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức 3-A:



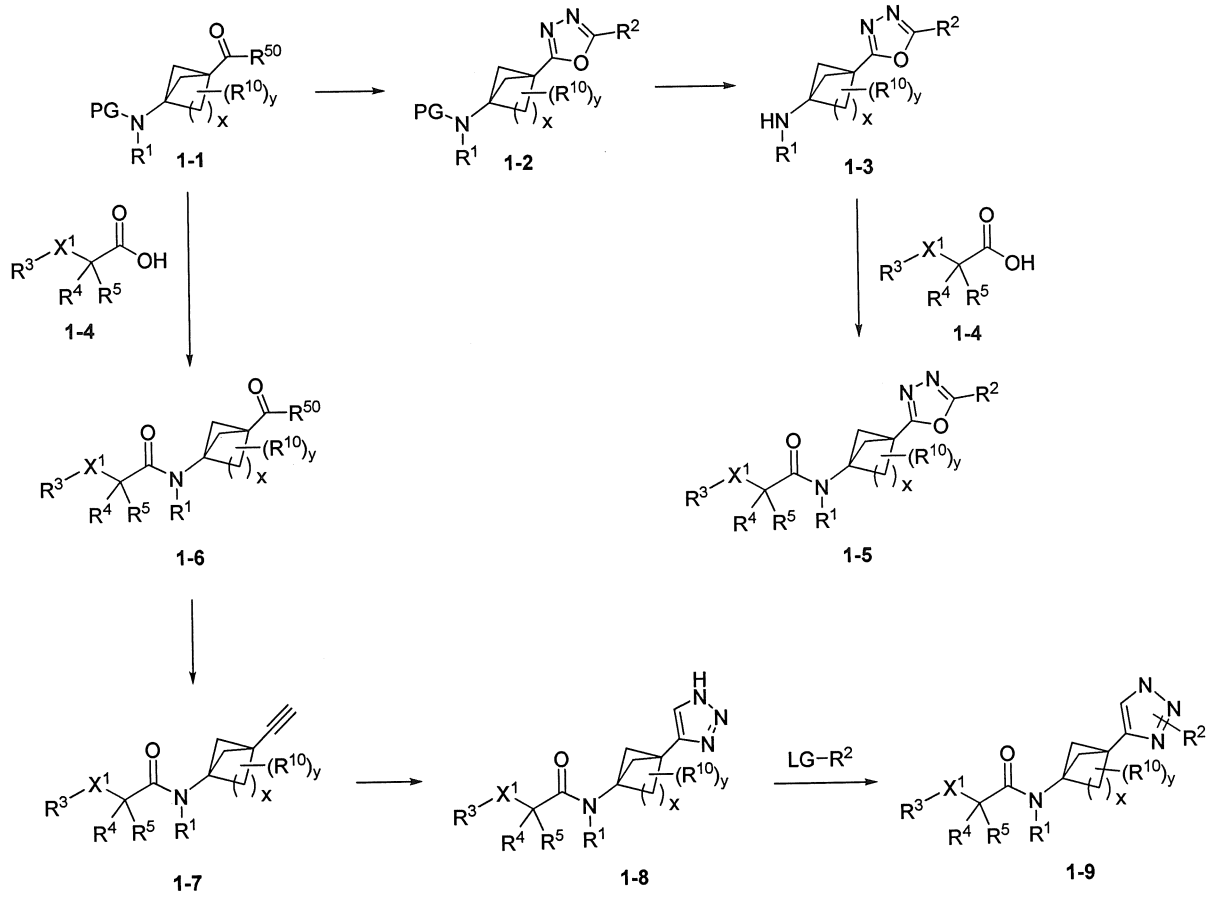
3-A

và ghép cặp hợp chất có công thức 3-A với chất phản ứng thích hợp kết hợp với axit có công thức $R^2$-$C(O)_2H$ trong điều kiện phản ứng tạo vòng (khi L là vòng) hoặc điều kiện phản ứng ghép cặp, tuỳ ý kết hợp với phản ứng khử (khi L là heteroalkylen) để tạo ra hợp chất có công thức I, trong đó $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^{10}$, x, y, z và $X^1$ là như được định nghĩa ở đây, $R^{50}$ là H, -$NHNH_2$ hoặc nhóm rời chuyển và LG là nhóm rời chuyển (ví dụ, $C_{1-6}$ alkoxy hoặc halo). Ngoài ra, hợp chất có công thức I khi L là heteroalkylen

có thể được tạo ra bằng cách ghép cặp hợp chất có công thức 3A với hợp chất được tạo chức thích hợp có công thức $R^2$-OH (ví dụ, khi L chứa O), tuỳ ý kết hợp với bước khử.

Phản ứng sau được thể hiện trong Sơ đồ I minh họa phương pháp tổng quát mà có thể được sử dụng để tổng hợp hợp chất được bộc lộ ở đây. Trong Sơ đồ I, $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^{10}$, x, y và $X^1$ là như được định nghĩa ở đây, $R^{50}$ là H hoặc nhóm rời chuyển, PG là nhóm bảo vệ, và LG là nhóm rời chuyển (ví dụ, $C_{1-6}$ alkoxy hoặc halo).

Sơ đồ I




Dựa vào Sơ đồ I, hợp chất 1-2 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất 1-1, trong đó $R^{50}$ là -$NHNH_2$, phản ứng với chất phản ứng thích hợp trong điều kiện phản ứng tạo vòng với axit carboxylic được thế thích hợp, để tạo ra oxadiazol 1-2. Việc bỏ bảo vệ hợp chất 1-2 tạo ra hợp chất 1-3, sau đó là ghép cặp với hợp chất có công thức 1-4 được thế thích hợp để tạo ra hợp chất 1-5. Theo các phương án nhất định, hợp chất 1-3 được chuyển hoá thành muối (ví dụ, muối HCl) trước khi ghép cặp với hợp chất có công thức 1-4 được thế thích hợp. Hợp chất có công thức I, trong đó L là triazol, có thể được điều chế từ hợp chất 1-1, trong đó $R^{50}$ là hydro. Việc bỏ bảo vệ hợp chất 1-1 và

ghép cặp với hợp chất 1-4 trong điều kiện phản ứng tạo liên kết amit chuẩn tạo ra hợp chất 1-6. Bước ghép cặp thường sử dụng chất phản ứng thích hợp, như carbodiimit (ví dụ, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), N,N'-dixyclopentylcarbodiimit, N,N'-diisopropylcarbodiimit (DIC), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit (EDC), N-t-butyl-N-metylcarbodiimit (BMC), N-t-butyl-N-etylcarbodiimit (BEC), 1,3-bis(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-ylmetyl)carbodiimit (BDDC), v.v.), anhydrit (ví dụ, anhydrit đối xứng, dạng hỗn hợp, hoặc vòng), este hoạt hoá (ví dụ, dẫn xuất este được hoạt hoá phenyl, este được hoạt hoá p-hydroxamic, hexafloaxeton (HFA), v.v.), axylazol (axylimidazol sử dụng CDI, axylbenzotriazol, v.v.), axyl azit, axit halogenua, muối phosphoni (HOBt, PyBOP, HOAt, v.v.), muối amini/uroni (ví dụ, muối tetrametyl amini, muối bispyrolidino amini, muối bispiperidino amini, muối imidazoli uroni, muối pyrimidini uroni, muối uroni thu được từ N,N,N'-trimetyl-N'-phenylure, chất phản ứng ghép cặp amini/uroni gốc morpholino, muối antimoniat uroni, v.v.), chất phản ứng phospho hữu cơ (ví dụ, dẫn xuất axit phosphinic và phosphoric, như propylphosphonic anhydrit), chất phản ứng lưu huỳnh hữu cơ (ví dụ, dẫn xuất axit sulfonic), chất phản ứng ghép cặp triazin (ví dụ, 2-clo-4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4 metylmorpholini clorua, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4 metylmorpholini tetrafloborat, v.v.), chất phản ứng ghép cặp pyridini (ví dụ, chất phản ứng Mukaiyama, chất phản ứng ghép cặp pyridini tetrafloborat, v.v.), và các chất tương tự (ví dụ, xem El-Faham, et al. Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557–6602; Han, et al. Tetrahedron, 2004, 60:2447-2467). Bước chuyển hoá hợp chất 1-6 thành chất trung gian axetylen 1-7 cho phép tạo ra triazol bằng cách sử dụng điều kiện phản ứng hoá học click chuẩn. Triazol 1-8 có thể được tạo chức với gốc $R^2$ trong điều kiện phản ứng ghép cặp tiêu chuẩn để tạo ra hợp chất 1-9.

Các nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng thích hợp (tức là diamin, este và axit) có thể được mua hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các ví dụ sau được bao gồm để minh họa các phương án cụ thể theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần hiểu rằng các kỹ thuật được bộc lộ trong đi kèm đại diện cho các kỹ thuật để hoạt động tốt trong thực tiễn của sáng chế, và bởi vậy có thể được coi là cấu thành cơ chế cụ thể để thực hiện sáng chế.

Tuy nhiên, khi xem xét sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần hiểu rằng có thể thực hiện nhiều thay đổi theo các phương án cụ thể được bộc lộ và vẫn thu được kết quả giống hoặc tương tự mà không vượt ra khỏi ý tưởng và phạm vi của sáng chế.

Phương pháp thử nghiệm tổng quát

Tất cả các dung môi được sử dụng đều có bán trên thị trường và được sử dụng mà không tinh chế thêm. Các phản ứng thường diễn ra bằng cách sử dụng dung môi khan trong môi trường khí nitơ trơ.

Phổ NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) $^{1}H$ được thực hiện bằng cách sử dụng Bruker Avance III được trang bị đầu dò BBFO 300 MHz vận hành ở 300 MHz hoặc một trong các thiết bị sau: thiết bị Bruker Avance 400 được trang bị đầu dò DUAL 400 MHz S1, thiết bị Bruker Avance 400 được trang bị đầu dò 6 S1 400 MHz 5mm $^{1}H$-$^{13}C$ ID, thiết bị Bruker Avance III 400 có bệ nano được trang bị đầu dò Broadband BBFO 5mm direct, phổ kế Bruker Mercury Plus 400 NMR được trang bị đầu dò Bruker 400 BBO, tất cả đều vận hành ở 400 MHz. Tất cả dung môi dược đơteri hoá thường chứa tetrametylsilan với lượng nằm trong khoảng từ 0,03% đến 0,05% thể tích/thể tích, được sử dụng làm tín hiệu đối chiếu (thiết lập ở δ 0,00 đối với cả $^{1}H$ và $^{13}C$). Trong các trường hợp nhất định, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) $^{1}H$ được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Bruker Advance 400 vận hành ở 400 MHz bằng cách sử dụng dung môi đã nêu ở khoảng nhiệt độ phòng trừ khi có quy định khác. Trong tất cả các trường hợp, dữ liệu NMR nhất quán với các cấu trúc được đề xuất. Dịch chuyển hoá học đặc trưng (δ) được đưa ra theo đơn vị phần triệu, sử dụng chữ viết tắt thông thường để ký hiệu các pic chính: ví dụ s, vạch đơn; d, vạch đôi; t, vạch ba; q, vạch bốn; dd, vạch đôi của vạch đôi; dt, vạch đôi của vạch ba; br, rộng.

Kỹ thuật sắc ký lớp mỏng: Khi kỹ thuật sắc ký lớp mỏng (TLC) được sử dụng, thuật ngữ này chỉ TLC silicagel sử dụng đĩa silicagel F254 (Merck), Rf là khoảng cách mà hợp chất đã di chuyển chia cho khoảng cách mà dung môi di chuyển trên đĩa TLC. Kỹ thuật sắc ký cột được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống sắc ký nhanh tự động trên vỏ ống silicagel hoặc trong trường hợp sắc ký pha đảo thì là trên vỏ ống C18. Theo một cách khác, kỹ thuật sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên Alugram® (Silica gel 60 F254) từ Mancherey-Nagel và tia UV thường được sử dụng để quan sát các điểm.

Các phương pháp quan sát khác cũng được sử dụng trong một số trường hợp. Trong các trường hợp này, đĩa TLC được làm hiện hình bằng iot (được tạo ra bằng cách bổ sung khoảng 1g $I_2$ vào 10g silicagel và trộn kỹ), ninhydrin (có bán trên thị trường từ Aldrich), hoặc thuốc nhuộm Magic Stain (được tạo ra bằng cách trộn kỹ 25g $(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4H_2O$, 5g $(NH_4)_2Ce(IV)(NO_3)_6$ trong 450mL nước và 50mL $H_2SO_4$ đậm đặc) để quan sát hợp chất.

Phân tích phổ khối - sắc ký lỏng và HPLC: Việc phân tích HPLC được thực hiện trên hệ thống Shimadzu 20AB HPLC với máy dò mảng điôt phát quang và cột Luna-C18(2) 2,0×50mm, 5µm ở tốc độ dòng 1,2 mL/phút với dung môi gradien Pha động A (MPA, $H_2O$+TFA 0,037% (thể tích/thể tích)): Pha động B (MPB, ACN+TFA 0,018 % (thể tích/thể tích)) (0,01 phút, MPB 10%; 4 phút, MPB 80%; 4,9 phút, MPB 80%; 4,92 phút, MPB 10%; 5,5 phút, MPB 10%). LCMS được phát hiện ở 220 và 254 nm hoặc sử dụng phương pháp dò tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như ion hoá phun điện dương (MS). HPLC bán điều chế được thực hiện trong điều kiện axit hoặc trung tính. Axit: Luna C18 100×30mm, 5µm; MPA: HCl/$H_2O$=0,04%, hoặc axit formic/$H_2O$=0,2% (thể tích/thể tích); MPB: ACN. Trung tính: Waters Xbridge 150×25, 5µm; MPA: $NH_4HCO_3$ 10mM trong $H_2O$; MPB: ACN. Gradien đối với cả hai điều kiện: MPB 10% đến MPB 80% trong vòng 12 phút ở tốc độ dòng 20 mL/phút, sau đó là MPB 100% trong 2 phút, MPB 10% trong 2 phút, máy dò UV. Phân tích SFC được thực hiện trên hệ thống Thar analytical SFC với máy dò UV/Vis và dãy cột không đối xứng bao gồm cột AD-3, AS-H, OJ-3, OD-3, AY-3 và IC-3, 4,6×100mm, 3µm ở tốc độ dòng 4 mL/phút với dung môi gradien Pha động A (MPA, $CO_2$): Pha động B (MPB, MeOH +IPAm 0,05% (thể tích/thể tích)) (0,01 phút, MPB 10%; 3 phút, MPB 40%; 3,5 phút, MPB 40%; 3,56-5 phút, MPB 10%). SFC điều chế được thực hiện trên hệ thống Thar 80 preparative SFC với máy dò UV/Vis và dãy cột điều chế không đối xứng bao gồm cột AD-H, AS-H, OJ-H, OD-H, AY-H và IC-H, 30×250mm, 5µm ở tốc độ dòng 65 mL/phút với dung môi gradien Pha động A (MPA, $CO_2$): Pha động B (MPB, MeOH + $NH_3H_2O$ 0,1 % (thể tích/thể tích)) (0,01 phút, MPB 10%; 5 phút, MPB 40%; 6 phút, MPB 40%; 6,1-10 phút, MPB 10%). Dữ liệu LC-MS cũng được thu thập bằng cách sử dụng hệ thống UPLC-MS Acquity™ được trang bị máy dò PDA và được kết hợp với phổ khối kế tứ cực đơn Waters vận hành ở chế độ ion hoá phun điện dương và âm luân phiên. Cột được sử dụng là Cortecs UPLC C18, 1,6µm, 2,1 × 50mm. Gradien tuyến tính được áp dụng, bắt đầu ở

A 95% (A: axit formic 0,1% trong nước) và kết thúc ở B 95% (B: axit formic 0,1% trong MeCN) trong 2,0 phút với tổng thời gian vận hành là 2,5 phút. Nhiệt độ cột ở 40°C với tốc độ dòng 0,8 mL/phút.

Quy trình tổng quát A, ghép cặp T3P: Bình chứa amin (1 đương lượng), và axit carboxylic (1,5 đương lượng) trong DMF hoặc EtOAc (0,1M-0,2M) được bổ sung N-metylimidazol, diisopropyletylamin, hoặc trietylamin (3,0-5,0 đương lượng), sau đó là dung dịch T3P (1,5-3,0 đương lượng, 50% trong EtOAc). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, tại thời điểm đó dung dịch NaOH 1M được bổ sung vào, sau đó là EtOAc. Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký silica nhanh hoặc phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A và được sử dụng để điều chế hợp chất được bộc lộ ở đây: tert-butyl (3-(2-(3,4-diflophenoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat và tert-butyl N-[1-[[2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetyl]amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat.

Quy trình tổng quát B, tạo thành hydrazit: Hỗn dịch chứa metyl este (1 đương lượng) trong EtOH (0,25-0,1M) được bổ sung hydrazin hydrat (3-5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng thường khiến cho sản phẩm kết tinh ra khỏi dung dịch. Chất rắn này được gom bằng cách loại bỏ phần dịch nổi bề mặt. Nếu sản phẩm không kết tinh, thì dung dịch sẽ được cô, và sản phẩm thô sẽ đủ tinh khiết để sử dụng trong các bước tiếp theo.

Quy trình tổng quát C, tạo thành oxadiazol: Dung dịch chứa hydrazit (1 đương lượng) và axit carboxylic (1,5 đương lượng) trong EtOAc hoặc MeCN (0,1M) được bổ sung $NEt_3$ (5 đương lượng), sau đó là dung dịch T3P (3 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong lọ bịt kín qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà và EtOAc. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh

chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo.

Quy trình tổng quát D, Axyl clorua: Bình chứa axit carboxylic (1 đương lượng), và DMF (0,05 đương lượng) trong DCM (0,1M-0,2M) được bổ sung oxalyl clorua (1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp.

Hoặc: Dung dịch chứa axit (1 đương lượng) trong $SOCl_2$ (0,5M) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp.

Quy trình tổng quát E, α-bromketon: Dung dịch chứa axyl clorua (1 đương lượng) trong MeCN (0,1M) và THF (0,1M) được bổ sung $TMSCHN_2$ (1,5 đương lượng) trong DCM (0,1M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung HBr chứa nước (1,1 đương lượng, dung dịch 48%), tại thời điểm đó $H_2O$ được bổ sung vào, sau đó là EtOAc. Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được sử dụng trực tiếp hoặc được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký silica nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Quy trình tổng quát F, alkyl hoá bromketon: Bình chứa amin bậc một (1 đương lượng), và α-bromketon (1 đương lượng) trong MeCN (0,1M-0,2M) được bổ sung $Na_2CO_3$ (4 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và $H_2O$ được bổ sung vào, sau đó là EtOAc. Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được sử dụng trực tiếp hoặc được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký silica nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát F và được sử dụng để điều chế hợp chất được bộc lộ ở đây: N-(3-((2-oxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-(2,4-diflophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-

(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-(4-flophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-(3-flophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-(3,4-diflophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclo butoxy)axetamit, N-(3-((2-(3-flo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-trans-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-(4-flo-2-metylphenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, 2-(3,4-diflophenoxy)-N-(3-((2-oxo-2-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit, N-(3-((2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-oxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-(3-flo-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl) amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-((2-oxo-2-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, và N-(3-((2-oxo-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl) etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)axetamit.

Quy trình tổng quát G, formyl hoá: Dung dịch chứa $Ac_2O$ (2 đương lượng) trong axit formic (0,1M) được bổ sung amin bậc hai (1 đương lượng) trong DCM (0,1M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, tại thời điểm đó $NaHCO_3$ bão hoà được bổ sung vào, sau đó là EtOAc. Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $Na_2SO_4$

khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được sử dụng trực tiếp hoặc được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký silica nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Các hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát G và được sử dụng để điều chế hợp chất được bộc lộ ở đây: N-(3-(N-(2-oxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)etyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(2,4-diflophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo [1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(4-flo phenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclo butoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(3-flophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1] pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(3,4-diflo phenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclo butoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1] pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(3-flo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1] pentan-1-yl)-2-(3-trans-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(4-flo-2-metylphenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy)axetamit, 2-(3,4-diflophenoxy)-N-(3-(N-(2-oxo-2-(3-(triflometoxy) xyclobutyl)etyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit, tert-butyl (3-((2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat, N-(3-(N-(2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(4-flo-3-metylphenyl)-2-oxoetyl) formamido) bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, N-(3-(N-(2-(3-flo-4-(triflometyl) phenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy) axetamit, N-(3-(N-(2-oxo-2-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)formamido)bixyclo[1.1.1] pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit, và N-(3-(N-(2-oxo-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)axetamit.

Quy trình tổng quát H, tạo vòng format: Dung dịch chứa amin bậc ba (1 đương

lượng) trong AcOH (0,1M) được bổ sung $CH_3COONH_4$ (5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 15 giờ, tại thời điểm đó $NaHCO_3$ bão hoà được bổ sung vào, sau đó là EtOAc. Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp p-HPLC.

Hợp chất sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát H và được sử dụng để điều chế hợp chất được bộc lộ ở đây: tert-butyl (3-(4-(4-clophenyl)-1H-imidazol-1-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat.

Hợp chất trung gian 1

Metyl 3-[[2-(4-clophenoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng muối metyl 3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat trifloaxetat (255mg, 1,0mmol), axit 2-(4-clophenoxy)axetic (224mg, 1,2mmol), N-metylimidazol (246mg, 3,0mmol), và T3P (382mg, 1,2mmol) trong DMF (2mL). LC-MS m/z: = 310,1 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 6,89 - 6,96 (m, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,66 - 3,74 (m, 3 H), 2,36 - 2,47 (m, 6 H).

Hợp chất trung gian 2

Metyl 3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng muối metyl 3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat trifloaxetat (1,06g, 4,14mmol), axit 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetic (1,02g, 4,97mmol), DIPEA (1,61g, 12,4mmol), và T3P (1,58g, 4,97mmol) trong DMF 8,3mL). $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7,33 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,76 (dd, J = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,64 - 6,71 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,44 (s, 6 H).

Hợp chất trung gian 3

2-(4-Clophenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát B sử dụng metyl 3-[[2-(4-clophenoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (270mg, 0,87mmol),

hydrazin hydrat (131mg, 2,6mmol) trong EtOH (3,5mL). LC-MS m/z: = 310,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 4

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3 bixyclo[1.1.1]pentanyl] axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát B sử dụng metyl 3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (1,46g, 4,5mmol), hydrazin hydrat (669mg, 13,3mmol) trong EtOH (18mL). LC-MS m/z: = 328,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 5

tert-butyl 3-cis-hydroxyxyclobutancarboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (70,0g, 411mmol) trong MeOH (700mL) được bổ sung $NaBH_4$ (15,6g, 411mmol) ở nhiệt độ -30°C trong $N_2$ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung đá lạnh với $NH_4Cl$ bão hoà (700mL) chậm rãi ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để rời pha nước mà được chiết bằng EtOAc (3 × 300mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (300mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc. Được phân lập ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang ưu tiên sản phẩm cis. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,23-4,04 (m, 1H), 2,79 (br s, 1H), 2,60 -2,43 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

tert-butyl 3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarboxylat

Bình phản ứng được trang bị thanh khuấy và bọc bằng lá nhôm trong bể nước được bổ sung AgOTf (134,3g, 523mmol), Selectfluor (92,6g, 261mmol), KF (40,5g, 697mmol) và tert-butyl 3-cis-hydroxyxyclobutancarboxylat (30,0g, 174mmol) trong điều kiện $N_2$. Sau đó EtOAc (1000mL), 2-flopyridin (50,7g, 523mmol) và $TMSCF_3$ (74,3g, 523mmol) được bổ sung từng giọt một cách liên tục trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn 30°C bằng cách sử dụng bể nước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua nút silic oxit và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng MTBE (800mL) và được lọc. Dịch lọc được rửa bằng $CuSO_4$ 1N (3 × 300mL) và các chất hữu cơ được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh

chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,60-4,48 (m, 1H), 2,69-2,53 (m, 3H), 2,52-2,37 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Axit 3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarboxylic

Dung dịch chứa tert-butyl 3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarboxylat (24,0g, 100,0mmol) trong DCM (250mL) được bổ sung TFA (77,0g, 675mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hoà tan trong DCM (50mL), được rửa bằng $H_2O$ (3 × 30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,39 (s, 1H), 4,74 (quin, J = 7,44 Hz, 1 H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 6

3-cis-(benzyloxy)xyclobutanol

Hỗn hợp của 3-benzyloxyxyclobutanon (100,0g, 567mmol) trong MeOH (1000mL) được bổ sung $NaBH_4$ (21,5g, 567mmol) ở nhiệt độ -30°C trong $N_2$ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung đá lạnh với $NH_4Cl$ bão hoà (600mL) chậm rãi ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để rời pha nước mà được chiết bằng EtOAc (3 × 200mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (200mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang ưu tiên sản phẩm cis. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32-7,18 (m, 5H), 4,35 (s, 2H), 3,83 (quin, J = 7,17 Hz, 1H), 3,56 (quin, J = 6,95 Hz, 1H), 2,69-2,60 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H).

tert-butyl 2-(3-cis-(benzyloxy)xyclobutoxy)axetat

Hỗn hợp của 3-cis-(benzyloxy)xyclobutanol (19,7g, 110mmol), tert-butyl 2-bromaxetat (32,3g, 165mmol), tetrabutylamoni hydro sulfat (1,9g, 5,5mmol), và nước (10mL) trong toluen (400mL) được bổ sung NaOH (66,3g, 1,6mol) trong nước (120mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung nước đá (120mL) và được chiết bằng MTBE (3 × 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan,

được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39-7,27 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H), 2,65 (dtd, J = 9,26, 6,28, 6,28, 3,31 Hz, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

tert-butyl 2-(3-cis-hydroxyxyclobutoxy)axetat

Dung dịch chứa tert-butyl 2-(3-cis-(benzyloxy)xyclobutoxy)axetat (27,0g, 92,4mmol) trong MeOH (350mL) được bổ sung Pd/C (3,0g, 10% khối lượng Pd trên cacbon) trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được loại khí trong điều kiện chân không, được thổi $H_2$ ba lần, và được khuấy trong điều kiện $H_2$ (344,7 kPa (50psi)) ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được sử dụng trực tiếp. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,94-3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,67 (quin, J = 6,89 Hz, 1H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,80 (br d, J = 6,39 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

tert-butyl 2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetat

Bình phản ứng được trang bị thanh khuấy và bọc bằng lá nhôm trong bể nước được bổ sung AgOTf (57,2g, 222mmol), Selectfluor (39,4g, 111mmol), KF (17,2g, 297mmol) và tert-butyl 2-(3-cis-hydroxyxyclobutoxy)axetat (15,0g, 74,2mmol) trong điều kiện $N_2$. Và sau đó EtOAc (600mL), 2-flopyridin (21,6g, 222mmol) và $TMSCF_3$ (31,6g, 222mmol) được bổ sung từng giọt liên tục trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn 30°C bằng cách sử dụng bể nước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua nút silic oxit và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng MTBE (800mL) và được lọc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,35-4,22 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,81-3,69 (m, 1H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Axit 2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetic

Dung dịch chứa tert-butyl 2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetat (11,5g, 42,6mmol) trong DCM (100mL) được bổ sung TFA (30,8g, 270mmol) trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ và sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hoà tan trong DCM (30mL), được rửa bằng $H_2O$ (3 × 30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,26-4,19

(m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 7

N-metoxy-N-metyl-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Dung dịch chứa axit 2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetic (1,6g, 7,7mmol) trong EtOAc (50mL) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (4,47mL, 25,7mmol) sau đó là T3P (2,4g, 7,7mmol, 50% trong EtOAc). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy 10 phút và N,O-dimetylhydoxylamin hydroclorua (500mg, 5,13mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $NH_4Cl$ bão hoà và được chiết bằng EtOAc (3 x 25mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô đủ tinh khiết và được sử dụng trực tiếp. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 4,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,83 (td, J = 7,0, 1,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,83 (dtd, J = 9,8, 6,6, 3,2 Hz, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H).

2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetaldehyt

Dung dịch đã làm lạnh chứa N-metoxy-N-metyl-2-[3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy]axetamit (100mg, 0,39mmol) trong THF (3,9mL) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung diisobutylnhôm hydrua (0,78mL, 0,78mmol, 1M trong hexan). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung EtOAc khan (1,0mL) và $NH_4Cl$ bão hoà (3mL) và sau đó được loại bỏ khỏi bể làm mát và được cho khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng $Et_2O$ (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Aldehyt thô được sử dụng ngay lập tức và không tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 8

1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1] pentan-3-amin

tert-butyl (3-(hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (1,0 đương lượng) trong 2-propanol (1,0M) được bổ sung $NH_2NH_2•H_2O$ (3,0 đương lượng) trong một phần ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 85°C

trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 25°C và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng 2-propanol và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z: 242,1 $[M+H]^+$.

tert-butyl (3-(2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutan-1-carbonyl)hydrazin-1-carbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat

Huyền phù của axit 3-cis-(triflometoxy)xyclobutan-1-carboxylic (1,1 đương lượng; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) trong N,N-dimetylformamit khan (DMF) (1,1 M) được bổ sung TEA (4,0 đương lượng) và T3P (2,0 đương lượng, 50% trong EtOAc) nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát xuống nhiệt độ 0°C và tert-butyl (3-(hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat (275g, 1,14 mol, 1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng theo từng phần ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 25°C. Phản ứng được dập bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà. Hỗn hợp này được khuấy thêm ở nhiệt độ 40°C trong 10 phút và được lọc ngay lập tức. Bánh lọc được rửa bằng nước và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 45°C. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp. LC-MS: m/z: 408,1 $[M+H]^+$.

tert-butyl (3-(5-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo [1.1.1]pentan-1-yl)carbamat

Huyền phù chứa tert-butyl (3-(2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutan-1-carbonyl) hydrazin-1-carbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat (1,0 đương lượng) trong MeCN (0,25M) được bổ sung $K_2CO_3$ (dạng bột, 325 mắt lưới, 5,0 đương lượng) [lưu ý: $Cs_2CO_3$ có thể được sử dụng thay cho bột $K_2CO_3$], sàng phân tử 4Å (1:1 khối lượng/khối lượng), và p-toluensulfonyl clorua (TsCl) (2,5 đương lượng) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 25°C và hỗn hợp này được lọc. Phần lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hoà tan trong MeCN (0,6M) ở nhiệt độ 70°C và nước (0,4M) được bổ sung vào dung dịch này trong một lần. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 20°C và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước và được hoà tan trong diclometan. Dung dịch được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được hoà tan trong diclometan (1M) ở nhiệt độ

20°C, và hexan (0,3M) được bổ sung vào dung dịch trong một phần. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng hexan và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z: 390,1 $[M+H]^+$.

Muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl] bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin

tert-butyl (3-(5-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo [1.1.1]pentan-1-yl)carbamat (1,0 đương lượng) được bổ sung vào HCl (20 đương lượng, 4M trong EtOAc) trong một phần ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra tỷ lệ hỗn hợp đồng phân không đối quang của 1-[5-[ 3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin, ưu tiên 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin, nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1. Phần cặn thô được sử dụng trực tiếp. LC-MS: m/z: 290,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 9

N-(3-etynylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy) axetamit

N-(3-formylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis(triflometoxy)xyclobutoxy) axetamit

Dung dịch chứa N-(3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (430mg, 1,39mmol) trong DCM (5,0mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung DMP (649mg, 1,53mmol) từng phần. Hỗn hợp này được làm ấm đến 15°C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,66 (s, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,30-2,20 (m, 2H).

N-(3-etynylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy) axetamit

Dung dịch chứa N-(3-formylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)

xyclobutoxy)axetamit (240mg, 0,78mmol) trong MeOH (5,0mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung $K_2CO_3$ (324mg, 2,34mmol) và dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (210mg, 1,09mmol), và hỗn hợp này được làm ấm đến 15°C và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (10mL) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ MeOH. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL), các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,80 (br s, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 1H).

Ví dụ 1

2-(4-Clophenoxy)-N-[3-(5-tetrahydrofuran-3-yl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-bixyclo [1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clophenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (20mg, 0,06mmol), axit tetrahydro-3-furoic (11mg, 0,1mmol), $NEt_3$ (33mg, 0,32mmol), và T3P (62mg, 0,19mmol) trong EtOAc (0,5mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,26-7,22 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,00-3,57 (m, 4H), 2,59-2,47 (m, 6H), 2,36-2,29 (m, 2H). LC-MS: m/z: 390,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 2

2-(4-Clophenoxy)-N-[3-(5-tetrahydrofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-bixyclo [1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clophenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (20mg, 0,06mmol), axit tetrahydro-2-furoic (11mg, 0,1mmol), $NEt_3$ (33mg, 0,32mmol), và T3P (62mg, 0,19mmol) trong EtOAc (0,5mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,27-7,23 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,00-3,89 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,16-1,95 (m, 2H). LC-MS: m/z: 390,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 3

2-(4-clophenoxy)-N-[3-[5-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-

yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

2-(4-clophenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (200mg, 0,65mmol), axit 3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarboxylic (131mg, 0,71mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) và trietylamin ($NEt_3$) (0,45mL, 3,23mmol) được hoà tan trong EtOAc (2,6mL) và dung dịch T3P (0,58mL, 1,94mmol, 50% trong EtOAc) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm, được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hoà (10mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu trong. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,33-7,29 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,67 (s, 6H). LC-MS m/z: = 458,20 $[M+H]^+$.

Theo cách khác, hỗn hợp của axit 2-(4-clophenoxy)axetic (50mg, 0,27mmol), axit 2-(4-clophenoxy)axetic (50mg, 0,27mmol), $NEt_3$ (123mg, 1,21mmol) và T3P (185mg, 0,29mmol, độ tinh khiết 50%) trong DCM (1mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (tỷ lệ từ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (70mg, 0,24mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Phản ứng được bổ sung $NaHCO_3$ chứa nước bão hoà (4mL). Pha nước được chiết bằng DCM (5mL, 3mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 4

2-(4-clophenoxy)-N-[3-[5-(2,2,2-trifloetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clophenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (25mg, 0,08mmol), axit 3,3,3-triflopropanoic (16mg, 0,12mmol), $NEt_3$ (41mg, 0,40mmol), và

T3P (77mg, 0,24mmol) trong EtOAc (0,8mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,33-7,29 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,77 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 6H). LC-MS m/z: = 402,11 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5

2-(4-Clophenoxy)-N-[1-[5-(xyclobutoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clophenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (25mg, 0,08mmol), axit 2-(xyclobutoxy)axetic (16mg, 0,12mmol), $NEt_3$ (41mg, 0,40mmol), và T3P (77mg, 0,24mmol) trong EtOAc (0,8mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,34-7,30 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H). LC-MS m/z: = 404,21 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Axit 3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarboxylic (138mg, 0,75mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1), 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (164mg, 0,50mmol), và $NEt_3$ (0,35mL, 2,5mmol) được hoà tan trong MeCN (4,0mL) và dung dịch T3P (0,45mL, 1,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột silicagel và sau đó bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,88 (dddt, J = 9,8, 7,3, 4,8, 2,5 Hz, 2H), 2,71-2,66 (m, 8H). LC-MS m/z: = 476,27 $[M+H]^+$.

Ví dụ 7

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-(3,3-diflo-1-metyl-propyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit 4,4-diflo-2-metyl-butanoic (26mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (62mg, 0,61mmol), và T3P (117mg, 0,37mmol) trong EtOAc (1,0mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 6,03 (tdd, J = 56,3, 5,3, 4,0 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,50 (ddddd, J = 21,6, 14,6, 13,4, 8,1, 4,0 Hz, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,48 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS m/z: = 430,18 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-(1-xyclopropyletyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit 2-xyclopropylpropanoic (21mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (62mg, 0,61mmol), và T3P (117mg, 0,37mmol) trong EtOAc (1,0mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,34 (dq, J = 9,4, 7,1 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,11-1,02 (m, 1H), 0,67-0,53 (m, 2H), 0,40-0,34 (m, 1H), 0,29-0,23 (m, 1H). LC-MS m/z: = 406,27 $[M+H]^+$.

Ví dụ 9

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-[(trans)-2-metylxyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit trans-2-metylxyclopropancarboxylic (18mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (62mg, 0,61mmol), và T3P (117mg, 0,37mmol) trong EtOAc (1,0mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9,

2,8, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 1,85 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (ddd, J = 8,6, 6,1, 4,9 Hz, 1H). LC-MS m/z: = 392,15 $[M+H]^+$.

Ví dụ 10

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-(1-floxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit 1-floxyclopropancarboxylic (19mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (62mg, 0,61mmol), và T3P (117mg, 0,37mmol) trong EtOAc (1,0mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H). LC-MS m/z: = 396,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 11

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-(xyclopropylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit 2-xyclopropylaxetic (18mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (62mg, 0,61mmol), và T3P (117mg, 0,37mmol) trong EtOAc (1,0mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,76 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,21-1,11 (m, 1H), 0,66-0,61 (m, 2H), 0,34-0,30 (m, 2H). LC-MS m/z: = 392,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 12

N-[3-[5-(4-clo-3-flo-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Bước 1: tert-butyl N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát B sử dụng metyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (241mg, 1,0mmol), hydrazin hydrat (150mg, 3,0mmol) trong EtOH (5,0mL).

Bước 2: tert-butyl N-[1-[5-(4-clo-3-flo-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng tert-butyl N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat (30mg, 0,12mmol), axit 4-clo-3-flo-benzoic (33mg, 0,19mmol), $NEt_3$ (63mg, 0,62mmol), và T3P (119mg, 0,37mmol) trong EtOAc (1,2mL).

Bước 3: 1-[5-(4-clo-3-flo-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin; axit 2,2,2-trifloaxetic

tert-butyl N-[1-[5-(4-clo-3-flo-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat (35mg, 0,09mmol) được hoà tan trong $CH_2Cl_2$ (0,9mL) ở nhiệt độ phòng và axit trifloaxetic (105mg, 0,92mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và được cô đặc. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp.

Bước 4: N-[3-[5-(4-clo-3-flo-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng muối metyl 3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat trifloaxetat (35mg, 0,09mmol), axit 2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetic (23mg, 0,11mmol), $NEt_3$ (27mg, 0,27mmol), và T3P (34mg, 0,27mmol) trong EtOAc (0,9mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,86-7,80 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,36 (quintet, J = 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (quintet, J = 6,8 Hz, 1H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,34-2,26 (m, 2H). LC-MS m/z: = 476,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 13

tert-Butyl 3-[5-[3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]azetidin-1-carboxylat

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit 1-tert-butoxycarbonylazetidin-3-carboxylic (37mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (62mg, 0,61mmol), và T3P (117mg, 0,37mmol) trong EtOAc (1,2mL). $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H),

6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,27-4,23 (m, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 1,48 (s, 9H). LC-MS m/z: = 437,2 [M+H –t-Bu]

Ví dụ 14

tert-butyl 3-[5-[3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit 1-tert-butoxycarbonylpyrolidin-3-carboxylic (39mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (62mg, 0,61mmol), và T3P (117mg, 0,37mmol) trong EtOAc (1,2mL). $_1$H-NMR (400 MHz; CDCl3): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 3H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,66 (s, 6H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LC-MS m/z: = 451,2 [M+H –t-Bu]

Ví dụ 15

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

tert-Butyl 3-[5-[3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]azetidin-1-carboxylat (34mg, 0,07mmol) được hoà tan trong $CH_2Cl_2$ (0,7mL) ở nhiệt độ môi trường sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C. Sau đó, axit trifloaxetic (118mg, 1,03mmol) được bổ sung từng giọt vào. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà và sau đó hỗn hợp phản ứng hai pha thu được được pha loãng thêm với $NaHCO_3$ bão hoà và $CH_2Cl_2$. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng $CH_2Cl_2$ (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước biến nạp tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Phần cặn thô được hoà tan trong EtOAc (0,9mL). Sau đó $H_2O$ (0,5mL) và $NaHCO_3$ (29mg, 0,34mmol) được bổ sung một cách tuần tự và hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 0°C. Sau đó 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (19mg, 0,08mmol) được bổ sung từng giọt. Sau 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và $NaHCO_3$ bão hoà. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ

gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. $^1H$ NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,37 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06-3,94 (m, 3H), 3,65 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,11 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H). LC-MS m/z: = 475,30 $[M+H]^+$.

Ví dụ 16

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

tert-Butyl 3-[5-[3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat (38mg, 0,07mmol) được hoà tan trong $CH_2Cl_2$ (0,7mL) ở nhiệt độ môi trường sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C. Sau đó, axit trifloaxetic (128mg, 1,12mmol) được bổ sung từng giọt vào. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà và sau đó hỗn hợp phản ứng hai pha thu được được pha loãng thêm với $NaHCO_3$ bão hoà và $CH_2Cl_2$. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng $CH_2Cl_2$ (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước biến nạp tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Phần cặn thô được hoà tan trong EtOAc (0,9mL). Sau đó $H_2O$ (0,5mL) và $NaHCO_3$ (32mg, 0,38mmol) được bổ sung một cách tuần tự và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (21mg, 0,08mmol) được bổ sung từng giọt vào. Sau 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và $NaHCO_3$ bão hoà. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. $^1H$ NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,65 (dq, J = 9,7, 7,2 Hz, 1H), 3,34 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,18 (dtt, J = 14,3, 9,5, 4,8 Hz, 2H), 3,07 (td, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 9,3, 7,4 Hz, 1H), 2,86 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 2,66 (s, 6H), 2,38 (dddd, J = 13,0, 9,7, 7,7, 6,8 Hz, 1H), 2,26 (dddd, J = 13,1, 8,0, 6,4, 5,3 Hz, 1H). LC-MS m/z: = 489,34 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

2-(4-Clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol) được hoà tan trong EtOAc (1,2mL) ở nhiệt độ môi trường sau đó bổ sung $NEt_3$ (62mg, 0,61mmol) và xyclopropancarbonyl clorua (19mg, 0,18mmol). Sau 30 phút, quá trình tiêu thụ nguyên liệu ban đầu kết thúc nhờ phân tích HPLC và T3P (233mg, 0,37mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong lọ bịt kín qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà và EtOAc. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. $^1H$ NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,16 (s, 4H). LC-MS m/z: = 378,24 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-(2,2-difloxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit 2,2-difloxyclopropancarboxylic (22mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (62mg, 0,61mmol), và T3P (233mg, 0,37mmol) trong EtOAc (1,2mL). $^1H$ NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,95 (ddd, J = 11,5, 10,0, 7,9 Hz, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,25 (dtd, J = 12,3, 8,1, 5,4 Hz, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H). LC-MS m/z: = 414,12 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19 và 20

2-(4-Clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(2-xyclobutyltriazol-4-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(1-xyclobutyltriazol-

4-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Bước 1: 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-formyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit (900mg, 3,02mmol) và 1-diazo-1-dimetoxyphosphoryl-propan-2-on (813mg, 4,23mmol) trong MeOH (20mL) được bổ sung $K_2CO_3$ (1,25g, 9,07mmol) ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước đá (20mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 15mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (15mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 1:0 đến 3:1) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,33 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,82 (br s, 1 H), 6,75 (dd, J = 10,29, 2,89 Hz, 1 H), 6,67 (ddd, J = 8,88, 2,85, 1,19 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 2,43 - 2,47 (m, 6 H), 2,19 (s, 1 H).

Bước 2: 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(1H-triazol-4-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit (80mg, 0,27mmol) và $CuSO_4$ (0,4mg, 0,003mmol) trong t-BuOH (3mL) và $H_2O$ (1mL) được bổ sung TMSN3 (33mg, 0,29mmol), axit benzoic (3mg, 0,027mmol) và natri ascorbat (1mg, 0,005mmol) ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 32 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống 20°C và được rót vào nước đá (5mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 2mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(1H-triazol-4-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS m/z: = 337,1 $[M+H]^+$.

Bước 3: 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(2-xyclobutyltriazol-4-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(1-xyclobutyltriazol-4-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(1H-triazol-4-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (71mg, 211µmol) và bromxyclobutan (43mg, 316µmol, 30uL) trong DMF (1mL) được bổ sung $Cs_2CO_3$ (206mg, 633µmol) ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện

$N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước đá (3mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 1mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (3 × 1mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(2-xyclobutyltriazol-4-yl)-3-bixyclo[1.1.1] pentanyl]axetamit ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ nhất. $^1$H NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,41 (s, 1 H), 7,34 (t, J = 8,53 Hz, 1 H), 6,90 (br s, 1 H), 6,79 (dd, J = 10,29, 2,89 Hz, 1 H), 6,71 (br d, J = 9,16 Hz, 1 H), 5,06 (quin, J = 8,28 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 2,64 - 2,76 (m, 2 H), 2,45 - 2,55 (m, 8 H), 1,82 - 1,98 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 391,3 $[M+H]^+$.

2-(4-Clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(1-xyclobutyltriazol-4-yl)-3-bixyclo[1.1.1] pentanyl]axetamit ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai. $^1$H NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,42 (s, 1 H), 7,34 (t, J = 8,53 Hz, 1 H), 6,94 (br s, 1 H), 6,78 (dd, J = 10,29, 2,76 Hz, 1 H), 6,70 (br d, J = 8,91 Hz, 1 H), 5,03 (quin, J = 8,47 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 2,59 (br t, J = 8,66 Hz, 4 H), 2,53 (s, 6 H), 1,90 - 2,02 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 391,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-xyclopentyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Bước 1: 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-(hydroxymetyl)-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa metyl 3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino] bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (795mg, 2,43mmol) trong THF (30mL) được bổ sung $LiBH_4$ (159mg, 7,28mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $NH_4Cl$ bão hoà (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 15mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,33 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,77 (dd, J = 10,29, 2,89 Hz, 1 H), 6,68 (ddd, J = 8,88, 2,79, 1,13 Hz, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,74 (br d, J = 3,76 Hz, 2 H), 2,10 (s, 6 H).

Bước 2: 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-formylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydroxymetyl)-3-bixyclo[1.1.1] pentanyl]axetamit (450mg, 1,50mmol) trong $CH_2Cl_2$ khan (20mL) được bổ sung DMP (669mg, 1,58mmol) ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được dập bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà và được chiết bằng $CH_2Cl_2$ (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 9,68 (s, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 6,87 (br s, 1 H), 6,75 – 6,78 (m, 1 H), 6,68 – 6,70 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 2,44 (s, 6 H).

Bước 3: (E)-2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-((hydroxyimino)metyl)bixyclo[1.1.1] pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-formyl-3-bixyclo[1.1.1] pentanyl)axetamit (500mg, 1,68mmol) trong EtOH (3mL) được bổ sung $NH_2OH.HCl$ (210mg, 3,02mmol) và NaOAc (234mg, 2,86mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với $H_2O$ (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,50 (s, 1 H), 7,34 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,85 (br s, 1 H), 6,73 - 6,79 (m, 1 H), 6,64 - 6,71 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 2,50 (s, 1 H) 2,34 (s, 4 H). LC-MS m/z: = 313,3 $[M+H]^+$.

Bước 4: (Z)-3-(2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamido)-N-hydroxybixyclo[1.1.1] pentan-1-carbimidoyl clorua

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[(E)-hydroxyiminometyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (50mg, 0,16mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung NCS (23mg, 0,18mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-xyclopentyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa (Z)-3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-N-hydroxy-bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboximidoyl clorua (56mg, 0,16mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung từng giọt vinylxyclopentan (19mg, 0,19mmol) và $NEt_3$ (23mg, 0,22mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $H_2O$ (0,2mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,33 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,88 (br s, 1 H), 6,77 (dd, J = 10,25, 2,76 Hz, 1 H), 6,69 (br d, J = 8,82 Hz, 1 H), 4,41 - 4,49 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 2,94 (dd, J = 16,87, 10,25 Hz, 1 H), 2,58 (dd, J = 16,76, 8,60 Hz, 1 H), 2,39 (s, 6 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 1,76 - 1,90 (m, 1 H), 1,54 - 1,74 (m, 5 H) 1,31 - 1,42 (m, 1 H), 1,14 - 1,29 (m, 1 H).
LC-MS m/z: = 407,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-xyclopentylisoxazol-3-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa (Z)-3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-N-hydroxy-bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboximidoyl clorua (56mg, 0,16mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung từng giọt etynylxyclopentan (18mg, 0,19mmol) và $NEt_3$ (23mg, 0,22mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung vào ống bịt kín và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 11 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $H_2O$ (0,2mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,34 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,78 (dd, J = 10,25, 2,76 Hz, 1 H), 6,66 - 6,73 (m, 1 H), 5,83 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,12 - 3,22 (m, 1 H), 2,50 (s, 6 H), 2,08 (br d, J = 8,60 Hz, 2 H), 1,64 - 1,83 (m, 6 H). LC-MS m/z: = 405,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-xyclobutyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa (E)-2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-((hydroxyimino)metyl) bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (50mg, 0,16mmol) trong 1,4-dioxan khô (5mL) được bổ sung vinylxyclobutan (131mg, 1,60mmol), t-BuOCl (35mg, 0,32mmol), NaI (48mg, 0,32mmol) và 2,6-lutidin (0,037mL, 0,32mmol) ở nhiệt độ 20°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 48 giờ. Hỗn hợp này được dập bằng $NH_4Cl$ bão hoà (5mL), và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (5mL), sau đó được làm khô qua $Na_2SO_4$ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS m/z: = 393,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-xyclobutylisoxazol-3-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-xyclobutyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (20mg, 0,05mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) được bổ sung DDQ (23,1mg, 0,1mmol), hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 12 giờ trong điều kiện $O_2$. Hỗn hợp phản ứng được làm giảm nhiệt độ, được lọc trên nút xelit và được rửa bằng EtOAc (2 × 5mL). Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,34 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,78 (dd, J = 10,29, 2,76 Hz, 1 H), 6,67 - 6,73 (m, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,61 (quin, J = 8,56 Hz, 1 H), 2,51 (s, 6 H), 2,33 - 2,43 (m, 2 H), 2,20 - 2,32 (m, 2 H), 1,91 - 2,11 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 391,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(5-xyclobutyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (45mg, 0,14mmol), axit xyclobutancarboxylic (17mg, 0,16mmol), $NEt_3$ (56mg, 0,55), và T3P (87,5mg, 0,27mmol) trong EtOAc (2mL). $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,78 (dd, J = 10,23, 2,82 Hz, 1 H), 6,69 (ddd, J = 8,88, 2,79, 1,13 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,72 (quin, J = 8,41 Hz, 1 H), 2,65 (s, 6 H), 2,38 - 2,53 (m,

4 H), 1,95 - 2,23 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 392,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 26

2-(4-Clo-3-flophenoxy)-N-(3-(3-xyclobutylisoxazol-5-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Bước 1: Xyclobutancarbaldehyt oxim

Dung dịch chứa xyclobutancarbaldehyt (500mg, 5,94mmol) trong EtOH (20mL) được bổ sung NaOAc (829mg, 10,1mmol) và $NH_2OH$•HCl (744mg, 10,7mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (40mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (40mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được xyclobutancarbaldehyt oxim mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,82 - 1,93 (m, 4 H) 1,95 - 2,03 (m, 5 H) 2,06 - 2,12 (m, 9 H) 2,13 - 2,23 (m, 5 H) 2,24 - 2,33 (m, 2 H) 2,97 - 3,20 (m, 2 H) 3,72 (q, J=7,06 Hz, 1 H) 6,82 (d, J=6,39 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=6,39 Hz, 3 H).

Bước 2: N-hydroxyxyclobutancarbimidoyl clorua

Dung dịch chứa xyclobutancarbaldehyt oxim (200mg, 2,02mmol) trong DMF (8mL) được bổ sung NCS (323mg, 2,42mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 3: 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(3-xyclobutylisoxazol-5-yl)bixyclo[1.1.1] pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa N-hydroxyxyclobutancarboximidoyl clorua (73mg, 0,54mmol) trong DMF (3,5mL) được bổ sung 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit (80mg, 0,27mmol) và $NEt_3$ (41mg, 0,41mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,83 - 2,06 (m, 2 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,23 - 2,35 (m, 2 H) 2,46 (s, 6 H) 3,51 (quin, J=8,38 Hz, 1 H) 4,34 (s, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 6,62 (dd, J=8,93, 1,65 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J=10,14, 2,87 Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,26 (t, J=8,60 Hz, 1 H). LC-MS m/z: = 391,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 27

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(4-xyclobutyloxazol-2-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của 3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit (0,1g, 0,32mmol) trong DMPU (5mL) được bổ sung 2-brom-1-xyclobutyl-etanon (113mg, 0,64mmol) ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước đá (10mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5 × 5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,78 (dd, J = 10,29, 2,89 Hz, 1 H), 6,66 - 6,72 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,41 (quin, J = 8,41 Hz, 1 H), 2,59 (s, 6 H) 2,25 - 2,36 (m, 2 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 1,83 - 2,06 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 391,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28

N-[1-[1-(4-Clophenyl)triazol-4-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(xyclobutoxy)axetamit

Bước 1: Metyl 3-[[2-(xyclobutoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat

Hỗn hợp của axit 2-(xyclobutoxy)axetic (967mg, 7,43mmol) trong $CH_2Cl_2$ (20mL) được bổ sung T3P (6,45g, 10,13mmol, 50% trong EtOAc) và $NEt_3$ (3,42g, 33,78mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Sau 1 giờ, muối HCl của metyl 3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (1,2g, 6,76mmol) được bổ sung vào dung dịch này ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh độ pH đến pH = 7-8 bằng $NaHCO_3$ bão hoà và được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,89 (s, 1 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,47 - 2,48 (m, 1 H), 2,41 (s, 6 H), 2,17 - 2,27 (m, 2 H), 1,88 - 2,01 (m, 2 H), 1,68 - 1,79 (m, 1 H), 1,46 - 1,59 (m, 1 H).

Bước 2: 2-(xyclobutoxy)-N-[1-(hydroxymetyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl] axetamit

Hỗn hợp của metyl 3-[[2-(xyclobutoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (0,7g, 2,76mmol) trong THF (20mL) được bổ sung $LiBH_4$ (120mg, 5,53mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $NH_4Cl$ bão hoà (50mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 100:1 đến 0:1) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,88 (s, 1 H), 3,90 - 4,04 (m, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 3,22 (s, 1 H), 2,18 - 2,27 (m, 2 H), 2,05 - 2,09 (m, 6 H), 1,86 - 2,01 (m, 2 H), 1,67 - 1,80 (m, 1 H), 1,42 - 1,60 (m, 2 H).

Bước 3: 2-(xyclobutoxy)-N-(1-formyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(xyclobutoxy)-N-[1-(hydroxymetyl)-3-bixyclo[1.1.1] pentanyl]axetamit (0,35g, 1,55mmol) trong $CH_2Cl_2$ (10mL) được bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (692mg, 1,63mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh độ pH đến pH = 7-8 bằng $NaHCO_3$ bão hoà. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tạo thành huyền phù đặc với MTBE, sau đó được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,68 (s, 1 H), 3,87 - 4,13 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,41 (s, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 1,97 (d, J = 7,78 Hz, 3 H), 1,66 - 1,82 (m, 2 H), 1,26 (s, 8 H), 1,20 (s, 5 H).

Bước 4: 2-(xyclobutoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(xyclobutoxy)-N-(1-formyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit (300mg, 1,34mmol) trong MeOH (6mL) được bổ sung $K_2CO_3$ (557mg, 4,03mmol) và 1-diazo-1-dimetoxyphosphoryl-propan-2-on (361mg, 1,88mmol) ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện $N_2$, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 8mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được

lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,86 (s, 1 H), 3,96 (quin, J = 7,22 Hz, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 2,41 (s, 6 H), 2,18 - 2,27 (m, 2 H), 2,16 (s, 1 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 1,73 (q, J = 10,14 Hz, 1 H), 1,44 - 1,61 (m, 1 H).

Bước 5: N-[1-[1-(4-clophenyl)triazol-4-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(xyclobutoxy)axetamit

Hỗn hợp của 2-(xyclobutoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit (50mg, 0,23mmol) và 1-azido-4-clo-benzen (53mg, 0,34mmol) trong t-BuOH (1mL) và $H_2O$ (2mL) được bổ sung natri ascorbat (0,9mg, 0,0046mmol), axit benzoic (3mg, 0,023mmol) và $CuSO_4$ (364mg, 0,0023mmol) ở nhiệt độ 20°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (5mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), làm khô qua $Na_2SO_4$, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75 (s, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 7,45 - 7,54 (m, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 3,99 (quin, J =7,18 Hz, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 2,54 (s, 6 H), 2,17 - 2,31 (m, 2 H), 1,89 - 2,06 (m, 2 H), 1,75 (q, J = 10,04 Hz, 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H). LC-MS m/z: = 373,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-(3-xyanoxyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (0,07g, 0,21mmol) và axit 3-xyanoxyclobutancarboxylic (32mg, 0,26mmol) trong EtOAc (3mL) được bổ sung T3P (272mg, 0,43mmol, 50% trong EtOAc) và $NEt_3$ (86mg, 0,85mmol) ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Sau đó $NEt_3$ (108mg, 1,07mmol) và p-TsCl (81mg, 0,43mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 20°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,35 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,79 (dd, J = 10,25, 2,76 Hz, 1 H), 6,66 - 6,73 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,80

(quin, J = 9,10 Hz, 1 H), 3,16 - 3,39 (m, 1 H), 2,82 - 2,91 (m, 4 H), 2,64 - 2,71 (m, 6 H). LC-MS m/z: = 417,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 31

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-etynylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Bước 1: 3-xyanoxyclobutyl metansulfonat

Dung dịch chứa 3-hydroxyxyclobutancarbonitril (0,2g, 2,06mmol) trong $CH_2Cl_2$ (2mL) được bổ sung MsCl (283mg, 2,47mmol) và $NEt_3$ (312mg, 3,09mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $CH_2Cl_2$ (60mL) và sau đó được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà (3 × 20mL) và nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,00 - 4,90 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,96 - 2,67 (m, 5H).

Bước 2: 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa metyl 3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino] bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (500mg, 1,53mmol) trong THF (10mL) được bổ sung $LiBH_4$ (99mg, 4,58mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $NH_4Cl$ bão hoà (60mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 2,9, 10,4 Hz, 1H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,10 (s, 6H). LC-MS m/z: = 300,1 $[M+H]^+$.

Bước 3: 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-formylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydroxymetyl)-3-bixyclo[1.1.1] pentanyl]axetamit (370mg, 1,23mmol) trong $CH_2Cl_2$ (10mL) được bổ sung DMP (549mg, 1,30mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $NaHCO_3$ bão hoà (60mL) ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng $CH_2Cl_2$ (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa

bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,68 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,77 (dd, J = 2,8, 10,2 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 1,2, 2,8, 8,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 6H).

Bước 4: 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-etynylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-formyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl) axetamit (450mg, 1,51mmol) trong MeOH (10mL) được bổ sung 1-diazo-1-dimetoxyphosphoryl-propan-2-on (406mg, 2,12mmol) và $K_2CO_3$ (626, 4,53mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,75 (dd, J = 2,9, 10,3 Hz, 1H), 6,67 (ddd, J = 1,2, 2,8, 8,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 6H), 2,19 (s, 1H). LC-MS m/z: = 294,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 32

N-(3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(4-clo-3-flophenoxy) axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl) axetamit (120mg, 0,408mmol), TMSN3 (70mg, 0,612mmol), natri ascorbat (0,2mg, 0,008mmol), $CuSO_4$ (1mg, 0,008mmol) và axit benzoic (5mg, 0,041mmol) trong t-BuOH (0,5mL) và $H_2O$ (1mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 40 giờ trong điều kiện $N_2$ trong bình áp suất. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $H_2O$ (60mL), và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7,69 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,6, 11,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,47 (s, 6H). LC-MS m/z: = 337,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-((trans)-3-xyanoxyclobutyl)-2H-1,2,3-triazol-4-

yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(1H-triazol-4-yl)-3-bixyclo[1.1.1] pentanyl]axetamit (40mg, 0,118mmol), cis-(3-xyanoxyclobutyl)metansulfonat (41mg, 0,13mmol) và $K_2CO_3$ (32mg, 0,23mmol) trong DMF (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 13 giờ trong bình áp suất. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44 (s, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 2,8, 10,2 Hz, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 5,43 - 5,29 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,50 (s, 6H). LC-MS m/z: = 416,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 34

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(1-((trans)-3-xyanoxyclobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Bước 1: 3-azidoxyclobutancarbonitril

Dung dịch chứa $PPh_3$ (405mg, 1,54mmol) và DIAD (312mg, 1,54mmol) trong THF (3mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Dung dịch chứa 3-hydroxyxyclobutancarbonitril (100mg, 1,03mmol) và DPPA (340mg, 1,24mmol) trong THF (1mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch này. Hỗn hợp này được làm ấm đến 25°C và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $H_2O$ (2mL), và sau đó được chiết bằng EtOAc (2mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2mL) để thu được dung dịch chứa 3-azidoxyclobutancarbonitril trong THF (4mL) và EtOAc (2mL).

Bước 2: 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(1-((trans)-3-xyanoxyclobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl) axetamit (40mg, 0,13mmol), natri ascorbat (1mg, 0,005mmol), $CuSO_4$ (1mg, 0,002mmol), axit benzoic (3mg, 0,03mmol) và 3-azidoxyclobutancarbonitril (49mg, 0,408mmol, dung dịch nêu trên trong THF và EtOAc) trong t-BuOH (0,5mL) và $H_2O$ (1mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 40 giờ trong ống bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $H_2O$ (30mL), và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu

cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (PE:EtOAc = 1:2) để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 2,9, 10,3 Hz, 1H), 6,70 (td, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H), 5,29 - 5,15 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,52 (s, 6H). LC-MS m/z: = 416,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 35

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(1-((cis)-3-xyanoxyclobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Bước 1: 3-iodoxyclobutancarbonitril

Hỗn hợp của (3-xyanoxyclobutyl)metansulfonat (300mg, 1,71mmol) và NaI (769mg, 5,14mmol) trong DMF (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $H_2O$ (60mL), và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 3-iodoxyclobutancarbonitril. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 3,21 - 3,03 (m, 4H), 3,00 - 2,91 (m, 3H), 2,88 - 2,80 (m, 1H).

Bước 2: 3-azidoxyclobutancarbonitril

Hỗn hợp của 3-iodoxyclobutancarbonitril (300mg, 1,45mmol) và $NaN_3$ (188mg, 2,90mmol) trong DMF (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 15 giờ trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $H_2O$ (8mL), và sau đó được chiết bằng EtOAc (2 × 4mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2 × 4mL) để thu được 3-azidoxyclobutancarbonitril ở dạng chất lỏng màu vàng trong EtOAc.

Bước 3: 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(1-((cis)-3-xyanoxyclobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl) axetamit (60mg, 0,204mmol), natri ascorbat (2mg, 0,008mmol), $CuSO_4$ (1mg, 0,004mmol), axit benzoic (5mg, 0,041mmol) và 3-azidoxyclobutancarbonitril (74mg,

0,612mmol) trong t-BuOH (0,5mL) và $H_2O$ (1mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 40 giờ trong ống vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $H_2O$ (30mL), và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tách bằng phương pháp SFC để tạo ra sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8,80 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,38 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,9, 11,0 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 1,2, 2,9, 8,9 Hz, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 4H), 2,44 (s, 6H). LC-MS m/z: = 416,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 36

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-((cis)-3-xyanoxyclobutyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(1H-triazol-4-yl)-3-bixyclo[1.1.1] pentanyl]axetamit (120mg, 0,35mmol), 3-iodoxyclobutancarbonitril (110mg, 0,53mmol) và $Cs_2CO_3$ (348mg, 1,07mmol) trong DMF (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 15 giờ trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được bổ sung $H_2O$ (30mL), và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 2,9, 10,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 5,12 - 4,97 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 2H), 3,05 - 2,91 (m, 3H), 2,51 (s, 6H). LC-MS m/z: = 416,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 37

N-(3-(5-((4-clo-3-flophenoxy)metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-xyclobutoxyaxetamit

Bước 1: tert-butyl 2-xyclobutoxyaxetat

Dung dịch chứa xyclobutanol (20g, 277mmol) trong THF (400mL) được bổ sung NaH (12,20g, 305mmol, độ tinh khiết 60%) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung tert-butyl 2-

bromaxetat (59,5g, 305mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $NH_4Cl$ bão hoà (600mL) ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng EtOAc (3 × 200mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (300mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-(xyclobutoxy)axetat.

Bước 2: axit 2-xyclobutoxyaxetic

Dung dịch chứa tert-butyl 2-(xyclobutoxy)axetat (20g, 107mmol) trong $CH_2Cl_2$ (300mL) được bổ sung TFA (48,98g, 429mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà ở nhiệt độ 0°C đến độ pH = 9 và sau đó được chiết bằng MTBE (3 × 200mL). Lớp nước được điều chỉnh độ pH đến pH = 3 bằng HCl 2M, sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 200mL), sau đó được rửa bằng nước muối (200mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 2-(xyclobutoxy)axetic. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,11 - 4,00 (m, 3H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H).

Bước 3: metyl 3-(2-xyclobutoxyaxetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat

Hỗn hợp của axit 2-(xyclobutoxy)axetic (879mg, 6,76mmol), T3P (5,37g, 8,44mmol, 50% trong EtOAc) và $NEt_3$ (2,85g, 28,2mmol) trong $CH_2Cl_2$ (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung metyl 3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat, muối HCl (1g, 5,63mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $NaHCO_3$ bão hoà (120mL), và sau đó được chiết bằng $CH_2Cl_2$ (3 × 40mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (40mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 1:0 đến 0:1) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,89 (s, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,71 - 3,68 (m, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H). LC-MS m/z: = 254,3 $[M+H]^+$.

Bước 4: 2-xyclobutoxy-N-(3-(hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl) axetamit

Hỗn hợp của metyl 3-[[2-(xyclobutoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-

carboxylat (200mg, 0,79mmol) trong EtOH (5mL) được bổ sung $NH_2NH_2.H_2O$ (403mg, 7,90mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3,99 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,25 - 2,17 (m, 2H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,71 (q, J = 10,3 Hz, 1H), 1,61 - 1,59 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H). LC-MS m/z: = 254,3 $[M+H]^+$.

Bước 5: 2-(4-clo-3-flophenoxy)axetimidamit

Hỗn hợp của $NH_4Cl$ (2,30g, 43,0mmol) trong toluen (15mL) được bổ sung $AlMe_3$ (2,5 M, 8,60mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung etyl 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetat (1,0g, 4,30mmol) trong toluen (5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng MeOH (60mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ, sau đó được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được hoà tan trong $CH_2Cl_2$:MeOH (60mL, thể tích:thể tích = 10:1), và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 4,98 (s, 2H). LC-MS m/z: = 203,1 $[M+H]^+$.

Bước 6: N-(3-(5-((4-clo-3-flophenoxy)metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-xyclobutoxyaxetamit

Hỗn hợp của 2-(xyclobutoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1] pentanyl]axetamit (50mg, 0,197mmol), 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamidin (80mg, 0,394mmol) và $K_2CO_3$ (54,56mg, 0,394mmol) trong MeOH (3mL) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,9, 10,6 Hz, 1H), 6,76 (ddd, J = 1,1, 2,8, 8,9 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,77 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 1H). LC-MS m/z: = 421,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 38

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-(xyclobutylmetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (100mg, 0,31mmol) và axit 2-xyclobutylaxetic (42mg, 0,37mmol) trong EtOAc (5mL) được bổ sung T3P (388mg, 0,62mmol, 50% trong EtOAc) và $NEt_3$ (124mg, 1,22mmol) ở nhiệt độ 20°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ, sau đó T3P (194mg, 0,61mmol, 50% trong EtOAc) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh độ pH đến pH = 7-8 bằng $NaHCO_3$ bão hoà. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 8mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,34 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,77 (dd, J = 10,23, 2,82 Hz, 1 H), 6,69 (ddd, J = 8,85, 2,82, 1,25 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 2,87 - 2,96 (m, 2 H), 2,76 (sept, J = 7,76 Hz, 1 H), 2,63 (s, 6 H), 2,09 - 2,22 (m, 2 H), 1,85 - 1,98 (m, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 406,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 39

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-(4-xyclobutylimidazol-1-yl)-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Bước 1: 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[(2-xyclobutyl-2-oxo-etyl)amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của N-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)-2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamit•HCl (300mg, 934,07µmol) và 2-brom-1-xyclobutyl-etanon (330mg, 1,87mmol) trong $CH_3CN$ (10mL) được bổ sung $Na_2CO_3$ (396mg, 3,74mmol) ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 40°C và được khuấy trong 7 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung nước (15mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 8mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel ($CH_2Cl_2$:MeOH = 100:0 đến 10:1) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 6,80 (br s, 1 H), 6,74 - 6,77 (m, 1 H), 6,67 (ddd, J = 8,93, 2,87, 1,21 Hz, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,46 (s,

2 H), 3,23 - 3,32 (m, 1 H), 2,15 - 2,32 (m, 7 H), 2,13 (s, 6 H), 1,81 - 2,10 (m, 4 H). LC-MS m/z: = 381,2 $[M+H]^+$.

Bước 2: 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-(4-xyclobutylimidazol-1-yl)-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[(2-xyclobutyl-2-oxo-etyl)amino]-3-bixyclo [1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 105,03µmol) và $NEt_3$ (15mg, 157,55µmol, 21,93uL) được cho vào ống vi sóng trong formamit (6,78g, 150,53mmol, 6,00mL) trong điều kiện $N_2$. Ống bịt kín được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (d, J = 1,54 Hz, 1 H), 7,54 - 7,57 (m, 1 H), 7,39 (t, J = 8,71 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 11,03, 2,87 Hz, 1 H), 6,84 (ddd, J = 8,99, 2,92, 1,32 Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,61 (quin, J = 8,54 Hz, 1 H), 2,71 (s, 6 H), 2,38 - 2,47 (m, 2 H), 2,08 - 2,28 (m, 3 H), 1,92 - 2,02 (m, 1 H). LC-MS m/z: = 390,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 40

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Bước 1: N-[1-(axetamidocarbamoyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo [1.1.1]pentanyl]axetamit (100mg, 0,31mmol) và axit axetic (22mg, 0,37mmol) trong EtOAc (3mL) được bổ sung T3P (388mg, 0,62mmol, 50% trong EtOAc) và $NEt_3$ (124mg, 1,22mmol) ở nhiệt độ 20°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh độ pH đến pH = 7-8 bằng $NaHCO_3$ bão hoà. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS m/z: = 370,1 $[M+H]^+$.

Bước 2: 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-bixyclo [1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của N-[1-(axetamidocarbamoyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamit (90mg, 0,24mmol) trong $CH_2Cl_2$ (3mL) được bổ sung $NEt_3$

(99mg, 0,97mmol) và p-TsCl (93mg, 0,49mmol) ở nhiệt độ 25°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh độ pH đến pH = 7-8 bằng $NaHCO_3$ bão hoà và được cô đặc. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,34 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,77 (dd, J = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,69 (dt, J = 8,93, 1,27 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 2,64 (s, 6 H), 2,54 (s, 3 H). LC-MS m/z: = 352,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 41

N-[1-[5-[(4-clo-3-flo-phenoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1] pentanyl]-2-cis-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Bước 1: axit 3-(tert-butoxycarbonylamino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic

Hỗn hợp của metyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (500mg, 2,07mmol) trong THF (10mL) và nước (2mL) được bổ sung $LiOH•H_2O$ (173mg, 4,14mmol) ở nhiệt độ 25°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung nước (10mL). Pha nước được chiết bằng MTBE (5mL). Pha hữu cơ gộp lại được điều chỉnh độ pH đến pH = 2 bằng HCl (2M) và được chiết bằng $CH_2Cl_2$:MeOH (3 × 10mL, thể tích:thể tích = 3:1) và được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7,54 (s, 1 H), 2,05 (s, 6 H), 1,34 (s, 9 H).

Bước 2: tert-butyl N-[1-[[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

Hỗn hợp của axit 3-(tert-butoxycarbonylamino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (50mg, 0,22mmol) và 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetohydrazit (48mg, 0,22mmol trong EtOAc (5mL) được bổ sung T3P (420mg, 0,66mmol, 50% trong EtOAc) và $NEt_3$ (89mg, 0,88mmol) ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được rót vào $NaHCO_3$ chứa nước (10mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều

kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn.

Bước 3: tert-butyl N-[1-[5-[(4-clo-3-flo-phenoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

Hỗn hợp của tert-butyl N-[1-[[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino] carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat (94mg, 0,22mmol) và $NEt_3$ (89mg, 0,88mmol) trong $CH_2Cl_2$ (5mL) được bổ sung p-TsCl (83mg, 0,44mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được rót vào $NaHCO_3$ chứa nước (10mL). Pha nước được chiết bằng $CH_2Cl_2$ (3 × 5mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 100: 1 đến 0: 1) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 10,36, 2,87 Hz, 1 H), 6,75 - 6,81 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 5,05 (s, 1 H), 2,53 (s, 6 H), 1,47 (s, 9 H).

Bước 5: 1-[5-[(4-clo-3-flo-phenoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1] pentan-3-amin

Hỗn hợp của tert-butyl N-[1-[5-[(4-clo-3-flo-phenoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat (64mg, 0,16mmol) trong HCl/EtOAc (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C để thu được sản phẩm mong muốn là muối HCl.

Bước 6: N-[1-[5-[(4-clo-3-flo-phenoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo [1.1.1]pentanyl]-2-cis-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Hỗn hợp của axit cis-2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetic (44mg, 0,2mmol) và 1-[5-[(4-clo-3-flo-phenoxy)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (53mg, 0,15mmol, HCl) trong DMF (5mL) được bổ sung HATU (117mg, 0,31mmol) và DIEA (132mg, 1,03mmol) ở nhiệt độ 25°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước đá (20mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (4 × 5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế ($NH_4HCO_3$) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32 (t, J = 8,66 Hz, 1 H),

6,92 (s, 1 H), 6,86 (dd, J = 10,29, 2,51 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 8,66 Hz, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,34 (t, J = 7,03 Hz, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,65 - 3,77 (m, 1 H), 2,83 (dd, J = 6,84, 3,20 Hz, 2 H), 2,65 (s, 6 H), 2,28 (d, J = 6,53 Hz, 2 H). LC-MS m/z: = 506,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 42

N-[1-[[(4-clo-3-flo-benzoyl)amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(xyclo butoxy)axetamit

Dung dịch chứa axit 4-clo-3-flo-benzoic (83mg, 0,474mmol) trong EtOAc (3mL) được bổ sung $Et_3N$ (160mg, 1,58mmol), T3P (502mg, 0,79mmol, 50% trong EtOAc) và 2-(xyclobutoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (100mg, 0,395mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS m/z: = 410,2 $[M+H]^+$.

N-[1-[5-(4-clo-3-flo-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(xyclobutoxy)axetamit

Dung dịch chứa N-[1-[[(4-clo-3-flo-benzoyl)amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(xyclobutoxy)axetamit (130mg, 0,317mmol) trong $CH_2Cl_2$ (2mL) được bổ sung $Et_3N$ (128,39mg, 1,27mmol) và TsCl (121mg, 0,634mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với $H_2O$ 10mL và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối 10mL, được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 7,55 (t, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 3,99 (quin, J = 7,25 Hz, 1 H), 3,82 (s, 2 H), 2,68 (s, 6 H), 2,19 - 2,30 (m, 2 H), 1,90 - 2,05 (m, 4 H), 1,75 (q, J = 10,29 Hz, 1 H), 1,48 - 1,62 (m, 1 H). LC-MS m/z: = 392,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 43

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-((cis)-3-(triflometyl)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (100mg, 0,31mmol) và axit cis-3-

(triflometyl)xyclobutan carboxylic (62mg, 0,37mmol) trong EtOAc (3mL) được bổ sung T3P (388mg, 0,61mmol, 50% trong EtOAc) và $NEt_3$ (123mg, 1,22mmol) trong ống bịt kín. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (3mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-((cis)-3-(triflometyl)xyclobutancarbonyl)hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-((cis)-3-(triflometyl)xyclobutan carbonyl)hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (150mg, 0,31mmol), 4-metylbenzensulfonyl clorua (120mg, 0,63mmol), $NEt_3$ (127mg, 1,26mmol) trong $CH_2Cl_2$ (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ trong môi trường khí $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $H_2O$ (10mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7,38 (t, J = 8,71 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 11,03, 2,87 Hz, 1 H), 6,83 (ddd, J = 8,93, 2,87, 1,21 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,78 (quin, J = 9,10 Hz, 1 H), 3,15 - 3,28 (m, 1 H), 2,46 - 2,70 (m, 10 H). LC-MS m/z: = 460,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-trans-[3-(triflometyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (100mg, 0,31mmol) và axit tran-3-(triflometyl)xyclobutan carboxylic (62mg, 0,37mmol) trong EtOAc (3mL) được bổ sung T3P (388mg, 0,61mmol, 50% trong EtOAc) và $NEt_3$ (124mg, 1,22mmol) ở nhiệt độ 25°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh độ pH đến pH = 7-8 bằng $NaHCO_3$ bão hoà. Pha nước được chiết bằng EtOAc (4 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-(4-clo-

3-flo-phenoxy)-N-[1-[[[3-(triflometyl)xyclobutancarbonyl]amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit.

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[[[trans-3-(triflometyl)xyclobutan carbonyl]amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (130mg, 0,27mmol) trong $CH_2Cl_2$ (5mL) được bổ sung $NEt_3$ (110mg, 1,09mmol) và p-TsCl (104mg, 0,54mmol) ở nhiệt độ 25°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh độ pH đến pH = 7-8 bằng $NaHCO_3$ bão hoà. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7,38 (t, J = 8,78 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 10,92, 2,76 Hz, 1 H), 6,77 - 6,86 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,84 (quin, J = 8,03 Hz, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 2,67 (t, J = 7,91 Hz, 4 H), 2,59 (s, 6 H). LC-MS m/z: = 460,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 45

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-(triflometoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Bước 1: 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[[[2-(triflometoxy)axetyl]amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (100mg, 305,12µmol) và axit 2-(triflometoxy)axetic (52mg, 366,15µmol) trong EtOAc (3mL) được bổ sung T3P (388mg, 610,24µmol, 362,93µL, 50% trong EtOAc) và $Et_3N$ (123mg, 1,22mmol, 169,88uL) ở nhiệt độ 25°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp này được dập bằng $NaHCO_3$ bão hoà (5mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 (br s, 2 H), 7,31 - 7,37 (m, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,77 (dd, J = 10,16, 2,76 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 9,03, 1,76 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 4,38 - 4,44 (m, 2 H), 2,45 - 2,53 (m, 6 H). LC-MS m/z: = 454,1 $[M+H]^+$.

Bước 2: 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-(triflometoxymetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[[[2-(triflometoxy)axetyl] amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (100mg, 220,37µmol) trong $CH_2Cl_2$ (5mL) được bổ sung $NEt_3$ (89mg, 882µmol) và 4-metylbenzensulfonyl clorua (84mg, 441µmol) ở nhiệt độ 25°C trong điều kiện $N_2$, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp này được dập bằng $NaHCO_3$ bão hoà. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (t, J = 8,53 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,78 (dd, J = 10,23, 2,82 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 8,85, 1,69 Hz, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 2,69 (s, 6 H). LC-MS m/z: = 436,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 46 đến 48

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở đây.

| Ví dụ | LC/MS (m/z, $[M=H]^+$) |
|---|---|
| 46 | 422,00 |
| 47 | 391,30 |
| 48 | 404,20 |

Ví dụ 49

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-(3-(triflometoxy)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

benzyl 4-(triflometoxy)butanoat

Dung dịch chứa AgOTf (2,65g, 10,30mmol) trong EtOAc (25mL) được bổ sung 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan ditetrafloborat (2,74g, 7,72mmol), KF (897mg, 15,5mmol), benzyl 4-hydroxybutanoat (1,0g, 5,15mmol) trong bình đã được bọc lá kim loại trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được bổ sung 2-flopyridin (1,00g, 10,3mmol) và trimetyl(triflometyl)silan (1,46g, 10,3mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và được cô

đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. $^1$H NMR (400 MHz , MeOD): δ 7,47-7,29 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,05 (quin, J = 6,7 Hz, 2H).

4-(triflometoxy)butanhydrazit

Dung dịch chứa benzyl 4-(triflometoxy)butanoat (200mg, 0,76mmol) trong 1,4-dioxan (8mL) được bổ sung hydrazin hydrat (0,38mL, 7,63mmol), và dung dịch này được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn được sử dụng trực tiếp. LC-MS: m/z: 187,1 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(4-(triflometoxy)butanoyl)hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa 4-(triflometoxy)butanhydrazit (120mg, 0,64mmol) trong THF (5mL) được bổ sung axit 3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (182mg, 0,58mmol), HATU (270mg, 0,71mmol) và DIEA (0,34mL, 1,93mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên trên nước đá (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế. LC-MS: m/z: 482,3 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-(3-(triflometoxy)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(4-(triflometoxy)butanoyl) hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (120mg, 0,25mmol) trong DCM (6mL) được bổ sung $NEt_3$ (0,14mL, 0,10mmol) và TsCl (95mg, 0,50mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên trên nước đá (6mL) và được chiết bằng DCM (3 × 6mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn, mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: m/z: 464,3 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (t, J = 8,60 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 10,25, 2,76 Hz, 1H), 6,70

(dt, J = 8,88, 1,41 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,11 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,39 Hz, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,23 (quin, J = 6,73 Hz, 2H).

Ví dụ 50 đến 60

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở đây.

| Ví dụ | LC/MS (m/z, $[M=H]^+$) |
|---|---|
| 50 | 486,10 |
| 51 | 458,30 |
| 52 | 484,40 |
| 53 | 506,10 |
| 55 | 450,30 |
| 56 | 458,90 |
| 57 | 407,30 |
| 58 | 427,30 |
| 59 | 409,3 |
| 60 | 423,3 |

Ví dụ 61 và 62

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[4-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[4-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

cis-3-(triflometoxy)xyclobutancarbonyl clorua

Dung dịch chứa axit 3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarboxylic (2,0g, 10,9mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) và DMF (79mg, 1,1mmol) trong DCM (30mL) được bổ sung $(COCl)_2$ (4,14g, 32,6mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarbonyl clorua ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang ưu tiên cấu hình cis, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

2-brom-1-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etanon

Dung dịch chứa 3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarbonyl clorua (2,5g, 12,3mmol) trong $CH_3CN$ (20mL) và THF (20mL) được bổ sung $TMSCHN_2$ (2M, 6,17mL) từng giọt ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ

0°C trong 20 phút, và sau đó ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. HBr (7,5g, 37,0mmol, 5,0mL, 40% trong nước) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (50mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-brom-1-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etanon ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang ưu tiên cấu hình cis, được sử dụng trực tiếp mà không tinh chế thêm. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,78 - 4,86 (m, 0,2 H), 4,57 - 4,70 (m, 1 H), 4,07 - 4,11 (m, 1 H), 3,86 - 3,94 (m, 1 H), 3,10 - 3,26 (m, 1 H), 2,59 - 2,71 (m, 2 H), 2,43 - 2,58 (m, 2 H).

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-((2-oxo-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa muối HCl của N-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)-2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamit (1,2g, 3,74mmol) và 2-brom-1-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etanon (1,95g, 7,47mmol) trong $CH_3CN$ (20mL) được bổ sung $Na_2CO_3$ (1,58g, 14,95mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với $H_2O$ (20mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-((2-oxo-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl) etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang với tỷ lệ khoảng 5:1 ưu tiên cấu hình cis). Sản phẩm được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS m/z = 465,3 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(N-(2-oxo-2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl) formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa axit formic (4,88g, 106mmol, 4mL) được bổ sung $Ac_2O$ (703mg, 6,88mmol) ở nhiệt độ 0°C và sau đó dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-((2-oxo-2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (0,8g, 1,72mmol) trong DCM (4mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng

với $H_2O$ (10mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 8-9 bằng $NaHCO_3$ bão hoà (20mL) ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(N-(2-oxo-2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang ưu tiên cấu hình cis. Nguyên liệu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS m/z = 493,3 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[4-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[4-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(N-(2-oxo-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (0,78g, 1,58mmol) trong $CH_3COOH$ (8mL) được bổ sung $CH_3COONH_4$ (476mg, 6,17mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước (50mL) ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng EtOAc (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Nano-micro Kromasil C18 100mm x 30mm, 5µm; pha động: A: TFA 0,1% trong nước, B: MeCN, gradien: B% trong A: 30%-55% trong 10 phút) để tạo ra hỗn hợp tỷ lệ 3:1 của các chất đồng phân không đối quang. Nguyên liệu này được tinh chế thêm bằng SFC. Điều kiện SFC: Chiralcel OJ 250mm x 30mm, 10µm; pha động: A: $CO_2$, B: $NH_4OH$ 0,1% trong MeOH; gradien: B% trong A: 17%-17% trong 4 phút.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[4-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit: . $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,99 (d, J = 0,88 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,71 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 0,66 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 11,03, 2,87 Hz, 1 H), 6,84 (ddd, J = 8,99, 2,81, 1,21 Hz, 1 H), 4,73 (quin, J = 7,50 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,10 (tt, J = 10,12, 7,63 Hz, 1 H), 2,71 - 2,81 (m, 2 H), 2,62 (s, 6 H), 2,30 - 2,46 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 474,1 $[M+H]^+$

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[4-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit: $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,92 (d, J=0,88

Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,71 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,95 (dd, J = 10,80, 2,87 Hz, 1 H), 6,84 (ddd, J = 8,93, 2,87, 1,21 Hz, 1 H), 4,98 (quin, J = 6,78 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 2,63 - 2,70 (m, 2 H), 2,62 (s, 6 H), 2,50 - 2,58 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 474,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 63

2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[4-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl] imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

tert-butyl (3-(2-(3-cis-(triflomextoxy)xyclobutoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa axit 2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetic (1,00g, 4,67mmol) trong DMF (10mL) được bổ sung tert-butyl N-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)carbamat (926mg, 4,67mmol), HATU (1,95g, 5,14mmol) và DIEA (2,44mL, 14,0mmol) ở nhiệt độ 20°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (50mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 50mL), pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô bằng $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,81 (br s, 1H), 4,31 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,70 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 2,90 - 2,86 (m, 1H), 2,84 - 2,80 (m, 2H), 2,35 (br s, 6H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Muối HCl của N-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy)axetamit

Dung dịch chứa tert-butyl (3-(2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy) axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat (500mg, 1,27mmol) trong EtOAc (10mL) được bổ sung EtOAc/HCl (10mL, 4M), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được sử dụng trực tiếp.

LC-MS: m/z = 295,1 $[M+H]^+$.

N-(3-((2-oxo-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-

(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Hỗn hợp của 2-brom-1-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etanon (1,04g, 3,99mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1), muối HCl của N-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (1,2g, 3,63mmol) trong $CH_3CN$ (10mL) được bổ sung $Na_2CO_3$ (1,54g, 14,51mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất mong muốn. LC-MS: m/z = 475,2 $[M+H]^+$.

N-(3-(N-(2-oxo-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Axit formic (3,2mL, 84mmol) được bổ sung từng giọt vào $Ac_2O$ (630µL, 6,75mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, N-(3-((2-oxo-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (800mg, 1,69mmol) trong DCM (2mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước (10mL) ở nhiệt độ 0°C, độ pH được điều chỉnh đến pH = 8-9, và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn. LC-MS: m/z = 503,2 $[M+H]^+$.

2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[4-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl] imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa N-(3-(N-(2-oxo-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl) formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (800mg, 1,59mmol) trong AcOH (8mL) được bổ sung amoni axetat (491mg, 6,37mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước (20mL) ở nhiệt độ 0°C, độ pH được điều chỉnh đến pH = 8-9, và được chiết bằng EtOAc (3 × 12mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp

HPLC điều chế. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,62 (quin, J = 7,6 Hz, 1H), 4,34 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,73 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 2H). LC-MS: m/z = 484,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 64 và 65

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[1-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[1-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

((3-iodoxyclobutoxy)metyl)benzen

Hỗn hợp của (3-cis-benzyloxyxyclobutyl)metansulfonat (1,0g, 3,90mmol) và NaI (1,75g, 11,7mmol) trong MeCN (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 40 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (150mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $H_2O$ (50mL) và nước muối (50mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (3-iodoxyclobutoxy)metyl)benzen được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

((3-azidoxyclobutoxy)metyl)benzen

Hỗn hợp của ((3-iodoxyclobutoxy)metyl)benzen (1,0g, 3,47mmol) và $NaN_3$ (451mg, 6,94mmol) trong DMF (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $H_2O$ (60mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $H_2O$ (2 × 20mL) để tạo ra ((3-azidoxyclobutoxy)metyl)benzen. EtOAc và dung dịch được sử dụng trực tiếp.

N-(3-(1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit (0,4g, 1,36mmol), natri ascorbat (5,0mg, 0,027mmol), $CuSO_4$ (2mg, 0,013mmol), axit benzoic (16mg, 0,136mmol) và ((3-azidoxyclobutoxy)metyl)benzen (414mg, 2,04mmol trong EtOAc) trong t-BuOH (2mL) và $H_2O$ (4mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 15 giờ trong ống bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (30mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được

lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 1:0 đến 0:1) để tạo ra N-(3-(1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamit. LC-MS: m/z: = 497,7 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(1-(3-hydroxyxyclobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa N-(3-(1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamit (0,6g, 1,21mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung $BCl_3$ (4,8mL, 4,83mmol, 1M trong DCM) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (60mL) và được chiết bằng DCM:i-PrOH (3 × 60mL, thể tích:thể tích = 3:1). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (MTBE:MeOH = 1:0 đến 3:1) để tạo ra 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(1-(3-hydroxyxyclobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit. LC-MS: m/z: = 407,2 $[M+H]^+$.

O-(3-(4-(3-(2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)xyclobutyl) S-metyl carbonodithioat

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(1-(3-hydroxyxyclobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (180mg, 0,44mmol) trong DMF (4.0mL) được bổ sung DBU (80mg, 0,53mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau 0,5 giờ, $CS_2$ (134mg, 1,77mmol) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung MeI (314mg, 2.21mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với $H_2O$ (60mL), và được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2 × 30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (PE:EtOAc = 1 : 1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: m/z: = 497,2 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[1-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]triazol-4-

yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[1-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetyl-imidazolidin-2,4-dion (103mg, 0,362mmol) trong DCM (6mL) được bổ sung pyridin; hydroflorua (683mg, 4,83mmol, 70%) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung O-(3-(4-(3-(2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)xyclobutyl) S-metyl carbonodithioat (60mg, 0,172mmol) trong DCM (2mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $H_2O$ (30mL), được chiết bằng DCM (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà (3 × 10mL) và nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (trung tính) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng pháp SFC để thu được:

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[1-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,29 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,82 - 6,64 (m, 2H), 5,20 - 5,03 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,52 (s, 6H). LCMS: m/z: = 475,3 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[1-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 2,8, 10,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 1,8, 8,9 Hz, 1H), 4,73 (quin, J = 8,3 Hz, 1H), 4,62 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 3,01 - 2,81 (m, 2H), 2,53 (s, 6H). LC-MS: m/z: = 475,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 66

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[3-cis-(diflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

metyl 3-cis-(diflometoxy)xyclobutancarboxylat

Dung dịch chứa metyl 3-cis-hydroxyxyclobutancarboxylat (400mg, 3,07mmol) trong $CH_3CN$ (5mL) được bổ sung CuI (117mg, 0,61mmol), hỗn hợp này được gia nhiệt

đến 50°C, và dung dịch chứa axit 2,2-diflo-2-flosulfonyl-axetic (657mg, 3,69mmol) trong $CH_3CN$ (5mL) được bổ sung từng giọt vào trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ, được pha loãng với $H_2O$ (10mL), và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra metyl 3-(diflometoxy)xyclobutancarboxylat, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Axit 3-cis-(diflometoxy)xyclobutancarboxylic

Dung dịch chứa metyl 3-cis-(diflometoxy)xyclobutancarboxylat (480mg, 2,66mmol) trong THF (10mL) được bổ sung $LiOH•H_2O$ (447mg, 10,66mmol) và $H_2O$ (2mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với MTBE và các lớp được tách. Pha nước được chiết bằng MTBE (3 × 5mL) và độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 3 bằng HCl (2N). Hỗn hợp đã được axit hoá được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL), pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit 3-cis-(diflometoxy)xyclobutancarboxylic, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(3-cis-(diflometoxy)xyclobutancarbonyl)hydrazin carbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-cis-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (100mg, 031mmol) trong THF (10mL) được bổ sung axit 3-(diflometoxy)xyclobutancarboxylic (61mg, 0,37mmol), HATU (139mg, 0,37mmol) và DIEA (0,16mL, 0,92mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL), pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục, được sử dụng trực tiếp. LC-MS m/z: = 476,3 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[3-cis-(diflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(3-cis-

(diflometoxy)xyclobutancarbonyl)hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (100mg, 0,21mmol) trong DCM (6mL) được bổ sung TEA (0,12mL, 0,84mmol) và p-TsCl (80mg, 0,42mmol) ở nhiệt độ 25°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (10mL) và được chiết bằng DCM (3 × 10mL), pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô bằng $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để tạo ra hợp chất mong muốn, mà được tách thêm bằng phương pháp TLC điều chế (DCM:MeOH = 10:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,97 (br s, 1 H), 6,78 (dd, J = 10,23, 2,82 Hz, 1 H), 6,70 (br d, J = 8,78 Hz, 1 H), 5,99 - 6,41 (m, 1 H), 4,70 (quin, J = 7,53 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,25 - 3,39 (m, 1 H), 2,78 - 2,88 (m, 2 H), 2,66 (s, 6 H), 2,57 - 2,63 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 458,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

O1-benzyl O3-etyl azetidin-1,3-dicarboxylat

Hỗn hợp của etyl azetidin-3-carboxylat hydroclorua (2,0g, 12,1mmol) trong THF (20mL) và $H_2O$ (20mL) được bổ sung NaOH chứa nước (4M, 3,0mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó là từng giọt CbzCl (2,06g, 12,1mmol), và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được pha loãng với EtOAc (30mL) và nước (30mL), và được chiết bằng EtOAc (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 100:1 đến 1:1) để thu được O1-benzyl O3-etyl azetidin-1,3-dicarboxylat. LC-MS m/z: = 264,1 $[M + H]^+$.

Axit 1-benzyloxycarbonylazetidin-3-carboxylic

Hỗn hợp của O1-benzyl O3-etyl azetidin-1,3-dicarboxylat (0,5g, 1,90mmol) trong THF (2,5mL) và $H_2O$ (2,5mL) được bổ sung $LiOH.H_2O$ (159mg, 3,80mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn được pha loãng với $H_2O$ (10mL) và được chiết bằng MTBE (2 × 10mL). Pha nước được điều

chỉnh độ pH đến pH = 2-3 bằng HCl 2N ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit 1-benzyloxycarbonylazetidin-3-carboxylic.

Benzyl 3-clocarbonylazetidin-1-carboxylat

Hỗn hợp của axit 1-benzyloxycarbonylazetidin-3-carboxylic (0,5g, 2,13mmol) và DMF (16mg, 0,21mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung $(COCl)_2$ (809mg, 6,38mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra benzyl 3-clocarbonylazetidin-1-carboxylat.

Benzyl 3-(2-diazoaxetyl)azetidin-1-carboxylat

Hỗn hợp của benzyl 3-clocarbonylazetidin-1-carboxylat (640mg, 2,52mmol) trong THF (5mL) và MeCN (5mL) được bổ sung $TMSCHN_2$ (2 M, 3,15mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, sau đó được pha loãng với $H_2O$ (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 100:1 đến 0:1) để tạo ra benzyl 3-(2-diazoaxetyl)azetidin-1-carboxylat. LC-MS m/z: = 260,0 $[M + H]^+$.

Benzyl 3-(2-bromaxetyl)azetidin-1-carboxylat

Hỗn hợp của benzyl 3-(2-diazoaxetyl)azetidin-1-carboxylat (450mg, 1,74mmol) trong THF (10mL) được bổ sung HBr (421mg, 2,08mmol, 40% trong $H_2O$) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (20mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra benzyl 3-(2-bromaxetyl)azetidin-1-carboxylat. LC-MS m/z: = 312,0, 314,0 $[M + H]^+$.

Benzyl 3-[2-[[3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl] amino]axetyl]azetidin-1-carboxylat

Hỗn hợp của muối HCl của N-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)-2-(4-clo-3-

flo-phenoxy)axetamit (0,9g, 2,80mmol) và benzyl 3-(2-bromaxetyl)azetidin-1-carboxylat (1,05g, 3,36mmol) trong MeCN (50mL) được bổ sung $Na_2CO_3$ (1,19g, 11,21mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 100:1 đến 0:1) để tạo ra benzyl 3-[2-[[3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]amino]axetyl]azetidin-1-carboxylat. LC-MS m/z: = 516,2, 518,2 $[M + H]^+$.

Benzyl 3-[2-[[1-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-formyl-amino]axetyl]azetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa axit formic (102mg, 2,13mmol) được bổ sung Ac2O (871mg, 8,53mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa benzyl 3-[2-[[3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]amino]axetyl]azetidin-1-carboxylat (1,1g, 2,13mmol) từng giọt trong DCM (3mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh độ pH đến pH = 7-8 bằng $NaHCO_3$ bão hoà, pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 50mL), các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra benzyl 3-[2-[[1-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-formyl-amino]axetyl]azetidin-1-carboxylat.

Benzyl 3-[1-[1-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl] imidazol-4-yl]azetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa benzyl 3-[2-[[1-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-formyl-amino]axetyl]azetidin-1-carboxylat (950mg, 1,75mmol) trong AcOH (10mL) được bổ sung amoni axetat (673mg, 8,73mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh độ pH đến pH = 7-8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa, pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 50mL), các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH = 100:1 đến 10:1) để tạo ra benzyl 3-[1-[1-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]imidazol-4-yl]azetidin-1-carboxylat. LC-MS m/z: = 525,2, 527,2 $[M + H]^+$.

N-[3-[4-(azetidin-3-yl)imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamit

Dung dịch chứa benzyl 3-[1-[1-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]imidazol-4-yl]azetidin-1-carboxylat (100mg, 0,19mmol) trong EtOH (5mL) được bổ sung $Pd(OH)_2$ (10%). Huyền phù được loại khí trong điều kiện chân không và được thổi $H_2$ ba lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện $H_2$ (206,8 kPa (30psi)) ở nhiệt độ 25°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra N-[3-[4-(azetidin-3-yl)imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamit. LCMS m/z: = 391,1, 393,2 $[M + H]^+$.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa N-[3-[4-(azetidin-3-yl)imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamit (80mg, 0,20mmol) trong THF (2mL) được bổ sung DIEA (106mg, 0,82mmol), sau đó là 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (71mg, 0,31mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ và sau đó được pha loãng với $H_2O$ (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (trung tính) để tạo ra 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl] imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit. LCMS m/z: = 473,2 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,42 (d, J = 1,13 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,75 - 6,80 (m, 2 H), 6,69 (ddd, J = 8,88, 2,79, 1,25 Hz, 1 H), 4,41 - 4,49 (m, 2 H), 3,81 - 3,89 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,40 - 3,50 (m, 2 H), 3,08 (q, J = 9,49 Hz, 2 H), 2,59 - 2,65 (m, 6 H).

Ví dụ 68 và 69

2-(4-clophenoxy)-N-[3-[4-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clophenoxy)-N-[3-[4-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

2-(4-clophenoxy)-N-(3-((2-oxo-2-(3-cis-

(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa muối HCl của N-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)-2-(4-clophenoxy)axetamit (0,6g, 1,98mmol) và 2-brom-1-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]etanon (1,03g, 3,96mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) trong $CH_3CN$ (20mL) được bổ sung $Na_2CO_3$ (839mg, 7,92mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 6 giờ và sau đó được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với EtOAc (20mL) và $H_2O$ (20mL) và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL), các phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra 2-(4-clophenoxy)-N-[1-[[2-oxo-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl]amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (tỷ lệ 3:1 của cis so với trans). LC-MS m/z: = 446,9 $[M+H]^+$.

2-(4-clophenoxy)-N-(3-(N-(2-oxo-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa axit formic (3,17g, 68,9mmol) được bổ sung $Ac_2O$ (457mg, 4,48mmol) ở nhiệt độ 0°C và dung dịch chứa 2-(4-clophenoxy)-N-[1-[[2-oxo-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl]amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (500mg, 1,12mmol) trong DCM (2,5mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (10mL). Độ pH được điều chỉnh đến pH = 8-9 bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà (20mL) ở nhiệt độ 0°C và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL), các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-(4-clophenoxy)-N-[3-[formyl-[2-oxo-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (tỷ lệ 3:1 của cis so với trans), được sử dụng mà không tinh chế thêm. LC-MS m/z: = 475,3 $[M+H]^+$.

2-(4-clophenoxy)-N-[3-[4-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clophenoxy)-N-[3-[4-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clophenoxy)-N-[3-[formyl-[2-oxo-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]etyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (360mg, 0,76mmol) trong AcOH (4mL) được bổ sung amoni format (228mg, 2,96mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ. Phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước (30mL) ở nhiệt độ 0°C và độ pH được điều chỉnh đến pH = 8-9. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (tỷ lệ 3:1 của cis so với trans). Các chất đồng phân không đối quang riêng lẻ được tách bằng phương pháp SFC để thu được:

2-(4-clophenoxy)-N-[3-[4-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit: $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,48 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 6,95 - 7,02 (m, 2 H), 4,93 - 5,01 (m, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,54 - 3,67 (m, 1 H), 2,69 - 2,77 (m, 2 H), 2,67 (s, 6 H), 2,55 - 2,63 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 456,3 $[M+H]^+$.

2-(4-clophenoxy)-N-[3-[4-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit: $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,96 (d, J = 1,13 Hz, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 6,93 - 7,02 (m, 2 H), 4,66 - 4,78 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 2,99 - 3,15 (m, 1 H), 2,68 - 2,81 (m, 2 H), 2,62 (s, 6 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 456,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 70

N-[3-[4-(4-clo-3-flo-phenyl)imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

N-(3-((2-(4-clo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Hỗn hợp của 2-brom-1-(4-clo-3-flo-phenyl)etanon (152mg, 0,60mmol) và muối HCl của N-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy ]axetamit (200mg, 0,60mmol) trong $CH_3CN$ (20mL) được bổ sung $Na_2CO_3$ (256mg, 2,42mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (5mL) ở nhiệt độ 0°C, và EtOAc (5mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước

muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn, được sử dụng trực tiếp. LC-MS m/z: = 465,1 $[M+H]^+$.

N-(3-(N-(2-(4-clo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Axit formic (0,53mL, 13,98mmol) được bổ sung từng giọt vào Ac2O (0,10mL, 1,12mmol) ở nhiệt độ 0°C sau đó dung dịch N-(3-((2-(4-clo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (130mg, 0,28mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) và EtOAc (10mL) ở nhiệt độ 0°C, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL), các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn, được sử dụng trực tiếp. LC-MS m/z: = 492,9 $[M+H]^+$.

N-[3-[4-(4-clo-3-flo-phenyl)imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Dung dịch chứa N-(3-(N-(2-(4-clo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (130mg, 0,26mmol) trong AcOH (1,0mL) được bổ sung amoni format (81mg, 1,06mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) ở nhiệt độ 0°C và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (EtOAc, 3 lần) để thu được N-[3-[4-(4-clo-3-flo-phenyl)imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,74 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 6H), 2,28 (dtd, J = 3,5, 6,9, 10,1 Hz, 2H). LC-MS m/z: = 474,3.

Ví dụ 71 và 72

2-(4-flophenoxy)-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-flophenoxy)-N-[3-[5-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa axit 2-(4-flophenoxy)axetic (60mg, 0,35mmol) trong DMF khô (1mL) được bổ sung HATU (161mg, 0,42mmol) ở nhiệt độ 25°C. Sau 15 phút, muối HCl của 3-(5-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin (115mg, 0,35mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) và DIEA (0,25mL, 1,41mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung nước đá (5mL), và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 2-(4-flophenoxy)-N-[3-[5-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit: $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,08 - 6,99 (m, 3H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 4,71 (quin, J = 7,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,33 (tt, J = 7,7, 10,2 Hz, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 2H), 2,66 (s, 6H). LC-MS: m/z = 442,2 $[M+H]^+$

2-(4-flophenoxy)-N-[3-[5-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit: $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,06 - 7,01 (m, 3H), 6,91 - 6,87 (m, 2H), 5,00 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 2,91 - 2,74 (m, 4H), 2,65 (s, 5H), 2,67 - 2,64 (m, 1H). LC-MS: m/z = 442,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 73

N-[1-[5-(5-flo-3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

tert-butyl N-[1-[5-(5-flo-3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

tert-butyl N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat (80,0mg, 0,33mmol), axit 5-flopyridin-3-carboxylic (70,2mg, 0,50mmol) và NEt3 (0,23mL,

1,66mmol) được hoà tan trong EtOAc (2,5mL) và dung dịch T3P (300µL, 0,99mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo.

Muối TFA của 1-[5-(5-flo-3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin

tert-butyl N-[1-[5-(5-flo-3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat (60,0mg, 0,17mmol) được hoà tan trong DCM (2,0mL), được làm lạnh xuống 0°C và TFA (20mg, 0,17mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng, được khuấy 4 giờ, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được sử dụng trực tiếp.

N-[1-[5-(5-flo-3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Muối của axit 1-[5-(5-flo-3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin trifloaxetic (60,0mg, 0,17mmol), axit 2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy] axetic (42,8mg, 0,20mmol), và $NEt_3$ (70µL, 0,50mmol) được hoà tan trong EtOAc (1,0mL) và dung dịch T3P (63,6mg, 0,20mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 443,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 74

2-(4-clophenoxy)-N-prop-2-ynyl-N-[1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clophenoxy)-N-[1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (4,2mg, 0,01mmol) trong THF

(0,5mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung NaH (0,2mg, 0,01mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy 10 phút và propargyl bromua (1,1mg, 0,01mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch $NH_4Cl$ (5mL) và EtOAc (5mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS, m/z = 496,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 75

3-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]propanamit

3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarbaldehyt

N-metoxy-N-metyl-3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarboxamit (2,46g, 10,83mmol) được hoà tan trong THF (100mL) và được làm lạnh xuống - 78°C. DIBAL-H (3,08g, 21,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch natri kali tartrat bão hoà (100mL) và EtOAc (100mL) và nhũ tương thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được sử dụng trực tiếp.

Etyl (E)-3-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]prop-2-enoat

NaH (534mg, 13,4mmol) được tạo thành hỗn dịch trong THF (45,0mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được bổ sung trietyl phosphonoaxetat (2,65mL, 13,4mmol) trong 20mL THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy cho đến khi dung dịch trong được tạo ra, và 3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarbaldehyt (1,87g, 11,1mmol) được bổ sung trong 20mL THF. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và TLC (20% EtOAc/hex, $KMnO_4$) cho thấy không có nguyên liệu ban đầu và thể hiện một điểm kém phân cực mới. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch $NH_4Cl$ (25mL) và EtOAc (25mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 25mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký

cột silicagel (0-->15% EtOAc/hex) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Etyl 3-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]propanoat

Etyl (E)-3-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]prop-2-enoat (63,0mg, 0,26mmol) được hoà tan trong EtOH (2,6mL) và paladi trên cacbon (6,3mg, 10% khối lượng) được bổ sung vào. Khí $H_2$ được sục qua hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. TLC (20% EtOAc/hex, $KMnO_4$) cho thấy không có nguyên liệu ban đầu và có một điểm sản phẩm mới. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được sử dụng trực tiếp.

Axit 3-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]propanoic

Etyl 3-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]propanoat (57,0mg, 0,24mmol) được hoà tan trong MeOH (1,0mL), NaOH 1M (1,0mL, 0,24mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 65°C. Hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch HCl (1M, 10mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được sử dụng trực tiếp.

3-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]propanamit

Dung dịch chứa 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (45,0mg, 0,16mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) trong EtOAc (1,0mL), được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (80µL, 0,47mmol) sau đó là dung dịch T3P (74,2mg, 0,23mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy 10 phút và axit cis-3-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]propanoic (49,5mg, 0,23mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch $NH_4Cl$ (10mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 25mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 443,58 $[M+H]^+$.

Ví dụ 76

5-clo-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-

bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit

Axit 5-clo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic:

Hỗn hợp của axit 2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (1,0g, 6,09mmol) trong DMF (10mL) được bổ sung NCS (976mg, 7,31mmol) ở nhiệt độ 25°C, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh độ pH đến pH = 5-6 bằng cách bổ sung HCl 1N, và EtOAc được bổ sung (10mL). Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit 5-clo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic.

5-clo-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxamit

Hỗn hợp của muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (120mg, 0,368mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) và axit 5-clo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic (80mg, 0,405mmol) trong DMF (5,0mL) được bổ sung HATU (154mg, 0,405mmol) và DIEA (95mg, 0,736mmol) ở nhiệt độ 25°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (20mL) và EtOAc (20mL) và các lớp được tách. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL), các pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2 × 5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS m/z: = 470,1 $[M + H]^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (s, 1 H), 7,13 (br d, J = 8,41 Hz, 1 H), 7,06 (br s, 1 H), 6,79 (br d, J = 8,41 Hz, 1 H), 5,12 (br dd, J = 10,67, 6,78 Hz, 1 H), 4,70 (quin, J = 7,50 Hz, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 1 H), 3,26 - 3,47 (m, 2 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H), 2,65 - 2,74 (m, 2 H), 2,61 (s, 6 H).

Ví dụ 77

N-[3-[1-(4-clo-3-flo-phenyl)triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Tert-butyl (3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat

Hỗn hợp của tert-butyl (3-etynylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat (1,0g, 4,82mmol), CuI (45mg, 0,241mmol) và TMSN3 (833mg, 7,24mmol) trong DMF (10mL) và MeOH (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (100mL) và EtOAc (100mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (60mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 1:0 đến 0:1) để thu được tert-butyl (3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (s, 1H), 5,15 (br s, 1H), 2,38 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).

Tert-Butyl (3-(1-(4-clo-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat

Hỗn hợp của tert-butyl (3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat (0,5g, 2,0mmol), axit (4-clo-3-flo-phenyl)boronic (696mg, 4,0mmol), $Cu(OAc)_2$ (72mg, 0,39mmol) và pyridin (316mg, 4,0mmol) trong THF (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện $O_2$ trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (60mL) và EtOAc (60mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 1:0 đến 0:1) để tạo ra tert-butyl (3-(2-(4-clo-3-flophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat và tert-butyl (3-(1-(4-clo-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat. LCMS m/z: = 379,1, 381,1 $[M+H]^+$.

3-(1-(4-clo-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin

Hỗn hợp của tert-butyl (3-(1-(4-clo-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat (200mg, 0,527mmol) trong HCl/EtOAc (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 3-(1-(4-clo-3-flophenyl)-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin, muối HCl, được sử dụng trực tiếp. LCMS m/z: = 279,1, 281,1 $[M+H]^+$.

N-[3-[1-(4-clo-3-flo-phenyl)triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Dung dịch chứa axit 2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetic (119mg, 0,558mmol) trong DMF (3mL) được bổ sung HATU (212mg, 0,558mmol) và DIEA (196mg, 1,52mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung 3-(1-(4-clo-3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin, muối HCl (160mg, 0,507mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (30mL) và EtOAc (30mL). Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế ($NH_4HCO_3$) để tạo ra N-[3-[1-(4-clo-3-flo-phenyl)triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,3, 9,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,34 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,73 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,35 - 2,21 (m, 2H). LC-MS m/z: = 475,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 78

N-[3-[2-(4-clo-3-flo-phenyl)triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Muối HCl của 3-(2-(4-clo-3-flophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin

Hỗn hợp tert-butyl (3-(2-(4-clo-3-flophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat (350mg, 0,923mmol) trong HCl/EtOAc (4M, 20mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn được sử dụng trực tiếp.

N-[3-[2-(4-clo-3-flo-phenyl)triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Dung dịch chứa axit 2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetic (74mg, 0,35mmol) trong DMF (5mL) được bổ sung HATU (132mg, 0,35mmol) và DIEA

(123mg, 0,95mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung 3-(2-(4-clo-3-flophenyl)-2H-1, 2, 3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin, muối HCl (100mg, 0,317mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (30mL) và EtOAc (30mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (trung tính) để tạo ra N-[3-[2-(4-clo-3-flo-phenyl)triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[cis-3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (dd, J = 2,4, 9,9 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,34 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,74 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,36 - 2,25 (m, 2H). LC-MS m/z: = 475,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 79

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydroxymetyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa metyl 3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (4,0g, 12,2mmol) trong THF (20mL) được bổ sung LiBH4 (2,66g, 122mmol) trong ba phần ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá, và DCM được bổ sung vào. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (3 × 100mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (3 × 50mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 10:1 đến 1:1) để thu được 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydroxymetyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit. LC-MS m/z: = 300,1, 302,1 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-formyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydroxymetyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (2,0g, 6,67mmol) và Dess-Martin (2,27mL, 7,34mmol)

trong DCM (50mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước bão hoà (50mL) và DCM. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (3 × 50mL). Các phần chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-formyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-formyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit (1,70g, 5,71mmol) trong MeOH (20mL) được bổ sung 1-diazo-1-dimetoxyphosphoryl-propan-2-on (1,54g, 7,99mmol) và K2CO3 (2,37g, 17,13mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ chứa nước bão hoà (50mL) và EtOAc (30mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)axetamit.

N-(3-(2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-etynylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (700mg, 2,38mmol), $TMSN_3$ (824mg, 7,15mmol), natri ascorbat (9,44mg, 0,05mmol), $CuSO_4$ (7,61mg, 0,05mmol) và PhCOOH (58mg, 0,48mmol) trong t-BuOH (3mL) và $H_2O$ (6mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ trong ống bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (10mL), và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $NaHCO_3$ (5mL), nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra N-(3-(2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamit. LC-MS m/z: = 337,3, 339,3 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(3-oxoxyclobutyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa N-(3-(2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(4-

clo-3-flophenoxy)axetamit (600g, 1,78mmol) trong DMF (5mL) được bổ sung $Cs_2CO_3$ (581mg, 1,78mmol) và 3-bromxyclobutanon (400mg, 2,67mmol) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Phản ứng được rót vào nước đá (20mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL), các pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(3-oxoxyclobutyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit. LC-MS m/z: = 405,1, 407,1 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(3-cis-hydroxyxyclobutyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(3-oxoxyclobutyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (500mg, 1,24mmol) trong MeOH (5mL) được bổ sung $NaBH_4$ (42mg, 1,11mmol) ở nhiệt độ -20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NH_4Cl$ (5mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (EtOAc 100%) để tạo ra 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(3-cis-hydroxyxyclobutyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit.

O-(3-cis-(4-(3-(2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)xyclobutyl) S-metyl carbonodithioat

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(cis-3-hydroxyxyclobutyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (180mg, 0,44mmol) trong DMF khô (2mL) được bổ sung DBU (81mg, 0,53mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút, CS2 (135mg, 1,77mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút nữa. Tại thời điểm này, MeI (314mg, 2,21mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên trên $NH_4Cl$ bão hoà (5mL), và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô bằng $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (PE:EtOAc = 2:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC/MS m/z: = 497,1, 499,1 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]triazol-4-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa 1,3-dibrom-5,5-dimetyl-imidazolidin-2,4-dion (86mg, 0,30mmol) trong DCM (1mL) được bổ sung pyridin•HF (0,52mL, 4,02mmol, 70%) ở nhiệt độ -78°C. Sau 30 phút O-(3-cis-(4-(3-(2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl)xyclobutyl) S-metyl carbonodithioat (50mg, 0,1mmol) được bổ sung ở dạng dung dịch trong DCM (1mL), và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên trên nước đá (4mL), và được chiết bằng DCM (3 × 4mL). Các pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (4mL), được làm khô bằng $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 2,9, 10,3 Hz, 1H), 6,71 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,74 (quin, J = 8,2 Hz, 1H), 4,58 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 4H), 2,52 - 2,48 (m, 1H), 2,50 (s, 5H). LC-MS m/z: = 475,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80, 81 và 82

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[2-trans-(triflometoxymetyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Etyl 2-trans-((triflometoxy)metyl)xyclopropancarboxylat

Dung dịch chứa AgOTf (11,23g, 43,70mmol) trong EtOAc (80mL) được bổ sung 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan; ditetrafloborat (7,74g, 21,85mmol), KF (3,39g, 58,27mmol) và etyl 2-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxylat (2,1g, 14,57mmol) ở nhiệt độ 25°C. Sau khi trộn, 2-flopyridin (4,24g, 43,70mmol) và trimetyl(triflometyl)silan (6,21g, 43,70mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 25°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 100:1 đến 5:1) để tạo ra etyl 2-(triflometoxymetyl)xyclopropan carboxylat (tỷ lệ 1:3 của cis so với trans).

Axit 2-trans-((triflometoxy)metyl)xyclopropancarboxylic

Dung dịch chứa etyl 2-trans-(triflometoxymetyl)xyclopropancarboxylat (0,86g, 4,05mmol) trong THF (10mL) và $H_2O$ (10mL) được bổ sung $LiOH.H_2O$ (510mg, 12,16mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được pha loãng với $H_2O$ (20mL) và được chiết bằng MTBE (3 × 10mL). Pha nước được điều chỉnh độ pH đến pH = 1-2 bằng cách bổ sung HCl 2N ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng DCM:MeOH (6 × 10mL, thể tích:thể tích = 10:1). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit trans-2-(triflometoxymetyl)xyclopropancarboxylic (tỷ lệ 1:5 của cis so với trans). Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,99 (dd, J = 10,80, 6,17 Hz, 1 H), 3,81 (dd, J = 10,80, 7,28 Hz, 1 H), 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 1,68 (dt, J = 8,54, 4,44 Hz, 1 H), 1,34 - 1,42 (m, 1 H), 0,98 - 1,08 (m, 1 H).

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(2-trans-((triflometoxy)metyl)xyclopropancarbonyl) hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa axit 2-trans-(triflometoxymetyl)xyclopropancarboxylic (0,2g, 1,09mmol), 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (324mg, 0,99mmol), và TEA (400mg, 3,95mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung T3P (2,51g, 3,95mmol, 50% trong EtOAc) trong ống bịt kín. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hoà (5mL) ở nhiệt độ 0°C, $H_2O$ (5mL) và EtOAc (10mL) bổ sung. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (3 × 3mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn. LC-MS m/z: = 494,2 [M+H]+

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[2-trans-(triflometoxymetyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[[[2-trans-(triflometoxymetyl) xyclopropancarbonyl]amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (300mg, 0,61mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) được bổ sung $POCl_3$ (466mg, 3,04mmol) và hỗn

hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nhiệt độ 0°C, và được điều chỉnh đến pH = 8-9 bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà (10mL). EtOAc (10mL) được bổ sung, các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Nano-micro Kromasil C18 100mm x 30mm, 5µm; pha động: A: TFA 0,1% trong nước, B: MeCN, gradien: B% trong A: 45%-65% trong 10 phút) để tạo ra 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[ 2-trans-(triflometoxymetyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (raxemic) (80). $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,38 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 10,98, 2,82 Hz, 1 H), 6,83 (ddd, J = 8,91, 2,82, 1,19 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,14 (dd, J = 10,92, 6,53 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 10,92, 7,53 Hz, 1 H), 2,57 (s, 6 H), 2,24 - 2,32 (m, 1 H), 1,92 (dq, J = 13,46, 6,68 Hz, 1 H), 1,42 (dt, J = 8,94, 5,25 Hz, 1 H), 1,28 (dt, J = 8,91, 5,71 Hz, 1 H). LC-MS m/z: = 476,1 $[M+H]^+$, 478,1 $[M+H]^+$.

Sản phẩm được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng (Chiralcel OD-H 250mm x 30mm, 5µm, 40°C; pha động: A: $CO_2$, B: $NH_4OH$ 0,1% trong EtOH, gradien: B% trong A: 30%-30%, Dòng chảy: 65 g/phút, áp suất 10 MPa (100 bar)) để tạo ra:

Chất đồng phân đối ảnh 1 (Pic 1 trong SFC) ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ nhất (81). $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,91 (s, 1 H), 7,38 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 10,92, 2,76 Hz, 1 H), 6,83 (ddd, J = 8,91, 2,82, 1,19 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,14 (dd, J = 10,92, 6,53 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 10,92, 7,53 Hz, 1 H), 2,57 (s, 6 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 1,92 (dq, J = 13,19, 6,69 Hz, 1 H), 1,42 (dt, J = 8,91, 5,27 Hz, 1 H), 1,28 (dt, J = 8,94, 5,69 Hz, 1 H). LC-MS m/z: = 476,1 $[M+H]^+$. SFC: độ đồng phân đối ảnh = 100%.

Chất đồng phân đối ảnh 2 (Pic 2 trong SFC) ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai (82). $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,38 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 10,92, 2,89 Hz, 1 H), 6,83 (ddd, J = 8,97, 2,82, 1,25 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,14 (dd, J = 10,92, 6,53 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 10,92, 7,53 Hz, 1 H), 2,57 (s, 6 H), 2,24 - 2,33 (m, 1 H), 1,86 - 2,01 (m, 1 H), 1,42 (dt, J = 8,91, 5,27 Hz, 1 H), 1,28 (dt, J = 8,94, 5,69 Hz, 1 H). LC-MS m/z: = 476,1 $[M+H]^+$. SFC: độ đồng phân đối ảnh = 100%.

Ví dụ 83

2-[(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)oxy]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Tert-butyl 2-[(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)oxy]axetat

Hỗn hợp của 6,6-diflobixyclo[3.1.0]hexan-3-ol (100mg, 0,745mmol), tert-butyl 2-bromaxetat (218,14mg, 1,12mmol), hydro sulfat:tetrabutylamoni (12mg, 0,037mmol) trong toluen (2mL) và $H_2O$ (0,1ML) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa NaOH (447mg, 11,18mmol) trong $H_2O$ (0,5mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế ($SiO_2$, PE:EtOAc = 5:1) để tạo ra tert-butyl 2-[(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0] hexanyl)oxy]axetat.

Axit 2-[(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)oxy]axetic

Hỗn hợp của tert-butyl 2-[(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)oxy]axetat (80mg, 0,322mmol) trong DCM (1mL) được bổ sung TFA (0,2mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit 2-[(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)oxy]axetic.

2-[(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)oxy]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của axit 2-[(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)oxy]axetic (49,56mg, 0,257mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HATU (98mg, 0,257mmol), sau 20 phút, DIEA (103mg, 0,795mmol) và muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (70mg, 0,214mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC

điều chế (trung tính) để tạo ra 2-[(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)oxy]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit. LC-MS m/z: = 464,4 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,98 (br s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 4,70 (quin, J = 7,53 Hz, 1 H), 4,23 (quin, J = 6,90 Hz, 1 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 3,85 (d, J = 4,02 Hz, 2 H), 3,24 - 3,40 (m, 1 H), 2,80 - 2,94 (m, 2 H), 2,65 - 2,75 (m, 2 H), 2,61 (d, J = 2,51 Hz, 6 H), 2,26 - 2,47 (m, 2 H), 1,95 - 2,06 (m, 2 H), 1,85 (br dd, J = 14,12, 5,84 Hz, 1 H).

Ví dụ 84 và 85

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[2-trans-(diflometyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[2-cis-(diflometyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Etyl 2-(diflometyl)xyclopropancarboxylat

Dung dịch chứa etyl 2-formylxyclopropancarboxylat (2,0g, 14,1mmol) trong DCM (6mL) được bổ sung vào dung dịch chứa BAST (5,29g, 23,92mmol) trong DCM (4mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hoà (30mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra etyl 2-(diflometyl)xyclopropancarboxylat (cis:trans = 1:2.).

Axit 2-(diflometyl)xyclopropancarboxylic

Dung dịch chứa etyl 2-(diflometyl)xyclopropancarboxylat (1,8g, 10,97mmol) trong THF (20mL) và $H_2O$ (20mL) được bổ sung $LiOH.H_2O$ (1,38g, 32,90mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được pha loãng với $H_2O$ (20mL) và được chiết bằng MTBE (3 × 10mL). Pha nước được điều chỉnh độ pH đến pH = 1-2 bằng cách bổ sung HCl 2N ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng DCM:MeOH (7 × 10mL, thể tích:thể tích = 10:1). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit 2-(diflometyl)xyclopropan carboxylic (sản phẩm thô, cis:trans = 1:2.).

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(2-(2-(diflometyl)xyclopropancarbonyl)hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa axit 2-(diflometyl)xyclopropancarboxylic (399mg, 2,93mmol) và 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (800mg, 2,44mmol) trong DMF (10mL) được bổ sung T3P (6,21g, 9,76mmol, 50% trong EtOAc) và TEA (988mg, 9,76mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ trong ống bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hoà (20mL) ở nhiệt độ 0°C, $H_2O$ (20mL) và EtOAc (20mL) bổ sung. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $H_2O$ (3 × 10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 20:1 đến 0:1) để tạo ra 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[[[2-(diflometyl)xyclopropancarbonyl]amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (cis:trans = 1:2). LC-MS m/z: = 446,0 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[2-trans-(diflometyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[2-cis-(diflometyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[[[2-(diflometyl)xyclopropan carbonyl]amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (300mg, 0,67mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung TEA (136mg, 1,35mmol), sau đó là TsCl (128mg, 0,67mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (cis:trans = 1:2 trong NMR), được tách bằng phương pháp SFC (pha động: A: $CO_2$, B: $NH_4OH$ 0,1% trong MeOH) để tạo ra:

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[trans-2-(diflometyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ

nhất. $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,38 (t, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 11,03, 2,87 Hz, 1 H), 6,83 (ddd, J = 8,99, 2,81, 1,21 Hz, 1 H), 5,71 - 6,05 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 2,57 (s, 6 H), 2,49 (dt, J = 8,71, 5,35 Hz, 1 H), 2,01 - 2,17 (m, 1 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 428,1 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[cis-2-(diflometyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai. $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,39 (t, J = 8,71 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 10,91, 2,76 Hz, 1 H), 6,83 (ddd, J = 8,93, 2,87, 1,21 Hz, 1 H), 5,52 - 5,87 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 2,58 (s, 6 H), 2,49 - 2,56 (m, 1 H), 1,95 - 2,09 (m, 1 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 428,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 86 và 87

2-(4-clophenoxy)-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxymetyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clophenoxy)-N-[3-[5-[3-trans-(triflometoxymetyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Metyl 3-(hydroxymetyl)xyclobutancarboxylat

Hỗn hợp của 3-(hydroxymetyl)xyclobutancarbonitril (1,0g, 9,00mmol), HCl đậm đặc (12M, 6mL) và MeOH (6mL) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh độ pH đến pH = 7 bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra metyl 3-(hydroxymetyl)xyclobutancarboxylat.

Metyl 3-((triflometoxy)metyl)xyclobutancarboxylat

Hỗn hợp của AgOTf (4,28g, 16,65mmol), 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazonia bixyclo[2.2.2]octan; ditetrafloborat (2,95g, 8,32mmol) và KF (1,29g, 22,20mmol) trong EtOAc (20mL) được bổ sung metyl 3-(hydroxymetyl)xyclobutancarboxylat (0,8g, 5,55mmol), 2-flopyridin (1,62g, 16,65mmol) và $TMSCF_3$ (2,37g, 16,65mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ, và được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 1:0 đến 10:1) để tạo ra metyl 3-(triflometoxymetyl)

xyclobutancarboxylat.

Axit 3-((triflometoxy)metyl)xyclobutancarboxylic

Dung dịch chứa cis-metyl 3-(triflometoxymetyl)xyclobutancarboxylat (330mg, 1,56mmol) trong THF (5mL) và $H_2O$ (5mL) được bổ sung $LiOH.H_2O$ (195,79mg, 4,67mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn được bổ sung $H_2O$ (60mL), sau đó được chiết bằng MTBE (3 × 20mL). Lớp nước được điều chỉnh độ pH đến pH = 1 bằng HCl (2M), sau đó được chiết bằng DCM:MeOH (3 × 20mL, thể tích:thể tích = 10:1), được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit 3-(triflometoxymetyl)xyclobutancarboxylic.

2-(4-clophenoxy)-N-(3-(hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Hỗn hợp của metyl 3-[[2-(4-clophenoxy)axetyl]amino]bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (1,0g, 3,23mmol) trong EtOH (30mL) được bổ sung hydrazin hydrat (1,65g, 32,3mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-(4-clophenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit. LC-MS m/z: = 310,1, 312,1 $[M+H]^+$.

2-(4-clophenoxy)-N-(3-(2-(3-((triflometoxy)metyl) xyclobutancarbonyl)hydrazin carbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clophenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (200mg, 0,645mmol), axit 3-(triflometoxymetyl)xyclobutan carboxylic (128mg, 0,645mmol), T3P (1,64g, 2,58mmol, 50% trong EtOAc) và TEA (261,35mg, 2,58mmol) trong EtOAc (3mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hoà (30mL) ở nhiệt độ 0°C và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2 × 20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 1:0 đến 0:1) để tạo ra 2-(4-clophenoxy)-N-[1-[[[3-(triflometoxymetyl)xyclobutancarbonyl]amino]carbamoyl]-3-

bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit. LC/MS m/z = 490,1, 492,0 $[M+H]^+$.

2-(4-clophenoxy)-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxymetyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-(4-clophenoxy)-N-[3-[5-[3-trans-(triflometoxymetyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clophenoxy)-N-[1-[[[3-(triflometoxymetyl)xyclobutan carbonyl]amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (0,2g, 0,408mmol) và $POCl_3$ (313,00mg, 2,04mmol) trong 1,4-dioxan (6mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NH_4CO_3$ bão hoà (10mL) và EtOAc (10mL), các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE: MTBE = 1:0 đến 0:1) sau đó là SFC để tạo ra:

2-(4-clophenoxy)-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxymetyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit: $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,98 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,64 (quin, J = 8,9 Hz, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,64 (s, 6H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,33 - 2,22 (m, 2H). LC-MS m/z: = 472,3 $[M+H]^+$.

2-(4-clophenoxy)-N-[3-[5-[3-trans-(triflometoxymetyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit: $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 - 7,27 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,05 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,71 (dtt, J = 1,1, 6,5, 9,3 Hz, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,66 - 2,63 (m, 6H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,42 - 2,33 (m, 2H). LC-MS m/z: = 472,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 88

[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]metyl N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

(cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl)metanol

Dung dịch chứa $LiAlH_4$ (96mg, 2,52mmol) trong THF (5mL) được bổ sung metyl 3-cis-(triflometoxy)xyclobutancarboxylat (0,5g, 2,52mmol) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với $NH_4Cl$

bão hoà (5mL) và được khuấy trong 30 phút. EtOAc được bổ sung và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL), các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl)metanol.

4-nitrophenyl ((3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)metyl)cacbonat

Hỗn hợp của (3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)metanol (300mg, 1,76mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung 4-nitrophenyl carbonocloridat (462mg, 2,29mmol) và DMAP (2,15mg, 0,02mmol) ở nhiệt độ 20°C. Sau 30 phút, DIPEA (0,31mL, 1,76mmol) được bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng nước (10mL) và được khuấy trong 30 phút sau đó được chiết bằng DCM (3 × 10mL), các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (PE:EtOAc = 5:1) để tạo ra 4-nitrophenyl ((3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)metyl)cacbonat.

[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]metyl N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

Dung dịch chứa 3-(5-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin (60mg, 0,21mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) trong DCM (3mL) được bổ sung 4-nitrophenyl ((cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl)metyl)cacbonat (70mg, 0,21mmol), $Et_3N$ (58µL, 0,41mmol) và DMAP (0,25mg, 0,002mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (5mL), và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (trung tính) để tạo ra [3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]metyl N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,01 (br s, 1H), 4,70 (quin, J = 7,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,32 (tt, J = 7,7, 10,2 Hz, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,62 (s, 6H). LC-MS m/z: = 486,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 89

N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-

bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxymetyl)xyclobutoxy]axetamit

cis-metyl 3-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetoxy)xyclobutancarboxylat

Hỗn hợp của cis-metyl 3-hydroxyxyclobutancarboxylat (10,0g, 76,84mmol) trong THF (120mL) được bổ sung NaH (3,07g, 76,84mmol, 60% trong dầu khoáng) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút, dung dịch tert-butyl 2-bromaxetat (14,99g, 76,84mmol) trong THF (50mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1,5 giờ, tại thời điểm đó $NH_4Cl$ (150mL) được bổ sung vào. EtOAc được bổ sung (50mL), các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (40mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 100:1 đến 0:1) để tạo ra cis-metyl 3-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetoxy)xyclobutancarboxylat.

tert -butyl 2-(cis-3-(hydroxymetyl)xyclobutoxy)axetat

Dung dịch chứa metyl 3-(2-tert-butoxy-2-oxo-etoxy)xyclobutancarboxylat (2,0g, 8,19mmol) trong THF (50mL) được bổ sung lithi tri-tert-butoxynhôm hydrua (1M, 20,5mL) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được làm ấm đến 84°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NH_4Cl$ bão hoà (40mL) ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 100:1 đến 0:1) để tạo ra tert-butyl 2-(cis-3-(hydroxymetyl)xyclobutoxy)axetat.

tert-butyl 2-(cis-3-((triflometoxy)metyl)xyclobutoxy)axetat

Hỗn hợp của AgOTf (2,99g, 11,65mmol), 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazonia bixyclo[2.2.2]octan; ditetrafloborat (2,06g, 5,83mmol), KF (903mg, 15,54mmol) và tert-butyl 2-[3-(hydroxymetyl)xyclobutoxy]axetat (0,84g, 3,88mmol) được tạo thành hỗn dịch trong EtOAc (40mL) trong bóng tối và, 2-flopyridin (1,13g, 11,65mmol) và TMSCF3 (1,66g, 11,65mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ sử dụng bể nước để duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn 30°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua nút silic oxit rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 20°C và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 1:0 đến 0:1) để tạo ra tert-butyl 2-(cis-3-

((triflometoxy)metyl)xyclobutoxy)axetat.

Axit 2-(cis-3-((triflometoxy)metyl)xyclobutoxy)axetic

Dung dịch chứa tert-butyl 2-[3-(triflometoxymetyl)xyclobutoxy]axetat (210mg, 0,74mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung TFA (640mg, 5,61mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit 2-(cis-3-((triflometoxy)metyl) xyclobutoxy)axetic.

N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxymetyl)xyclobutoxy]axetamit

Dung dịch chứa axit 2-(cis-3-((triflometoxy)metyl)xyclobutoxy)axetic (90mg, 0,39mmol) trong DMF (3mL) được bổ sung HATU (150mg, 0,39mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, và muối HCl của 3-(5-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin (107mg, 0,33mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) và DIEA (157mg, 1,22mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 6 giờ, tại thời điểm đó $H_2O$ (10mL) được bổ sung vào, sau đó là EtOAc (5mL). Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $H_2O$ (3 × 3mL) và nước muối (3 × 3mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để tạo ra N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxymetyl)xyclobutoxy]axetamit. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,95 (s, 1 H), 4,71 (quin, J = 7,61 Hz, 1 H), 4,13 (t, J =6,50 Hz, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 3,81 (s, 1 H), 3,32 (tt, J =10,14, 7,72 Hz, 1 H), 2,80 - 2,92 (m, 2 H), 2,64 - 2,74 (m, 2 H), 2,63 (s, 6 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 500,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 90 và 91

2-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[5-[cis-2-(triflometoxymetyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-[3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy]-N-[3-[5-[2-trans-(triflometoxymetyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-

bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Metyl 3-(2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat:

Hỗn hợp của axit 2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetic (1,59g, 7,43mmol) và HATU (2,83g, 7,43mmol) trong DMF (10mL) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C, tại thời điểm đó muối HCl của metyl 3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (1,1g, 6,19mmol) và DIPEA (2,96g, 22,91mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ và được pha loãng với $H_2O$ (50mL) và EtOAc (20mL). Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $H_2O$ (3 × 5mL), nước muối (3 × 5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (PE:EtAc = 100:1 đến 0:1) để tạo ra 3-(2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat.

N-(3-(hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Dung dịch chứa 3-(2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (500mg, 1,48mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) được bổ sung hydrazin hydrat (742,10mg, 14,82mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được pha loãng với $H_2O$ (5mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (3mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra N-(3-(hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit.

2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)-N-(3-(2-(trans-2-((triflometoxy)metyl)xyclopropancarbonyl)hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa N-(3-(hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (100mg, 0,30mmol) và axit trans-2-((triflometoxy)metyl)xyclopropancarboxylic (55mg, 0,30mmol; tỷ lệ 1:5 của cis đối với trans-) trong EtOAc (3mL) được bổ sung T3P (755mg, 1,19mmol, 50% trong EtOAc)

và TEA (120mg, 1,19mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)-N-(3-(2-(trans-2-((triflometoxy)metyl)xyclopropancarbonyl)hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp phản ứng thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS m/z: = 504,2 $[M+H]^+$.

2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[5-[2-trans-(triflometoxymetyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa 2-(cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)-N-(3-(2-(trans-2-((triflometoxy)metyl)xyclopropancarbonyl)hydrazincarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (0,14g, 0,28mmol) và DIPEA (180mg, 1,39mmol) trong $CH_3CN$ (5mL) được bổ sung TsCl (106mg, 0,56mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ bão hoà (10mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Nano-micro Kromasil C18 100mm x 30mm, 5µm; pha động: A: TFA 0,1% trong nước, B: MeCN, gradien: B% trong A: 45%-65% trong 10 phút và được tách thêm bằng phương pháp SFC (Chiralpak IC 250mm x 30mm, 5µm, 40°C; pha động: A: $CO_2$, B: $NH_4OH$ 0,1% trong i-PrOH, gradien: B% trong A: 20%-20% trong 5 phút, Dòng chảy: 65 g/phút, Áp suất 10 MPa (100 bar)):

2-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[5-[cis-2-(triflometoxymetyl)xyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ nhất từ SFC. $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 4,34 - 4,45 (m, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,72 - 3,82 (m, 2 H), 2,81 (dtd, J = 9,62, 6,49, 6,49, 3,20 Hz, 2 H), 2,55 (s, 6 H), 2,49 (td, J = 8,32, 6,06 Hz, 1 H), 2,19 - 2,30 (m, 2 H), 1,88 - 1,99 (m, 1 H), 1,49 (td, J = 8,49, 5,51 Hz, 1 H), 1,27 - 1,35 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 486,2 $[M+H]^+$.

2-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[5-[trans-2-(triflometoxymetyl)xyclopropyl] -1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai từ SFC. $^1$H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 4,42 (quin, J = 7,17 Hz, 1 H), 4,14 (dd, J = 10,91, 6,50 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 11,03, 7,50 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,76 (quin, J = 6,89 Hz, 1 H), 2,80 (dtd, J = 9,73, 6,55, 6,55, 3,20 Hz, 2 H), 2,55 (s, 6 H), 2,19 - 2,34 (m, 3 H), 1,92 (dq, J = 13,37, 6,64 Hz, 1 H), 1,42 (dt, J = 8,88, 5,26 Hz, 1 H), 1,24 - 1,33 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 486,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 92

2-(3-clophenoxy)-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Dung dịch chứa axit 2-(3-clophenoxy)axetic (69mg, 0,37mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung HATU (140mg, 0,37mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C, và sau đó muối HCl của cis-1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (100mg, 0,31mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) và DIEA (147mg, 1,14mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 16°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $H_2O$ (8mL) ở nhiệt độ 0°C và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $H_2O$ (3 × 3mL) và nước muối (3 × 3mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 458,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,25 (s, 1H), 7,05 (dt, J = 7,99, 0,96 Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 8,27, 2,54 Hz, 1H), 4,71 (quin, J = 7,61 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,33 (tt, J = 10,17, 7,80 Hz, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,66 (s, 6H).

Ví dụ 93

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[3-flo-1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

tert-butyl 3-(2-(3-(2-(4-clo-3-flophenoxy) axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl) hydrazincarbonyl)-3-floazetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (300mg, 0,92mmol), axit 1-tert-butoxycarbonyl-3-flo-azetidin-3-carboxylic (200mg, 0,92mmol), và $NEt_3$ (370mg, 3,66mmol) được tạo thành hỗn dịch trong EtOAc (10mL) và T3P (2,33g, 3,66mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 16°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $NaHCO_3$ bão hoà (30mL) và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. LC-MS: m/z = 529,1 $[M+H]^+$.

tert-butyl 3-(5-(3-(2-(4-clo-3-flophenoxy) axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-3-floazetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(2-(3-(2-(4-clo-3-flophenoxy) axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl) hydrazincarbonyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (100mg, 0,19mmol) trong MeCN (6mL) được bổ sung DIEA (122mg, 0,95mmol) và tosyl clorua (90mg, 0,472mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà (30mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. LC-MS: m/z = 511,2 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-(3-floazetidin-3-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-(2-(4-clo-3-flophenoxy)axetamido)bixyclo [1.1.1]pentan-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-floazetidin-1-carboxylat (90mg, 0,18mmol) trong DCM (2mL) được bổ sung TFA (616mg, 5,40mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. LC-MS: m/z = 411,1 $[M+H]^+$.

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[3-flo-1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của 2-(4-clo-3-flophenoxy)-N-(3-(5-(3-floazetidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit, muối TFA (140mg, 0,27mmol)

trong THF (6mL) được bổ sung 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (92mg, 0,40mmol) và DIEA (137mg, 1,07mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ (30mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 493,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 2,8, 10,2 Hz, 1H), 6,69 (td, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,19 (dd, J = 10,1, 15,6 Hz, 2H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,17 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 2,76-2,64 (m, 6H).

Ví dụ 94

N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[2-(triflometoxy)etoxy]axetamit

tert-butyl 2-(2-benzyloxyetoxy)axetat

Hỗn hợp của 2-benzyloxyetanol (10,0g, 65,7mmol), tert-butyl 2-bromaxetat (19,2g, 98,6mmol), tetrabutylamoni hydro sulfat (1,1g, 3,3mmol), và nước (5mL) trong toluen (200mL) được bổ sung NaOH (39,4g, 985,6mmol) trong nước (60mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng nước đá (90mL) và sau đó được chiết bằng MTBE (3 × 90mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

tert-butyl 2-(2-hydroxyetoxy)axetat

Dung dịch chứa tert-butyl 2-(2-benzyloxyetoxy)axetat (16,3g, 61,2mmol) trong MeOH (320mL) được bổ sung Pd/C (2g, 10% trên cacbon) trong điều kiện $N_2$. Huyền phù được loại khí trong điều kiện chân không và được thổi $H_2$ ba lần. Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện $H_2$ (344,7 kPa (50psi)) ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

tert-butyl 2-[2-(triflometoxy)etoxy]axetat

Bình phản ứng được trang bị que khuấy và được bọc bằng giấy lá thiếc trong bể nước, AgOTf (21,9g, 85,1mmol), Selectfluor (15,1g, 42,6mmol), KF (6,6g,

113,5mmol), tert-butyl 2-(2-hydroxyetoxy)axetat (5,0g, 28,4mmol), và EtOAc (150mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ 25°C trong điều kiện $N_2$. Và sau đó 2-flopyridin (8,3g, 85,1mmol) và $TMSCF_3$ (12,1g, 85,1mmol) được bổ sung từng giọt liên tục trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn 30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua nút silic oxit và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 20°C. Phần cặn được rửa bằng MTBE (100mL), và được lọc, và dịch lọc được rửa bằng $CuSO_4$ 1N (3 × 30mL), nước muối (20mL), và sau đó được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel.

Axit 2-[2-(triflometoxy)etoxy]axetic

Dung dịch chứa tert-butyl 2-[2-(triflometoxy)etoxy]axetat (4,4g, 17,9mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung TFA (10,1mL, 136,0mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[2-(triflometoxy)etoxy]axetamit

Dung dịch chứa axit 2-[2-(triflometoxy)etoxy]axetic (69,3mg, 0,37mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung HATU (140mg, 0,37mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C, và sau đó DIEA (147mg, 1,14mmol) và cis-1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin hydroclorua (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (100mg, 0,31mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 16°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $H_2O$ (10mL), và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $H_2O$ (3 × 3mL) và nước muối (3 × 3mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 460,4 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,05 (br s, 1H), 4,70 (quin, J =7,56 Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,32 (tt, J =10,15, 7,80 Hz, 1H), 2,86 (dtd, J =9,76, 7,29, 7,29, 2,89 Hz, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,61 (s, 6H).

Ví dụ 95

2-[3--trans-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

trans-[3-(2-tert-butoxy-2-oxo-etoxy)xyclobutyl]4-nitrobenzoat

Hỗn hợp của cis-tert-butyl 2-(3-hydroxyxyclobutoxy)axetat (2,0g, 9,9mmol) và axit 4-nitrobenzoic (1,8g, 10,9mmol) trong THF (40mL) được bổ sung $PPh_3$ (3,9g, 14,8mmol) ở nhiệt độ 15°C trong điều kiện $N_2$. Sau đó DIAD (10,0g, 49,4mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng nước (30mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel.

trans-tert-butyl 2-(3-hydroxyxyclobutoxy)axetat:

Dung dịch chứa trans-[3-(2-tert-butoxy-2-oxo-etoxy)xyclobutyl] 4-nitrobenzoat (1,4g, 4,0mmol) trong THF (10mL), $H_2O$ (2mL), và MeOH (20mL) được bổ sung $K_2CO_3$ (559mg, 4,0mmol) ở nhiệt độ 15°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng nước (20mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và, được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel.

trans-tert-butyl 2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetat:

Hỗn hợp của AgOTf (1,6g, 6,2mmol), Selectfluor (1,1g, 3,1mmol) và KF (483mg, 8,3mmol) trong EtOAc (30mL) được bổ sung trans-tert-butyl 2-(3-hydroxyxyclobutoxy)axetat (420mg, 2,1mmol) ở nhiệt độ 15°C trong điều kiện $N_2$ được bọc bằng lá thiếc. Sau đó 2-flopyridin (605mg, 6,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó là $TMSCF_3$ (886mg, 6,2mmol) ở nhiệt độ 15°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng silicagel và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel.

Axit trans-2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetic:

Dung dịch chứa trans-tert-butyl 2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetat (90mg,

0,33mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung TFA (1,5g, 13,5mmol) ở nhiệt độ 15°C. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 40°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

2-[3--trans-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của axit trans-2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetic (72mg, 0,34mmol) trong DMF (5mL) được bổ sung HATU (128mg, 0,338mmol) ở nhiệt độ 15°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó cis-1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin hydroclorua (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (100mg, 0,31mmol) và DIEA (159mg, 1,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng nước (30mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2 × 5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 486,4 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,00-6,82 (m, 1H), 4,96-4,84 (m, 1H), 4,71 (quin, J = 7,55 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,32 (tt, J = 10,14, 7,72 Hz, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,57-2,45 (m, 4H).

Ví dụ 96

N-[3-[2-metyl-4-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

cis-tert-butyl (3-(2-3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa axit cis-2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetic (1,0g, 4,7mmol) trong DMF (10mL) được bổ sung tert-butyl N-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)carbamat (926mg, 4,7mmol), HATU (2,0g, 5,1mmol) và DIEA (2,4mL, 14,0mmol) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (50mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký cột silicagel.

cis-N-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-(triflometoxy)xyclobutoxy) axetamit

Dung dịch chứa cis-tert-butyl N-[1-[[2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy] axetyl]amino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat (500mg, 1,3mmol) trong EtOAc (10mL) được bổ sung EtOAc/HCl (10mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. LC-MS: m/z = 295,1 $[M+H]^+$.

cis-N-(3-((2-oxo-2-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1] pentan-1-yl)-2-(3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Hỗn hợp của 2-brom-1-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)etanon (1,0g, 4,0mmol), cis-N-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit hydro clorua (1,2g, 3,6mmol) trong $CH_3CN$ (10mL) được bổ sung $Na_2CO_3$ (1,5g, 14,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. LC-MS: m/z = 475,2 $[M+H]^+$.

cis-N-(2-oxo-2-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)-N-(3-(2-(3-(triflometoxy)xyclo butoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit

Axetyl clorua (66mg, 0,83mmol) được bổ sung từng giọt vào cis-N-(3-((2-oxo-2-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (360mg, 0,76mmol) và TEA (0,64mL, 1,9mmol) trong DCM (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ (5mL) ở nhiệt độ 0°C và được điều chỉnh đến độ pH = 8-9 và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. LC-MS: m/z = 517,2 $[M+H]^+$.

N-[3-[2-metyl-4-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Dung dịch chứa cis-N-(2-oxo-2-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)etyl)-N-(3-(2-(3-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)axetamit (390mg,

0,76mmol) trong DMF (0,5mL) và $CH_3COOH$ (4mL) được bổ sung $CH_3COONH_4$ (233mg, 3,0mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ ở nhiệt độ 0°C đến độ pH = 8-9 và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 498,4 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,91 (s, 1H), 6,58-6,53 (m, 1H), 4,60 (quin, J = 7,6 Hz, 1H), 4,34 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 6H), 2,45-2,39 (m, 3H), 2,38-2,19 (m, 4H).

Ví dụ 97

2-[(5-clo-3-pyridyl)metoxy]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của (5-clo-3-pyridyl)metanol (35mg, 0,24mmol) trong THF (5,0mL) được bổ sung NaH (13,0mg, 0,33mmol, 60% trong dầu khoáng) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và sau đó 2-brom-N-[1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (90mg, 0,22mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 14,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $NH_4Cl$ bão hoà (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2 × 3mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 473,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 8,57 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,38 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,31 (tt, J = 10,12, 7,83 Hz, 1H), 2,86 (dtd, J = 9,79, 7,31, 7,31, 2,95 Hz, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,61 (s, 6H).

Ví dụ 98

5-xyclopropyl-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]isoxazol-3-carboxamit

Hỗn hợp của axit 5-xyclopropylisoxazol-3-carboxylic (50mg, 0,32mmol) trong

DMF (1mL) được bổ sung HATU (120mg, 0,32mmol) trong điều kiện $N_2$, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó cis-1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin hydroclorua (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (89mg, 0,27mmol) và DIEA (140mg, 1,1mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ (10mL) ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 425,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,25 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,71 (quin, J = 7,56 Hz, 1H), 3,40-3,26 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,19-1,08 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 2H).

Ví dụ 99 và 100

(5S)-5-phenyl-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-carboxamit và (5R)-5-phenyl-N-[3-[5-[3- cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-carboxamit

Hỗn hợp của axit 5-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-3-carboxylic (71mg, 0,37mmol) trong DMF (5mL) được bổ sung HATU (141mg, 0,37mmol) ở nhiệt độ 15°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 30 phút, sau đó cis-1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin hydro clorua (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (110mg, 0,34mmol) và DIEA (87mg, 0,68mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng nước (30mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Pha hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (3 × 5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, mà được tách thêm bằng phương pháp SFC để tạo ra:

cis-(R)-5-phenyl-N-(3-(5-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,5-dihydroisoxazol-3-carboxamit (99) (pic 1 trong SFC). LC-MS: m/z = 463,2 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48-7,29 (m, 5H), 7,18

(br s, 1H), 5,77 (br t, J = 9,98 Hz, 1H), 4,81-4,63 (m, 1H), 3,79-3,53 (m, 1H), 3,42-3,19 (m, 2H), 2,86 (br s, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,65 (br s, 6H).

cis-(S)-5-phenyl-N-(3-(5-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,5-dihydroisoxazol-3-carboxamit (100) (pic 2 trong SFC). LC-MS: m/z = 463,2 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,47-7,29 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 11,29, 8,91 Hz, 1H), 4,71 (quin, J = 7,50 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 18,01, 11,48 Hz, 1H), 3,42-3,18 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,66 (s, 6H).

Ví dụ 101

N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]pyrolo[1,2-c]pyrimidin-3-carboxamit

Hỗn hợp của axit pyrolo[1,2-c]pyrimidin-3-carboxylic (50mg, 0,31mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung HATU (120mg, 0,31mmol) trong điều kiện $N_2$, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó cis-1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin hydroclorua (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (170mg, 0,59mmol) và DIEA (130mg, 1,0mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ 10mL ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS: m/z = 434,3 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (s, 1H), 8,26-8,16 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,76 (d, J = 3,89 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 7,40 Hz, 1H), 3,42-3,29 (m, 1H), 2,86 (br s, 2H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,70-2,64 (m, 1H).

Ví dụ 102

(2R,3aR,6aR)-5-(2,2,2-trifloetyl)-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[2,3-c]pyrol-2-carboxamit

cis-(2R,3aR,6aR)-tert-butyl 2-((3-(5-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-

oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamoyl)tetrahydro-2H-furo[2,3-c]pyrol-5(3H)-carboxylat

Dung dịch chứa axit (2R,3aR,6aR)-5-tert-butoxycarbonyl-2,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[2,3-c]pyrol-2-carboxylic (50mg, 0,19mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung HATU (74mg, 0,19mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, và sau đó cis-1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin hydroclorua (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (63mg, 0,19mmol) và DIEA (93mg, 0,72mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ (10mL) ở nhiệt độ 0°C và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $H_2O$ (3 × 5mL) và nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. LC-MS: m/z = 473,2 $[M+H-56]^+$.

Muối TFA của (2R,3aR,6aR)-N-(3-(5-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)hexahydro-2H-furo[2,3-c]pyrol-2-carboxamit

Dung dịch chứa (2R,3aR,6aR)-tert-butyl 2-((3-(5-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamoyl)tetrahydro-2H-furo[2,3-c]pyrol-5(3H)-carboxylat (140mg, 0,26mmol) trong DCM (2mL) được bổ sung TFA (616mg, 5,4mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. LC-MS: m/z = 429,2 $[M+H]^+$.

(2R,3aR,6aR)-5-(2,2,2-trifloetyl)-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[2,3-c]pyrol-2-carboxamit

Dung dịch chứa muối TFA của (2R,3aR,6aR)-N-(3-(5-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)hexahydro-2H-furo[2,3-c]pyrol-2-carboxamit (150mg, 0,28mmol) trong THF (3mL) được bổ sung DIEA (179mg, 1,4mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (96mg, 0,41mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ (10mL) ở nhiệt độ 0°C và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm

khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS: m/z = 511,4 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,98 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,55 (dd, J = 8,82, 6,62 Hz, 1H), 3,32 (tt, J = 10,17, 7,80 Hz, 1H), 3,09-2,96 (m, 3H), 2,92-2,82 (m, 4H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,59 (s, 8H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H).

Ví dụ 103

6-clo-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxamit

Dung dịch chứa axit 6-cloimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylic (100mg, 0,51mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung HATU (193mg, 0,51mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C, và sau đó cis-1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin hydroclorua (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (138mg, 0,42mmol) và DIEA (203mg, 1,6mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 16°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ (8mL) ở nhiệt độ 0°C và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $H_2O$ (3 × 3mL) và nước muối (3 × 3mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS: m/z = 468,3 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (dd, J = 1,87, 0,77 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,70 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 9,48, 1,98 Hz, 1H), 4,71 (quin, J = 7,55 Hz, 1H), 3,33 (tt, J = 10,14, 7,72 Hz, 1H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 8H).

Ví dụ 104

7-clo-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxamit

Dung dịch chứa axit 7-cloimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylic (50mg, 0,25mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung HATU (97mg, 0,25mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$, sau đó cis-1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin hydroclorua (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (69mg,

0,21mmol) và DIEA (101mg, 0,78mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 16°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $H_2O$ (8mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng $H_2O$ (3 × 3mL) và nước muối (3 × 3mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS: m/z = 468,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45 (br s, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 8,24-8,11 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,03 (br d, J = 6,65 Hz, 1H), 4,72 (br t, J = 7,47 Hz, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 2,88 (br d, J = 8,66 Hz, 2H), 2,74-2,68 (m, 8H).

Ví dụ 105

2-(3-flophenoxy)-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của axit 2-(3-flophenoxy)axetic (100mg, 0,59mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung HATU (270mg, 0,71mmol) trong điều kiện $N_2$. Sau 20 phút, cis-1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin hydroclorua (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (170g, 0,59mmol) và DIEA (300mg, 2,4mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ (10mL) ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS: m/z = 442,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35-7,28 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81-6,65 (m, 3H), 4,71 (quin, J = 7,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,39-3,26 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,66 (s, 6H).

Ví dụ 106 và 107

2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxymetyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit và 2-[3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy]-N-[3-[5-[3-trans-(triflometoxymetyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

metyl 3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat hydroclorua

Hỗn hợp của metyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (500mg, 2,1mmol) trong EtOAc (15mL) được bổ sung HCl/EtOAc (15mL, 4M trong EtOAc). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

cis-metyl 3-[[2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetyl]amino]bixyclo[1.1.1] pentan-1-carboxylat

Hỗn hợp của axit cis-2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetic (530mg, 2,5mmol) trong DCM (4mL) được bổ sung HATU (1,1g, 3,0mmol) trong điều kiện $N_2$. Sau 30 phút, metyl 3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat hydroclorua (440mg, 2,5mmol) và DIEA (1,3g, 9,9mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ 15mL ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng EtOAc (3 × 15mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (15mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel.

cis-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

Hỗn hợp của cis-metyl 3-[[2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetyl]amino] bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (450mg, 1,3mmol) trong EtOH (10mL) được bổ sung hydrazin hydrat (680mg, 13,3mmol) trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

cis-2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[1-[[[3-(triflometoxymetyl)xyclobutan carbonyl]amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp của cis-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit (200mg, 0,59mmol) trong EtOAc (2mL) được bổ sung axit 3-(triflometoxymetyl)xyclobutancarboxylic (140mg, 0,71mmol), T3P (1,5g, 2,4mmol, 50% trong EtOAc), và Et3N (0,24g, 2,36mmol) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng

cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà (5mL) ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng EtOAc (3 × 15mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (15mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel.

2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxymetyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (106) và 2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[3-[5-[3-trans-(triflometoxymetyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (hỗn hợp tỷ lệ 5:1 của chất đồng phân không đối quang trans:cis, 107)

Hỗn hợp của cis-2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]-N-[1-[[[3-(triflometoxy metyl)xyclobutancarbonyl]amino]carbamoyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (20mg, 0,39mmol) trong $CH_3CN$ (2mL) được bổ sung p-TsCl (180mg, 0,97mmol) và DIEA (25mg, 0,19mmol) trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hoà (7mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 7mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (7mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. Chất đồng phân không đối quang chính được phân lập. LC-MS: m/z = 500,4 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,92 (s, 1H), 4,34 (quin, J = 7,15 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,15 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,73 (quin, J = 6,90 Hz, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 2,83 (dtd, J = 9,94, 6,67, 6,67, 3,20 Hz, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 6H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 4H).

Ví dụ 108 và 109

1-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]pyrazol-3-carboxamit và 2-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]pyrazol-3-carboxamit

Etyl 1-(3-oxoxyclobutyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 1H-pyrazol-5-carboxylat (940mg, 6,7mmol) trong DMF (50mL) được bổ sung $Cs_2CO_3$ (2,2g, 6,71mmol) và 3-bromxyclobutanon (1,0g,

6,7mmol) ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -10 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $H_2O$ (90mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. Hỗn hợp các chất đồng phân vị trí. LC-MS: m/z = 209,1 $[M+H]^+$.

Etyl 1-(3-hydroxyxyclobutyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat

Hỗn hợp của etyl 1-(3-oxoxyclobutyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (770mg, 3,7mmol) trong MeOH (10mL) được bổ sung $NaBH_4$ (139mg, 3,7mmol) ở nhiệt độ -30°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được dập bằng cách bổ sung $NH_4Cl$ bão hoà (30mL) ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ MeOH và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc, và cô đặc. Hỗn hợp các chất đồng phân vị trí. LC-MS: m/z = 211,1 $[M+H]^+$.

Etyl 1-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat

Hỗn hợp của AgOTf (2,4g, 9,4mmol), Selectfluor (1,7g, 4,7mmol) và KF (729mg, 12,6mmol) trong EtOAc (20mL) được bổ sung etyl 1-(3-hydroxyxyclobutyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (660mg, 3,1mmol) sau đó là 2-flopyridin (914mg, 9,4mmol) và TMSCF3 (1,34g, 9,42mmol) trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. Hỗn hợp các chất đồng phân vị trí. LC-MS: m/z = 279,1 $[M+H]^+$.

Axit 1-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

Dung dịch chứa etyl 1-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1H-pyrazol-3-carboxylat (460mg, 1,7mmol) trong THF (5mL) và $H_2O$ (5mL) được bổ sung $LiOH•H_2O$ (208mg, 5,0mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 6 giờ và sau đó là 35°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hoà tan trong $H_2O$ (60mL) và được chiết bằng MTBE (3 × 20mL). Sau đó lớp nước được điều chỉnh độ pH đến pH = 1 và được chiết bằng DCM:MeOH (3 × 20mL, thể tích:thể tích = 10:1). Các lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối

(20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp các chất đồng phân vị trí. LC-MS: m/z = 251,1 $[M+H]^+$.

1-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]pyrazol-3-carboxamit và 2-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]pyrazol-3-carboxamit

Dung dịch chứa axit 1-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]pyrazol-3-carboxylic (60mg, 0,24mmol) trong DMF (3mL) được bổ sung HATU (91mg, 0,24mmol), DIEA (84mg, 0,65mmol) và cis-1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin hydroclorua (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (71mg, 0,22mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng $H_2O$ (30mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra:

1-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl]-N-[3-[5-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]pyrazol-3-carboxamit (HPLC pic 1, chất đồng phân không đối quang chính của chất đồng phân kết cấu chính) LC-MS: m/z = 522,4 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,71 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 4,57 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 3,39-3,27 (m, 1H), 3,05-2,83 (m, 6H), 2,70 (s, 8H).

2-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-N-[3-[5-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]pyrazol-3-carboxamit (HPLC pic 2, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang của chất đồng phân kết cấu phụ) LC-MS: m/z = 522,4 $[M + H]^+$

Ví dụ 110 và 111

(4-clophenyl)metyl-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat và (4-clophenyl)metyl-N-[3-[5-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

(4-clophenyl)metyl(4-nitrophenyl)cacbonat

Dung dịch chứa (4-clophenyl)metanol (3,7g, 25,6mmol) trong DCM (35mL) được bổ sung (4-nitrophenyl) carbonocloridat (6,7g, 33,2mmol) và DMAP (31mg, 0,26mmol). Sau 30 phút, DIEA (4,3g, 33,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ (35mL) ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng DCM (35mL), sau đó là EtOAc (3 × 35mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (40mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

(4-clophenyl)metyl-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat và (4-clophenyl)metyl-N-[3-[5-[3-trans-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

Hỗn hợp của (4-clophenyl)metyl (4-nitrophenyl)cacbonat (213mg, 0,69mmol) trong DCM (1mL) được bổ sung 1-[5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (100mg, 0,35mmol), Et3N (0,10mL, 0,69mmol) và DMAP (4mg, 0,003mmol) trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ (5mL) ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra:

cis-(3-(5-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat.

LC-MS: m/z = 458,3 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39-7,32 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 5,33 (br s, 1H), 5,07 (br s, 2H), 4,70 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 3,40-3,25 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,68 (q, J = 10,0 Hz, 2H), 2,61-2,45 (m, 6H).

4-clobenzyl trans-(3-(5-(3-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)carbamat.

LC-MS: m/z = 458,1 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30-7,25 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 2H), 5,22 (br s, 1H), 5,00 (br s, 2H), 4,91 (quin, J = 7,0 Hz, 1H),

3,69-3,56 (m, 1H), 2,85-2,64 (m, 4H), 2,46 (br s, 6H).

Ví dụ 112 và 113

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[2-trans-metylxyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hỗn hợp raxemic của 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-(2-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để tạo ra:

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-[2-metylxyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (Pic 1 trong SFC, chất đồng phân đối ảnh 1). LC-MS: m/z = 392,3 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,77 (dd, J = 2,9, 10,3 Hz, 1H), 6,72-6,63 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,61 (s, 6H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (ddd, J = 4,8, 6,1, 8,5 Hz, 1H).

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-[2-metylxyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (Pic 2 trong SFC, chất đồng phân đối ảnh 2). LC-MS: m/z = 392,3 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 2,8, 10,2 Hz, 1H), 6,69 (ddd, J = 1,3, 2,9, 8,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 1,82 (td, J = 4,5, 8,7 Hz, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96-0,88 (m, 1H).

Ví dụ 114

N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclopentoxy]axetamit

tert-butyl 2-xyclopent-3-en-1-yloxyaxetat

Hỗn hợp của xyclopent-3-en-1-ol (3,0g, 35,7mmol), tert-butyl 2-bromaxetat (10,4g, 53,5mmol), tetrabutylamoni hydro sulfat (600mg, 1,8mmol) và $H_2O$ (1,5mL) trong toluen (60mL) được bổ sung NaOH (21,4g, 535,0mmol) trong $H_2O$ (20mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung nước (30mL) ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng MTBE (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký cột silicagel.

tert-butyl 2-(3-hydroxyxyclopentoxy)axetat

Dung dịch chứa tert-butyl 2-xyclopent-3-en-1-yloxyaxetat (1,0g, 5,0mmol) trong THF (40mL) được bổ sung từng giọt 9-BBN (0,5M trong THF, 12,1mL) ở nhiệt độ 0°C trong 50 phút trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và sau đó được làm ấm đến 20°C và được khuấy trong 4 giờ. Sau đó huyền phù chứa natri perborat monohydrat (1,5g, 15,1mmol) trong nước (56mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ và sau đó được lọc và được chiết bằng EtOAc (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel.

cis-[3-(2-tert-butoxy-2-oxo-etoxy)xyclopentyl] 4-nitrobenzoat

Hỗn hợp tert-butyl 2-[3-hydroxyxyclopentoxy]axetat (2,8g, 13,0mmol) và axit 4-nitrobenzoic (2,4g, 14,2mmol) trong THF (40mL) được bổ sung $PPh_3$ (5,1g, 19,4mmol) ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện $N_2$. Sau đó DIAD (13,1g, 64,7mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (30mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel.

cis-tert-butyl 2-(3-hydroxyxyclopentoxy)axetat

Hỗn hợp của cis-[3-(2-tert-butoxy-2-oxo-etoxy)xyclopentyl] 4-nitrobenzoat (3,8g, 10,4mmol) trong THF (15mL), $H_2O$ (3mL) và MeOH (30mL) được bổ sung $K_2CO_3$ (1,4g, 10,4mmol) ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $H_2O$ (50mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel.

cis-tert-butyl 2-[3-(triflometoxy)xyclopentoxy]axetat

Hỗn hợp của AgOTf (2,1g, 8,3mmol) trong EtOAc (20mL) được bổ sung

Selectfluor (1,5g, 4,2mmol), KF (0,6g, 11,1mmol), và cis-tert-butyl 2-(3-hydroxyxyclopentoxy)axetat (0,6g, 2,8mmol) trong điều kiện $N_2$ sau đó là 2-flopyridin (0,8g, 8,3mmol) và $TMSCF_3$ (1,2g, 8,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cột silicagel.

Axit cis-2-[3-(triflometoxy)xyclopentoxy]axetic

Hỗn hợp của cis-tert-butyl 2-[3-(triflometoxy)xyclopentoxy]axetat (100mg, 0,35mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung TFA (1,6g, 14,1mmol) trong một phần trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclopentoxy]axetamit

Hỗn hợp của axit cis-2-[3-(triflometoxy)xyclopentoxy]axetic (60mg, 0,26mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung HATU (120mg, 0,32mmol) trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, sau đó là muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (86mg, 0,26mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) và DIEA (136mg, 1,05mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập bằng cách bổ sung $H_2O$ (5mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS: m/z = 500,4 $[M + H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,06 (br s, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,31 (tt, J = 10,12, 7,76 Hz, 1H), 2,86 (dtd, J = 9,76, 7,26, 7,26, 2,82 Hz, 2H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,14-2,05 (m, 3H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H).

Ví dụ 115

2-spiro[2.3]hexan-5-yloxy-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng muối HCl của

1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (50mg, 0,15mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1), axit 2-spiro[2.3]hexan-5-yloxyaxetic (36mg, 0,23mmol), $NEt_3$ (0,07mL, 0,49mmol), và T3P (0,27mL, 0,46mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (1,5mL). Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 428,2 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,05 (s, 1H), 4,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,33 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,88 (dt, J = 7,4, 2,5 Hz, 2H), 2,71-2,69 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,21 (td, J = 7,5, 3,8 Hz, 2H), 0,50-0,43 (m, 4H).

Ví dụ 116

2-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl]oxy-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (75mg, 0,23mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1), axit 2-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl]oxyaxetic (74mg, 0,35mmol), $NEt_3$ (0,16mL, 1,15mmol), và T3P (0,41mL, 0,69mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (2,3mL). Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 485,4 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,01 (s, 1H), 4,71 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 4,26 (quintet, J = 5,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 3H), 3,07 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 2,87 (dtt, J = 11,2, 6,0, 2,9 Hz, 2H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,66 (d, J = 2,0 Hz, 6H).

Ví dụ 117

2-[[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]metoxy]-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (50mg, 0,15mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1), axit cis-2-[[3-(triflometoxy)xyclobutyl]metoxy]axetic (53mg, 0,23mmol), $NEt_3$ (0,11mL, 0,77mmol), và T3P (0,27mL, 0,46mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (1,5mL). Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC

pha đảo. LC-MS, m/z = 500,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 6,94 (s, 1H), 4,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,87 (qq, J = 6,4, 2,6 Hz, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,65 (d, J = 0,5 Hz, 6H), 2,54 (dtd, J= 12,9, 7,3, 3,0 Hz, 2H), 2,23 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 2,07 (td, J = 8,8, 2,2 Hz, 2H).

Ví dụ 118

N-[3-[5-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

cis-N-[1-[5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit (16mg, 0,04mmol) được hoà tan trong DMF (0,8mL). Sau đó, $Cs_2CO_3$ (25mg, 0,08mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,01mL, 0,05mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà (5mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (2 x 20mL) và nước muối (1 x 20mL) và sau đó được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 496,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,81 (q, J = 8,2 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,85 (qd, J = 6,6, 3,3 Hz, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,32-2,29 (m, 2H).

Ví dụ 119

N-[3-[5-[1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit

cis-N-[1-[5-(1H-pyrazol-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetamit (48mg, 0,12mmol) được hoà tan trong DMF (1,2mL). Sau đó $Cs_2CO_3$ (76mg, 0,23mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,02mL, 0,14mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà (5mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (2 x 20mL) và nước muối (1 x 20mL) và sau đó được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp

suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 496,4 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,86 (q, J = 8,2 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,85 (dtd, J = 9,9, 6,7, 3,2 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 40,0 Hz, 6H), 2,34-2,27 (m, 2H).

Ví dụ 120

2-(4-xyclopropylphenoxy)-N-[3-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (50mg, 0,17mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1), axit 2-(4-xyclopropylphenoxy)axetic (50mg, 0,26mmol), $NEt_3$ (0,12mL, 0,86mmol), và T3P (0,3mL, 0,52mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (1,7mL). Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 464,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,10-7,05 (m, 3H), 6,87-6,83 (m, 2H), 4,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,34 (td, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,89 (dt, J = 9,3, 4,2 Hz, 1H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H).

Ví dụ 121

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[2-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[5-(2-metylazetidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit; axit 2,2,2-trifloaxetic (13mg, 0,03mmol) được hoà tan trong EtOAc (0,5mL). Sau đó nước (0,5mL), $NaHCO_3$ (11mg, 0,13mmol), và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,01mL, 0,05mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà (5mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 489,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6

Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,7, 1,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 5,5 Hz, 6H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ví dụ 122

tert-butyl 3-[5-[3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2-metyl-azetidin-1-carboxylat

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (60mg, 0,18mmol), axit 1-tert-butoxycarbonyl-2-metyl-azetidin-3-carboxylic (59mg, 0,27mmol), $NEt_3$ (0,13mL, 0,92mmol), và T3P (0,65mL, 0,55mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (1,8mL). LC-MS, m/z = 451,3 $[M–C_4H_7]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,37 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 1H), 2,68 (s, 6H), 1,55 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ví dụ 123

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)azetidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

N-[1-[5-(azetidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamit; axit 2,2,2-trifloaxetic (45mg, 0,09mmol) được hoà tan trong $CHCl_3$ (0,9mL) sau đó bổ sung 1,1,1-triflopropan-2-on (1,6mL, 17,76mmol). Sau đó $NaCNBH_3$ (17mg, 0,27mmol) được bổ sung một phần ở dạng chất rắn sau đó đến MeOH (0,9mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau 1 giờ, thêm 1,1,1-triflopropan-2-on (1,6mL, 17,76mmol) được bổ sung vào. Sau 11 giờ nữa, một phần $NaCNBH_3$ khác (17mg, 0,27mmol) được bổ sung vào. Sau tổng cộng 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà (15mL) và EtOAc (40mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 489,4 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79

(dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (dd, J = 13,1, 6,2 Hz, 2H), 3,81 (ddd, J = 8,2, 5,9, 2,3 Hz, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,67 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ví dụ 124

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[5-cis-(triflometoxymetyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit cis-5-(triflometoxymetyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (39mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (0,09mL, 0,61mmol), và T3P (0,44mL, 0,37mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (1,2mL). LC-MS, m/z = 506,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 7,5, 5,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 10,3, 4,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 10,3, 5,4 Hz, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,09 (t, J = 6,4 Hz, 1H).

Ví dụ 125

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), muối TFA của axit 2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)axetic (51mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (0,09mL, 0,61mmol), và T3P (0,44mL, 0,37mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (1,2mL). LC-MS, m/z = 457,2 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,10 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,35 (dt, J = 14,4, 7,3 Hz, 2H).

Ví dụ 126

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[[3-(triflometyl)azetidin-1-yl]metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-

phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit 2,2,2-trifloaxetic; axit 2-[3-(triflometyl)azetidin-1-yl]axetic (54mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (0,09mL, 0,61mmol), và T3P (0,22mL, 0,37mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (1,2mL). LC-MS, m/z = 475,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,39-7,34 (m, 1H), 6,95 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 10,3, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,69 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,67 (s, 6H).

Ví dụ 127

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[4-(2,2,2-trifloetyl)morpholin-2-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(5-morpholin-2-yl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit; axit 2,2,2-trifloaxetic (12mg, 0,02mmol) được hoà tan trong EtOAc (0,5mL). Sau đó, nước (0,5mL), $NaHCO_3$ (10mg, 0,11mmol), và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,01mL, 0,03mmol) được bổ sung vào tuần tự. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 6 giờ, sau đó là bổ sung 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,01mL, 0,03mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà (5mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 505,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,39-7,35 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,83-6,75 (m, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,53-4,33 (m, 2H), 4,14-3,99 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 3,31-3,18 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,70 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Ví dụ 128

tert-butyl 2-[5-[3-[[2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]morpholin-4-carboxylat

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (48mg, 0,15mmol), axit 4-(tert-butoxycarbonyl)morpholin-2-carboxylic (51mg, 0,22mmol),

$NEt_3$ (0,10mL, 0,73mmol), và T3P (0,52mL, 0,44mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (1,5mL). LC-MS, m/z = 467,2 $[M–C_4H_7]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,64 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).

Ví dụ 129

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)metyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát C sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit 2-(3,3-difloazetidin-1-yl)axetic; axit 2,2,2-trifloaxetic (49mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (0,09mL, 0,61mmol), và T3P (0,44mL, 0,37mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (1,2mL). LC-MS, m/z = 443,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,39-7,33 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 4,44-4,43 (m, 2H), 3,98 (dt, J = 2,1, 1,0 Hz, 2H), 3,86-3,79 (m, 4H), 2,68 (s, 6H).

Ví dụ 130

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-[1-(2,2-difloetyl)azetidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

N-[1-[5-(azetidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamit (45mg, 0,11mmol) được hoà tan trong EtOAc (1,8mL). Sau đó nước (1,0mL), $NaHCO_3$ (49mg, 0,57mmol), và 2,2-difloetyl triflometansulfonat (0,02mL, 0,14mmol) được bổ sung vào tuần tự ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ môi trường và được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà (5mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 457,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,80 (tt, J = 55,8, 4,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,87 (t, J = 7,6 Hz,

2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,65 (d, J = 5,3 Hz, 6H).

Ví dụ 131

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[5-(2,2-diflo-1,1-dimetyl-etyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng 2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-(hydrazincarbonyl)-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit (40mg, 0,12mmol), axit 3,3-diflo-2,2-dimetyl-propanoic (25mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (0,09mL, 0,61mmol), và T3P (0,22mL, 0,37mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (1,2mL). Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC pha đảo. LC-MS, m/z = 430,2 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,68 (s, 6H), 1,54 (s, 6H).

Ví dụ 132

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[3-[metyl-[2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]etyl]amino]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra qua các quy trình tương tự được nêu xuyên suốt bản mô tả. LC-MS, m/z = 481,4, 483,4 [M+H]+.

Ví dụ 133

2-(4-clo-3-flo-phenoxy)-N-[1-[2-[cis-3-(triflometoxy)xyclobutoxy]etylamino]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]axetamit

N-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)-2-(4-clo-3-flo-phenoxy)axetamit (258,64mg, 0,91mmol), 2-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy]axetaldehyt (120mg, 0,61mmol), và axit axetic (200mg, 3,33mmol) được hoà tan trong DCE (5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với NaOH 1N chứa nước (50mL) và DCM (50mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (3 × 150mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. $^1$H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,38-7,33 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,70 (dtd, J = 8,9, 2,6, 1,3 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,83-2,76 (m,

2H), 2,63-2,44 (m, 5H), 2,33-2,19 (m, 7H). LC-MS m/z = 467,36 $[M+H]^+$.

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình đã nêu xuyên suốt bản mô tả.

Ví dụ 134 đến 138

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) | Quy trình tổng quát |
|---|---|---|
| 134 | 490,3 | Quy trình H |
| 135 | 458,3 | Quy trình H |
| 136 | 440,4 | Quy trình H |
| 137 | 440,3 | Quy trình H |
| 138 | 458,3 | Quy trình H |

Ví dụ 139

N-(3-(4-(4-clophenyl)-1H-imidazol-1-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

N-(3-((2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát F sử dụng 2-brom-1-[3-(triflometyl)phenyl]etanon (403mg, 1,51mmol) và muối HCl của N-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (500mg, 1,36mmol) trong MeCN (5mL). Được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. LC-MS: m/z: 447,2 $[M+H]^+$.

N-(3-(N-(2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát G sử dụng N-(3-((2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (235mg, 0,53mmol) trong DCM (0,9mL). LC-MS: m/z: 475,2 $[M+H]^+$.

N-(3-(4-(4-clophenyl)-1H-imidazol-1-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát H sử dụng N-(3-(N-(2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy)axetamit (100mg, 0,21mmol) trong AcOH (3mL). LC-MS: m/z: 456,2

$[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,71-7,68 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,35 (quin, J = 7,09 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (quin, J = 6,88 Hz, 1H), 2,85 (dtd, J = 9,86, 6,56, 6,56, 3,30 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,24-2,37 (m, 2H).

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình đã nêu xuyên suốt bản mô tả.

Ví dụ 140 đến 145

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) | Quy trình tổng quát |
|---|---|---|
| 140 | 454,4 | Quy trình H |
| 141 | 456,2 | Quy trình H |
| 142 | 454,4 | Quy trình H |
| 143 | 458,0 | Quy trình H |
| 144 | 458,0 | Quy trình H |
| 145 | 430,1 | Quy trình A |

Ví dụ 146

N-(3-(4-(4-clo-2-flophenyl)-1H-imidazol-1-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

N-(3-((2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

N-(3-((2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát F sử dụng muối HCl của N-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (1,0g, 3,02mmol) và 2-brom-1-(4-clo-2-flophenyl)etanon (760mg, 3,02mmol) trong MeCN (40mL). Được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z: 465,2 $[M+H]^+$.

N-(3-(N-(2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

N-(3-(N-(2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát G sử dụng N-(3-((2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-

(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (750mg, 1,61mmol) trong DCM (8,0mL). LC-MS: m/z: 493,2 $[M+H]^+$.

N-(3-(4-(4-clo-2-flophenyl)-1H-imidazol-1-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

N-(3-(4-(4-clo-2-flophenyl)-1H-imidazol-1-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát H sử dụng N-(3-(N-(2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo [1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (700mg, 1,42mmol) trong AcOH (10mL). LC-MS: m/z: 474,1 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 1,9, 11,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,35 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 2,85 (dtd, J = 3,3, 6,6, 9,9 Hz, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,39-2,23 (m, 2H).

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở đây.

Ví dụ 147 đến 156

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) | Quy trình tổng quát |
|---|---|---|
| 147 | 454,4 | Quy trình H |
| 148 | 508,1 | Quy trình H |
| 149 | 508,1 | Quy trình H |
| 150 | 490,1 | Quy trình H |
| 151 | 491,4 | Quy trình H |
| 152 | 448,2 | Quy trình A |
| 153 | 444,3 | Quy trình A |
| 154 | 486,2 | Quy trình A |
| 155 | 471,0 | Quy trình A |
| 156 | 458,3 | Quy trình A |

Ví dụ 157 và 158

6-clo-N-(3-(5-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)croman-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng muối HCl của 3-(5-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin (77mg, 0,23mmol; tỷ lệ của cis so với trans nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1) và

axit 6-clocroman-2-carboxylic (50mg, 0,23mmol) trong EtOAc (2mL). Bước tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế (Waters Xbridge 150mm x 25mm, 5µm; pha động: [A: nước ($NH_4HCO_3$ 10mM) và B: MeCN], B%: 40% đến 65% trong 10 phút) sau đó là SFC không đối xứng (Chiralpak AD-3, 150mm x 4,6mm, 3µm); pha động: [A: $CO_2$ và B: MeOH (IPA 0,05%), B%: 10% đến 40% trong 6 phút, Tốc độ dòng: 2,5 mL/phút, Bước sóng: 220 nm, Áp suất sau hệ thống: 10,3 MPa (1500psi)) để thu được:

Ví dụ 157, pic rửa giải thứ nhất trong SFC: $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,12 - 7,07 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,71 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 2,8, 10,0 Hz, 1H), 3,33 (tt, J = 7,7, 10,2 Hz, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 4H), 2,69 (br d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 1,98 (dtd, J = 5,4, 10,4, 13,8 Hz, 1H). LC-MS: m/z: 484,2 $[M + H]^+$.

Ví dụ 158, pic rửa giải thứ hai trong SFC: $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,12 - 7,07 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,71 (quin, J = 7,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 2,8, 10,1 Hz, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 2,92 - 2,76 (m, 4H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 1,98 (tdd, J = 5,3, 10,3, 19,0 Hz, 1H). LC-MS: m/z: 484,2 $[M + H]^+$.

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở đây.

Ví dụ 159 đến 161

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) | Quy trình tổng quát |
|---|---|---|
| 159 | 468,2 | Quy trình A |
| 160 | 468,2 | Quy trình A |
| 161 | 465,2 | Quy trình A |

Ví dụ 162

N-[1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-[4-(triflometyl)phenoxy]axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (100mg, 0,31mmol), $NEt_3$ (155mg, 1,53mmol), dung dịch T3P (117mg, 0,37mmol, 50% trong

EtOAc), và axit 2-[4-(triflometyl)phenoxy]axetic (81mg, 0,37mmol) trong EtOAc (1,5mL) ở nhiệt độ 20°C. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z: = 492,7 $[M+H]^+$.

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở đây.

Ví dụ 163 đến 165

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) | Quy trình tổng quát |
|---|---|---|
| 163 | 502,24 | Quy trình A |
| 164 | 479,58 | Quy trình A |
| 165 | 469,2 | Quy trình A |

Ví dụ 166

N-[1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-6-(triflometyl)quinolin-2-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (50mg, 0,15mmol), axit 6-(triflometyl)quinolin-2-carboxylic (44mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (0,11mL, 0,77mmol), và T3P (58mg, 0,18mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (0,77mL). Được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo. LC-MS: m/z: 513,8 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,29-8,25 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 3,37 (tt, J = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,78-2,69 (m, 2H).

Ví dụ 167

3-clo-N-[1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]quinolin-7-carboxamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát A sử dụng muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (50mg, 0,15mmol) và axit 3-cloquinolin-7-carboxylic (38mg, 0,18mmol), $NEt_3$ (0,11mL, 0,77mmol), và dung dịch T3P (58mg, 0,18mmol, 50% trong EtOAc) trong EtOAc (0,77mL). Được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo. LC-MS: m/z: 479,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 3,34 (qt, J = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 8H).

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở đây.

Ví dụ 168 đến 188

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) | Quy trình tổng quát |
|---|---|---|
| 168 | 479,4 | Quy trình A |
| 169 | 479,3 | Quy trình A |
| 170 | 452,4 | Quy trình A |
| 171 | 468,3 | Quy trình A |
| 172 | 469,7 | Quy trình A |
| 173 | 508,7 | Quy trình A |
| 174 | 493,7 | Quy trình A |
| 175 | 485,2 | Quy trình A |
| 176 | 469,2 | Quy trình A |
| 177 | 469,1 | Quy trình A |
| 178 | 453,3 | Quy trình A |
| 179 | 512,3 | Quy trình A |
| 180 | 452,4 | Quy trình A |
| 181 | 468,3 | Quy trình A |
| 182 | 479,3 | Quy trình A |
| 183 | 480,2, 482,0 | Quy trình A |
| 184 | 523,2, 525,1 | Quy trình A |
| 185 | 502,3 | Quy trình A |
| 186 | 502,4 | Quy trình A |
| 187 | 445,6 | Quy trình A |
| 188 | 446,6 | Quy trình A |

Ví dụ 189

6-flo-N-[1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]quinolin-2-carboxamit

Được điều chế theo Quy trình tổng quát A sử dụng muối HCl của 1-[5-[3-cis-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]bixyclo[1.1.1]pentan-3-amin (tỷ lệ 8:1 đến 10:1 ưu tiên chất đồng phân không đối quang cis) (45mg, 0,14mmol) và axit 6-floquinolin-2-carboxylic (40mg, 0,21mmol) trong EtOAc (1,4mL). Được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo. LC-MS: m/z: 463,5 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,68 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J =

9,2, 8,2, 2,8 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 3,36 (tt, J = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,77-2,69 (m, 2H).

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở đây.

Ví dụ 190 đến 235

| Ví dụ | LC-MS (m/z, [M+H]+) | Quy trình tổng quát |
|---|---|---|
| 190 | 523,2 | Quy trình A |
| 191 | 446,8 | Quy trình A |
| 192 | 485,3 | Quy trình A |
| 193 | 513,2 | Quy trình A |
| 194 | 486,2 | Quy trình A |
| 195 | 480,3 | Quy trình A |
| 196 | 497,3 | Quy trình A |
| 197 | 450,2 | |
| 198 | 473,2 | |
| 199 | 493,3 | |
| 200 | 338,1 | |
| 201 | 476,2 | |
| 202 | 460,2 | Quy trình A |
| 203 | 458,3 | |
| 204 | 493,3 | |
| 205 | 458,2 | |
| 206 | 493,3 | |
| 207 | 493,3 | |
| 208 | 493,3, 495,3 | |
| 209 | 493,3, 495,3 | |
| 210 | 417,3 | |
| 211 | 476,2 | |
| 212 | 460,3 | |
| 213 | 389,1 | |
| 214 | 387,4 | |
| 215 | 422,4 | |
| 216 | 409,3 | |
| 217 | 434,3 | |
| 218 | 434,3 | |
| 219 | 409,3, 411,4 | |
| 220 | 423,4 | |
| 221 | 451,3 | |
| 222 | 451,3 | |
| 223 | 453,3 | |
| 224 | 492,1 | |
| 225 | 496,3 | |
| 226 | 500,4 | |

| Ví dụ | LC-MS (m/z, [M+H]+) | Quy trình tổng quát |
|---|---|---|
| 227 | 475,3 | |
| 228 | 474,2 | |
| 229 | 472,2 | |
| 230 | 457,2 | |
| 231 | 492,0 | |
| 232 | 488,2 | |
| 233 | 431,1 | Quy trình A |
| 234 | 431,2 | |
| 235 | 488,4 | |

Ví dụ 236

N-(3-(1-(4-clo-3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

tert-butyl 2-((4-clo-3-flophenyl)amino)axetat

Dung dịch chứa 4-clo-3-flo-anilin (5,0g, 34,4mmol) và tert-butyl 2-bromaxetat (7,4g, 37,8mmol) trong DMF (50mL) được bổ sung DIEA (5,33g, 41,2mmol) và NaI (1,0g, 6,87mmol) với một phần. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (200mL) và được chiết bằng EtOAc (2 × 100mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel LC-MS: m/z: 204,1 $[M\text{-}t\text{-}Bu+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,38-6,28 (m, 2H), 4,41 (br s, 1H), 3,75 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Axit 2-((4-clo-3-flophenyl)amino)axetic

Dung dịch chứa tert-butyl 2-((4-clo-3-flophenyl)amino)axetat (4,0g, 15,4mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) được bổ sung TFA (5mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được phân tán trong HCl chứa nước (20mL, 6N) và hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được làm bay hơi đồng thời với toluen (50mL) hai lần, được nghiền thành bột trong PE:EtOAc (50mL, thể tích:thể tích 1:1) và sau đó được lọc. Bánh lọc được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: m/z: 204,1 $[M+H]^+$.

Axit 2-(4-clo-3-flo-N-nitroso-anilino)axetic

Dung dịch chứa axit 2-(4-clo-3-flo-anilino)axetic (2,4g, 10,0mmol) trong $H_2O$ (20mL) và MeCN (10mL) được bổ sung $NaNO_2$ (690mg, 10,0mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 15°C. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ MeCN và hỗn hợp nước còn lại được lọc. Bánh lọc được rửa bằng $H_2O$ (2 × 10mL) và sau đó được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13,23 (br s, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H).

3-(4-clo-3-flophenyl)-1,2,3-oxadiazol-3-ium-5-olat

Dung dịch chứa axit 2-(4-clo-3-flo-N-nitroso-anilino)axetic (1,5g, 6,45mmol) trong $Ac_2O$ (15mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được phân tán trong nước (20mL) và sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (2 × 10mL) và sau đó được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn. LC-MS: m/z: 215,0 $[M+H]^+$.

N-(3-(1-(4-clo-3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Dung dịch chứa 3-(4-clo-3-flophenyl)-1,2,3-oxadiazol-3-ium-5-olat (50mg, 0,23mmol), N-(3-etynylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclo butoxy)axetamit (71mg, 0,23mmol) và $NEt_3$ (70mg, 0,70mmol) trong t-BuOH (1mL) được bổ sung dinatri 4-[7-(4-sulfonatophenyl)-1,10-phenanthrolin-4-yl]benzensulfonat (25mg, 0,046mmol) sau đó là dung dịch chứa $CuSO_4$ (7,0mg, 0,046mmol) trong $H_2O$ (0,5mL) và dung dịch chứa natri ascorbat (92mg, 0,46mmol) trong $H_2O$ (0,5mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống 15°C và được pha loãng với nước (5mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 × 5mL), các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế và được tinh chế thêm bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn. LC-MS: m/z: 474,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,32-2,25 (m, 2H).

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình

tương tự với các quy trình được mô tả ở đây.

Ví dụ 237 đến 247

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) | Quy trình tổng quát |
|---|---|---|
| 237 | 458,4 | |
| 238 | 481,3 | |
| 239 | 475,1 | Quy trình A |
| 240 | 434,0 | Quy trình A |
| 241 | 475,1 | |
| 242 | 458,1 | |
| 243 | 458,2 | |
| 244 | 459,4 | |
| 245 | 459,3 | |
| 246 | 467,2 | |
| 247 | 475,3 | |

Ví dụ 248

N-(3-(3-(4-clo-3-flophenyl)isoxazol-5-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

(E)-4-clo-3-flobenzaldehyt oxim

Dung dịch chứa 4-clo-3-flobenzaldehyt (2,0g, 12,6mmol) và $NH_2OH•HCl$ (1,05g, 15,1mmol) trong EtOH (20mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch chứa NaOH (757mg, 18,9mmol) trong $H_2O$ (5mL) từng giọt, và hỗn hợp này được làm ấm đến 15°C và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (20mL) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 × 10mL), các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn được sử dụng trực tiếp. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,41 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31-7,22 (m, 1H).

(Z)-4-clo-3-flo-N-hydroxybenzimidoyl clorua

Dung dịch chứa (E)-4-clo-3-flobenzaldehyt oxim (500mg, 2,88mmol) trong DMF (5,0mL) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa NCS (423mg, 3,17mmol) trong DMF (3,0mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được làm ấm đến 15°C và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với $NH_4Cl$ chứa nước bão hoà (20mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (3 ×

20mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn được sử dụng trực tiếp. LC-MS: m/z: 208,0 $[M+H]^+$.

N-(3-(3-(4-clo-3-flophenyl)isoxazol-5-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Dung dịch chứa N-(3-etynylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy) xyclobutoxy)axetamit (50mg, 0,16mmol) và (Z)-4-clo-3-flo-N-hydroxybenzimidoyl clorua (69mg, 0,33mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung $NEt_3$ (25mg, 0,25mmol), và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. LC-MS: m/z: 475,3 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 6,93 (br s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,83 (br dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 6H), 2,28 (br d, J = 7,2 Hz, 2H).

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở đây.

Ví dụ 249 đến 253

| Ví dụ | LC-MS (m/z, [M+H]+) |
|---|---|
| 249 | 472,1 |
| 250 | 415,0 |
| 251 | 457,0 |
| 252 | 475,1 |
| 253 | 472,2 |

Ví dụ 254

N-(3-(4-(2-hydroxy-4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

tert-butyl N-(3-imidazol-1-yl-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl)carbamat

Hỗn hợp của formaldehyt (4,09g, 50,4mmol, 37%) trong MeOH (20mL) được bổ sung tert-butyl N-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)carbamat (2,0g, 10,1mmol) và amoni axetat (3,89g, 50,4mmol). Oxaldehyt (2,93g, 50,4mmol) được bổ sung vào từng giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh độ pH đến pH = 7-8 bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hoà, và pha

nước được chiết bằng DCM:MeOH (thể tích:thể tích 3:1, 3 × 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: m/z: 250,2 $[M+H]^+$.

tert-butyl N-[3-(4,5-diiodoimidazol-1-yl)-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

Hỗn hợp của tert-butyl N-(3-imidazol-1-yl-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl)carbamat (1,0g, 4,01mmol) trong DMF (10mL) được bổ sung NIS (2,71g, 12,03mmol), và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên trên hỗn hợp của nước (30mL) và $Na_2S_2O_3$ chứa nước bão hoà (20mL) và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 × 40mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 (s, 1H), 5,10 (br s, 1H), 2,68 (s, 6H), 1,54-1,42 (m, 9H).

tert-butyl N-[3-(4-iodoimidazol-1-yl)-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

Hỗn hợp của tert-butyl N-[3-(4,5-diiodoimidazol-1-yl)-1-bixyclo[1.1.1] pentanyl]carbamat (300mg, 0,60mmol) trong THF (5,0mL) ở nhiệt độ –78°C được bổ sung i-PrMgCl (2 M, 0,45mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NH_4Cl$ chứa nước bão hoà (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z: 376,0 $[M+H]^+$.

tert-butyl N-[3-[4-[2-hydroxy-4-(triflometyl)phenyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamat

Hỗn hợp của tert-butyl N-[3-(4-iodoimidazol-1-yl)-1-bixyclo[1.1.1] pentanyl]carbamat (100mg, 0,27mmol), axit [2-hydroxy-4-(triflometyl)phenyl]boronic (110mg, 0,53mmol), CsF (121mg, 0,80mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (20mg, 0,027mmol) và benzyl(trietyl)amoni clorua (6mg, 0,027mmol) trong ống vi sóng trong toluen (1mL) và $H_2O$ (1mL) được bịt kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để tạo ra sản

phẩm mong muốn. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,07 (br s, 1H), 2,57 (s, 6H), 1,49 (s, 9H).

Muối HCl của 2-[1-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)imidazol-4-yl]-5-(triflometyl)phenol

tert-butyl N-[3-[4-[2-hydroxy-4-(triflometyl)phenyl]imidazol-1-yl]-1-bixyclo [1.1.1]pentanyl]carbamat (60mg, 0,15mmol) trong HCl/EtOAc (4M, 2mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn được sử dụng trực tiếp.

N-(3-(4-(2-hydroxy-4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Hỗn hợp của axit 2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetic (19mg, 0,086mmol) trong DMF (1,0mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung HATU (36mg, 0,10mmol), muối HCl của 2-[1-(1-amino-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)imidazol-4-yl]-5-(triflometyl)phenol (30mg, 0,087mmol) và N-metyl morpholin (26mg, 0,26mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 40 phút. Hỗn hợp này được pha loãng với $H_2O$ (10mL) và được chiết bằng EtOAc (3 × 10mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô qua $Na_2SO_4$ khan, được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. LC-MS: m/z: 506,2 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,32 (br s, 1H), 7,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,36 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,75 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,38-2,23 (m, 2H).

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình đã nêu xuyên suốt bản mô tả.

Ví dụ 255 đến 269

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) |
|---|---|
| 255 | 515,1 |
| 256 | 488,2 |
| 257 | 472,2 |

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) |
|---|---|
| 258 | 503,0 |
| 259 | 474,1 |
| 260 | 504,2 |
| 261 | 390,2 |
| 262 | 462,1 |
| 263 | 456,1 |
| 264 | 474,1 |
| 265 | 491,1 |
| 266 | 511,1 |
| 267 | 483,1 |
| 268 | 483,1 |
| 269 | 492,1 |

Ví dụ 270

N-(3-(4-(4-clo-2,3-diflophenyl)-1H-imidazol-1-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(-3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

4-clo-2,3-diflobenzoyl clorua

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát D sử dụng axit 4-clo-2,3-diflobenzoic (1,0g, 5,19mmol) $(COCl)_2$ (725mg, 5,71mmol) và DMF (2mL) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được sử dụng trực tiếp.

2-brom-1-(4-clo-2,3-diflophenyl)etanon

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát E sử dụng 4-clo-2,3-diflo benzoyl clorua $TMSCHN_2$ (2M, 5,19mL) và HBr (2,10g, 10,4mmol, 40%). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Sản phẩm thô (0,8g, 57%) được sử dụng trực tiếp ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,73-7,68 (m, 1H), 8,34-7,32 (m, 1H), 4,47 (s, 2H).

N-(3-((2-(4-clo-2,3-diflophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(-3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát F sử dụng 2-brom-1-(4-clo-2,3-diflophenyl)etanon (200mg, 0,74mmol), muối HCl của N-(3-aminobixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(-3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (245mg, 0,74mmol) và $Na_2CO_3$ (315mg, 2,97mmol) trong MeCN (5mL) ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Phần cặn được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp

chất nêu ở đề mục. LC-M: m/z = 483,2 $[M+H]^+$.

N-(3-(N-(2-(4-clo-2,3-diflophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(-3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát G sử dụng N-(3-((2-(4-clo-2,3-diflophenyl)-2-oxoetyl)amino)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(-3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (400mg, 0,83mmol), $Ac_2O$ (483mg, 3,31mmol) và HCOOH (1,5mL) trong DCM (2mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (PE:EtOAc = 1:1) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z = 511,2 $[M+H]^+$.

N-(3-(4-(4-clo-2,3-diflophenyl)-1H-imidazol-1-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(-3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng quát H sử dụng N-(3-(N-(2-(4-clo-2,3-diflophenyl)-2-oxoetyl)formamido)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-(3-cis-(triflometoxy)xyclobutoxy)axetamit (150mg, 0,29mmol) và $NH_4OAc$ (113mg, 1,47mmol) trong AcOH (10mL) ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ trong điều kiện $N_2$. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (trung tính) trong các điều kiện sau: cột: Waters Xbridge 150 x 25mm, 5μM; pha động: [nước ($NH_4HCO_3$ 10mM)-ACN]; B%: 45%-75%, 10 phút để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z = 492,1 $[M+H]^+$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (ddd, J = 2,0, 7,2, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,2, 4,0 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 2,0, 6,8, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,35 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 2,85 (dtd, J = 3,2, 6,8, 10,0 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,35-2,24 (m, 2H).

Các ví dụ sau như được thể hiện trong Bảng 1 được tổng hợp thông qua quy trình tương tự với các quy trình đã nêu xuyên suốt bản mô tả.

Ví dụ 271 đến 277

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) |
|---|---|
| 271 | 492,1 |
| 272 | 520,1 |
| 273 | 548,2 |
| 274 | 462,1 |
| 275 | 422,4 |
| 276 | 476,3 |

| Ví dụ | LC-MS (m/z, $[M+H]^+$) |
|---|---|
| 277 | 496,4 |

Dữ liệu proton NMR đối với các hợp chất chọn lọc được nêu trong Bảng 3.

Bảng 3

| Ví dụ | Dữ liệu Proton NMR |
|---|---|
| 159 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,09 (s, 1 H), 6,84 (dd, J = 6,30, 1,53 Hz, 2 H), 6,80 (br d, J = 8,56 Hz, 1 H), 4,71 (quin, J = 7,55 Hz, 1 H), 4,43 (dd, J = 10,21, 2,75 Hz, 1 H), 3,33 (tt, J = 10,18, 7,73 Hz, 1 H), 2,76 - 2,93 (m, 4 H), 2,66 - 2,73 (m, 2 H), 2,65 (s, 6 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 1 H) LC-MS: m/z: 468,2 $[M+H]^+$ |
| 160 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,09 (s, 1 H), 6,84 (dd, J = 6,30, 1,53 Hz, 2 H), 6,80 (br d, J = 8,44 Hz, 1 H), 4,71 (quin, J = 7,55 Hz, 1 H), 4,43 (dd, J = 10,21, 2,75 Hz, 1 H), 3,33 (tt, J = 10,18, 7,73 Hz, 1 H), 2,78 - 2,96 (m, 4 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 2,64 (s, 6 H), 2,39 - 2,48 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H) |
| 207 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,77 (dd, J = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,69 (ddd, J = 8,99, 2,81, 1,21 Hz, 1 H), 4,53 - 4,63 (m, 1 H), 4,45 - 4,52 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,60 (t, J = 8,49 Hz, 1 H), 3,11 (dd, J = 8,49, 6,95 Hz, 1 H), 2,41 - 2,58 (m, 8 H), 2,10 - 2,25 (m, 3 H) |
| 208 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,77 (dd, J = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,69 (dt, J = 8,93, 1,38 Hz, 1 H), 4,54 - 4,63 (m, 1 H), 4,44 - 4,52 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,60 (t, J = 8,49 Hz, 1 H), 3,11 (dd, J = 8,49, 6,95 Hz, 1 H), 2,42 - 2,57 (m, 8 H), 2,10 - 2,24 (m, 3 H) |
| 209 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,77 (dd, J = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,69 (dt, J = 8,93, 1,38 Hz, 1 H), 4,82 (quin, J = 6,67 Hz, 1 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,62 (t, J = 8,49 Hz, 1 H), 3,08 (t, J = 7,94 Hz, 1 H), 2,54 - 2,63 (m, 1 H), 2,46 - 2,53 (m, 7 H), 2,33 - 2,46 (m, 3 H) |
| 210 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,77 (dd, J = 10,14, 2,87 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 9,26, 2,21 Hz, 1 H), 4,82 (quin, J = 6,78 Hz, 1 H), 4,51 - 4,60 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,62 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 2,54 - 2,64 (m, 1 H), 2,46 - 2,53 (m, 7 H), 2,33 - 2,45 (m, 3 H) |
| 218 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (br s, 1H), 6,77 (dd, J = 2,8, 10,3 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 1,2, 2,8, 8,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,59 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,12 - 2,97 (m, 2H), 2,70 - 2,30 (m, 11H) |
| 219 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 2,9, 10,3 Hz, 1H), 6,69 (td, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,59 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,72 - 2,26 (m, 11H) |

Điều kiện tách

Các điều kiện tách đối với các hợp chất chọn lọc là như sau.

Hợp chất 157 và 158 được tách bằng phương pháp SFC trong các điều kiện sau: cột: Chiralpak AD-3 150mm x 4,6mm, 3µm; pha động: Pha động: A đối với SFC $CO_2$ và B đối với MeOH (IPA 0,05%), Gradien: B trong A từ 10% đến 40% trong 6 phút. Tốc độ dòng: 2,5 mL/phút Bước sóng: 220 nm Áp suất sau hệ thống: 10,3 MPa (1500psi).

Hợp chất 159 và 160 được tách bằng phương pháp SFC trong các điều kiện sau: cột: DAICEL Chiralpak AD-H (250mm x 30mm, 5µm); pha động: A: $CO_2$. B: $NH_4OH$ 0,1% trong MeOH; gradien: B% trong A: 25%-25% trong 5 phút).

Hợp chất 208 và 209 được tách bằng phương pháp SFC trong các điều kiện sau: Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo (Nano-micro Kromasil C18 100mm x 30mm, 5 µm; pha động: A: TFA 0,1% trong nước, B: MeCN, gradien: B% trong A: 45%-65% trong 10 phút) và sau đó bằng phương pháp SFC không đối xứng (Chiralpak IC-H 250mm x 30mm, 5 µm; pha động: A: $CO_2$, B: $NH_4OH$ 0,1% trong IPA, gradien: B% trong A: 45%-45% trong 6 phút).

Hợp chất 217 và 218 được tách bằng phương pháp SFC trong các điều kiện sau: Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp SFC (Chiralpak AD-H 250mm x 30mm, 5 µm, 40°C; pha động: A: $CO_2$, B: $NH_4OH$ 0,1% trong MeOH; gradien: B% trong A: 35%-35% trong 6 phút, Dòng chảy: 70 g/phút, Áp suất 10 Mpa (100 bar)).

Ví dụ hoá sinh 1

Thử nghiệm hoá sinh của các hợp chất

Sự căng thẳng tế bào dẫn đến sự hoạt hoá con đường đáp ứng căng thẳng hợp nhất thông qua một trong bốn kinaza của yếu tố khởi đầu có nhân điển hình 2α và tạm ngừng sự dịch mã tổng thể, mặc dù cho phép dịch mã các sản phẩm phiên mã chọn lọc giống như yếu tố phiên mã hoạt hoá ATF4 (activating transcription factor 4) mà quan trọng đối với đáp ứng với sự căng thẳng tế bào. Trong các điều kiện bình thường, các khung đọc mở (ORF) nhỏ ở 5' UTR của ATF4 chiếm ribosom và ngăn ngừa sự dịch mã trình tự mã hoá của ATF4. Tuy nhiên, trong các điều kiện căng thẳng, ribosom quét qua các ORF ngược dòng và ưu tiên bắt đầu dịch mã ở trình tự mã hoá của ATF4, Theo cách này, sự dịch mã, và do đó là mức protein của ATF4 là kết quả đọc của sự hoạt hoá con đường ISR. Vì vậy, sự dung hợp uORF và sự bắt đầu trình tự mã hóa của ATF với thụ thể tế bào chung giống như nano-luciferaza tạo ra chỉ điểm nhạy và có năng suất cao

của hoạt tính con đường ISR.

Hợp chất như đã nêu ở đây được thử nghiệm trong thử nghiệm sau. Thành phần chỉ thị ATF4 Nano Luciferaza được xây dựng cấu trúc bằng cách dung hợp vùng không được dịch mã ở đầu 5' (5'-UTR) độ dài đầy đủ của người và một phần nhỏ của trình tự mã hóa của gen nghịch ATF4 của trình tự mã hóa Nano Luciferaza (NLuc) thiếu codon bắt đầu của nó. Cụ thể, nucleotit +1 đến +364 (so với điểm bắt đầu dịch mã) của biến thể phiên mã ATF4 2 (NCBI NM_182810.2) có bên sườn đầu 5' là EcoRI và đầu 3' là vị trí enzym giới hạn BamHI được tổng hợp và được tách dòng vào các vị trí tách dòng EcoRI/BamHI của vectơ lentivirut pLVX-EF1a-IRES-Puro (Clontech). Các hạt lentivirut được sản xuất ra với các liều đơn Lenti-X (VSV-G, Clontech) theo chỉ dẫn của nhà sản xuất và được sử dụng để tải nạp dòng tế bào u thần kinh đệm H4 ở người (ATCC HTB-148). Các tế bào H4 được chọn lọc với 1,25µg/mL Puromyxin, và các dòng tế bào đơn dòng được tạo ra bằng cách pha loãng có giới hạn. Các tác giả sáng chế sử dụng dòng tế bào này để tạo ra thử nghiệm đáp ứng căng thẳng hợp nhất (ISR) để đánh giá hoạt tính của các chất ức chế con đường ISR thông qua kết quả đọc phát quang. Dòng tế bào H4 ATF4-NLuc (clon 17) được dàn trên đĩa ở mật độ 15.000 hoặc 2.50 tế bào lần lượt trong 96 giếng hoặc 384 giếng trong DMEM + huyết thanh bào thai bò 10%. 24 giờ sau đó, hợp chất thử nghiệm đã được pha loãng trong dimetyl sulfoxit (DMSO) được bổ sung vào trong 30 phút ở nhiệt độ 37 độ Celsius, sau đó là hoạt hoá con đường ISR bằng dung dịch nước natri arsenit 50um trong 6 giờ nữa. Chất phản ứng Nano Glo luciferaza (N1150, Promega) được bổ sung theo chỉ dẫn của nhà sản xuất và tín hiệu phát quang (tương ứng với mức độ dịch mã ATF4 và do đó là sự hoạt hoá con đường ISR) được đọc bằng bộ đọc dạng đĩa tiêu chuẩn có khả năng phát hiện sự phát quang.

Trong bảng dưới đây, hoạt tính của hợp chất thử nghiệm được nêu trong Bảng 4 như sau: +++ = $IC_{50}$ < 1µM; ++ = $IC_{50}$ 1-10µM; + = $IC_{50}$ > 10µM.

Bảng 4

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 1 | ++ |
| 2 | ++ |
| 3 | +++ |
| 4 | ++ |
| 5 | +++ |
| 6 | +++ |
| 7 | +++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 8 | +++ |
| 9 | +++ |
| 10 | +++ |
| 11 | +++ |
| 12 | +++ |
| 13 | +++ |
| 14 | +++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 15 | +++ |
| 16 | +++ |
| 17 | +++ |
| 18 | +++ |
| 19 | +++ |
| 20 | +++ |
| 21 | +++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 22 | +++ |
| 23 | +++ |
| 24 | +++ |
| 25 | +++ |
| 26 | +++ |
| 27 | +++ |
| 28 | +++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 29 | +++ |
| 31 | ++ |
| 32 | +++ |
| 33 | +++ |
| 34 | +++ |
| 35 | +++ |
| 36 | +++ |
| 37 | ++ |
| 38 | +++ |
| 39 | +++ |
| 40 | +++ |
| 41 | +++ |
| 42 | ++ |
| 43 | +++ |
| 44 | +++ |
| 45 | +++ |
| 46 | +++ |
| 47 | +++ |
| 48 | +++ |
| 49 | +++ |
| 50 | +++ |
| 51 | +++ |
| 52 | +++ |
| 53 | +++ |
| 55 | +++ |
| 56 | ++ |
| 57 | ++ |
| 58 | +++ |
| 59 | ++ |
| 60 | +++ |
| 61 | +++ |
| 62 | +++ |
| 63 | +++ |
| 64 | +++ |
| 65 | +++ |
| 66 | +++ |
| 67 | +++ |
| 68 | +++ |
| 69 | +++ |
| 70 | +++ |
| 71 | +++ |
| 72 | +++ |
| 73 | ++ |
| 74 | +++ |
| 75 | ++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 76 | +++ |
| 77 | +++ |
| 78 | +++ |
| 79 | +++ |
| 80 | +++ |
| 81 | +++ |
| 82 | +++ |
| 83 | ++ |
| 84 | +++ |
| 85 | ++ |
| 86 | +++ |
| 87 | +++ |
| 88 | +++ |
| 89 | +++ |
| 90 | + |
| 91 | +++ |
| 92 | +++ |
| 93 | +++ |
| 94 | ++ |
| 95 | +++ |
| 96 | +++ |
| 97 | ++ |
| 98 | ++ |
| 99 | + |
| 100 | +++ |
| 101 | ++ |
| 102 | ++ |
| 103 | +++ |
| 104 | +++ |
| 105 | +++ |
| 106 | +++ |
| 107 | +++ |
| 108 | +++ |
| 109 | +++ |
| 110 | +++ |
| 111 | +++ |
| 112 | +++ |
| 113 | +++ |
| 114 | ++ |
| 115 | ++ |
| 116 | ++ |
| 117 | ++ |
| 118 | ++ |
| 119 | ++ |
| 120 | +++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 121 | +++ |
| 122 | +++ |
| 123 | +++ |
| 124 | +++ |
| 125 | +++ |
| 126 | +++ |
| 127 | +++ |
| 128 | ++ |
| 129 | ++ |
| 130 | +++ |
| 131 | + |
| 132 | +++ |
| 133 | +++ |
| 134 | +++ |
| 135 | +++ |
| 136 | +++ |
| 137 | +++ |
| 138 | +++ |
| 139 | +++ |
| 140 | +++ |
| 141 | +++ |
| 142 | +++ |
| 143 | +++ |
| 144 | +++ |
| 145 | +++ |
| 146 | +++ |
| 147 | +++ |
| 148 | +++ |
| 149 | +++ |
| 150 | +++ |
| 151 | +++ |
| 152 | +++ |
| 153 | +++ |
| 154 | +++ |
| 155 | +++ |
| 156 | +++ |
| 157 | +++ |
| 158 | +++ |
| 159 | +++ |
| 160 | +++ |
| 161 | +++ |
| 162 | +++ |
| 163 | +++ |
| 164 | +++ |
| 165 | +++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 166 | +++ |
| 167 | +++ |
| 168 | +++ |
| 169 | +++ |
| 170 | +++ |
| 171 | +++ |
| 172 | ++ |
| 173 | +++ |
| 174 | +++ |
| 175 | +++ |
| 176 | +++ |
| 177 | +++ |
| 178 | +++ |
| 179 | +++ |
| 180 | ++ |
| 181 | +++ |
| 182 | +++ |
| 183 | +++ |
| 184 | +++ |
| 185 | +++ |
| 186 | +++ |
| 187 | +++ |
| 188 | +++ |
| 189 | +++ |
| 190 | +++ |
| 191 | +++ |
| 192 | +++ |
| 193 | +++ |
| 194 | +++ |
| 195 | +++ |
| 196 | +++ |
| 197 | +++ |
| 198 | +++ |
| 199 | +++ |
| 200 | +++ |
| 201 | +++ |
| 202 | +++ |
| 203 | +++ |
| 204 | +++ |
| 205 | +++ |
| 206 | +++ |
| 207 | +++ |
| 208 | +++ |
| 209 | +++ |
| 210 | +++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 211 | +++ |
| 212 | +++ |
| 213 | ++ |
| 214 | +++ |
| 215 | ++ |
| 216 | +++ |
| 217 | ++ |
| 218 | +++ |
| 219 | + |
| 220 | +++ |
| 221 | +++ |
| 222 | +++ |
| 223 | ++ |
| 224 | +++ |
| 225 | +++ |
| 226 | +++ |
| 227 | +++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 228 | +++ |
| 229 | +++ |
| 230 | +++ |
| 231 | +++ |
| 232 | +++ |
| 233 | +++ |
| 234 | ++ |
| 235 | +++ |
| 236 | +++ |
| 237 | +++ |
| 238 | +++ |
| 239 | +++ |
| 240 | +++ |
| 241 | +++ |
| 242 | +++ |
| 243 | +++ |
| 244 | +++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 245 | +++ |
| 246 | +++ |
| 247 | +++ |
| 248 | +++ |
| 249 | +++ |
| 250 | +++ |
| 251 | +++ |
| 252 | +++ |
| 253 | +++ |
| 254 | +++ |
| 255 | +++ |
| 256 | +++ |
| 257 | +++ |
| 258 | +++ |
| 259 | +++ |
| 260 | +++ |
| 261 | ++ |

| Ví dụ | Hoạt tính |
|---|---|
| 262 | +++ |
| 263 | +++ |
| 264 | +++ |
| 265 | +++ |
| 266 | +++ |
| 267 | +++ |
| 268 | +++ |
| 269 | +++ |
| 270 | +++ |
| 271 | +++ |
| 272 | +++ |
| 273 | +++ |
| 274 | +++ |
| 275 | +++ |
| 276 | +++ |
| 277 | +++ |

Dữ liệu cụ thể đối với các hợp chất nhất định được thể hiện dưới đây trong Bảng 5.

Bảng 5

| Ví dụ | $IC_{50}$ |
|---|---|
| 3 | 0,0092 |
| 6 | 0,0025 |
| 15 | 0,0171 |
| 49 | 0,0182 |
| 51 | 0,0137 |
| 61 | 0,0019 |
| 70 | 0,0028 |
| 81 | 0,0118 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ |
|---|---|
| 133 | 0,0181 |
| 136 | 0,0220 |
| 139 | 0,0043 |
| 146 | 0,0037 |
| 148 | 0,0026 |
| 151 | 0,0355 |
| 152 | 0,0382 |
| 157 | 0,0092 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ |
|---|---|
| 161 | 0,0134 |
| 162 | 0,0149 |
| 163 | 0,0085 |
| 166 | 0,0081 |
| 167 | 0,0439 |
| 169 | 0,0038 |
| 179 | 0,1025 |
| 189 | 0,0285 |

| Ví dụ | $IC_{50}$ |
|---|---|
| 236 | 0,0215 |
| 248 | 0,0282 |
| 254 | 0,0053 |
| 269 | 0,0075 |
| 270 | 0,0011 |

Ví dụ sinh học 2

Độ thẩm thấu MDCKII-MDR1

Hàng rào máu não (blood brain barrier: BBB) tách máu tuần hoàn từ dịch ngoại bào của hệ thần kinh trung ương (CNS). Độ thẩm thấu màng chủ động (passive membrane permeability: Papp) và thế thoát cơ chất P-gp (P-glycoprotein) được xác định bằng cách sử dụng dòng tế bào MDCKII-MDR1 làm mô hình thẩm thấu hữu hiệu in vitro của hợp chất thông qua BBB. Thử nghiệm hai chiều (đỉnh đến đáy bên (A□B) và đáy bên đến đỉnh (B□A)), khi không có và khi có GF120918 (chất ức chế P-gp) được

tiến hành bằng cách sử dụng tế bào MDCKII-MDR1 được dàn trên đĩa từ trước (Corning HTS Transwell-96) thu được từ SOLVO Biotechnology. Thử nghiệm được tiến hành ở 3μM trong 90 phút ba lần, sử dụng HBSS + chất đệm vận chuyển HEPES 12,5mM có độ pH = 7,4. Sau khi ủ các mẫu từ đối tượng cho và đối tượng nhận, các giếng được loại bỏ và được đo bằng LC-MS/MS. Các mẫu được chiết bằng cách kết tủa protein với axetonitril chứa chất nội chuẩn (IS) thích hợp có khối lượng và phân tử khối đã biết. Chất kết tủa được ly tâm trong 10 phút ở 3000 rpm (vòng/phút). Sau đó, các phần dịch nổi bề mặt được thu gom, được pha loãng nếu cần thiết, và được tiêm phun trên hệ thống LC-MS/MS. Cặp ion bố mẹ/con (parent/daughter) cụ thể đối với vật phẩm thử nghiệm và IS được sử dụng để đo có chọn lọc các vật phẩm thử nghiệm. Papp (độ thẩm thấu biểu kiến được biểu diễn theo giá trị nm/sec [nanomet/giây]) được tính theo phương trình sau:

$$Papp\,(nm/\sec) = \left(\frac{dQ}{dt}\right)x\left(\frac{1}{C0}\right)x\left(\frac{1}{A}\right)$$

Trong đó dQ/dt là tốc độ thẩm thấu, $C_0$ là nồng độ ban đầu trong dung dịch cho (được biểu diễn ở dạng tỷ lệ IS), A và B là diện tích bề mặt của bộ lọc (diện tích bề mặt của lớp đơn tế bào).

Tỷ lệ thoát của lớp đơn (efflux ratio: ER) thu được bằng cách sử dụng phương trình sau:

$$EffluxRatio = \left(\frac{B - APapp(nm/\sec)}{A - BPapp(nm/\sec)}\right)$$

Hợp chất có tỷ lệ thoát MDCKII-MDR1 thấp hơn hoặc bằng 2,5 có thể chứng tỏ khả năng đi qua màng ngăn máu não.

Các hợp chất sau được phát hiện là có tỷ lệ thoát MDCKII-MDR1 thấp hơn hoặc bằng 2,5: Ví dụ 3, Ví dụ 6, Ví dụ 49, Ví dụ 61, Ví dụ 70, Ví dụ 81, Ví dụ 133, Ví dụ 139, Ví dụ 146, Ví dụ 166, Ví dụ 169, Ví dụ 189, Ví dụ 236, Ví dụ 248, Ví dụ 254, và Ví dụ 270.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế.

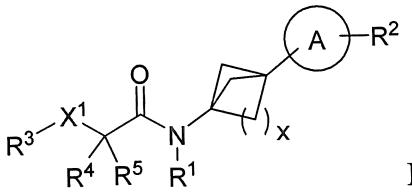
Sáng chế được mô tả ở đây theo hướng minh họa có thể được thực hiện một cách thích hợp khi không có thành phần hoặc các thành phần bất kỳ, giới hạn hoặc các giới hạn bất kỳ, không được bộc lộ cụ thể ở đây. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "gồm", "bao gồm", "chứa", v.v. sẽ được hiểu theo nghĩa mở rộng và không giới hạn. Ngoài ra, các thuật ngữ và cụm từ được sử dụng ở đây được sử dụng ở dạng thuật ngữ mô tả và không nhằm giới hạn, và không có dự định sử dụng các thuật ngữ và cụm từ này để loại trừ các dạng tương đương bất kỳ của các dấu hiệu đã thể hiện và mô tả hoặc các phần của chúng, nhưng hiểu được rằng có thể có các cải biến khác nhau trong phạm vi của sáng chế được bảo hộ.

Tất cả các công bố đơn, đơn sáng chế, sáng chế, và các tài liệu tham khảo khác được đề cập ở đây được kết hợp toàn bộ một cách rõ ràng bằng cách viện dẫn, ở cùng mức độ như thể mỗi tài liệu này được kết hợp bằng cách viện dẫn riêng rẽ. Trong trường hợp mâu thuẫn, thì sáng chế, bao gồm các định nghĩa, sẽ kiểm soát.

Hiểu được rằng mặc dù bản mô tả được mô tả cùng với các phương án ở trên, thì phần mô tả ở trên và các ví dụ nhằm minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các khía cạnh, ưu điểm và cải biến khác nằm trong phạm vi của sáng chế sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức II:



II

hoặc muối, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là heteroaryl hoặc heteroxyclyl tuỳ ý được thế, với điều kiện khi vòng A là heteroxyclyl tuỳ ý được thế và được liên kết với xycloalkyl có cầu qua nguyên tử vòng nitơ, thì nguyên tử cacbon trên vòng A liền kề với điểm gắn không được thế bằng =O hoặc =S;

x bằng 1 hoặc 2;

$X^1$ là O hoặc liên kết;

$R^1$ là hydro hoặc $C_{2-12}$ alkynyl;

$R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

$R^3$ là $C_{1-12}$ alkyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

mỗi $R^4$ và $R^5$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-12}$ alkyl, trong đó mỗi gốc độc lập tuỳ ý được thế bằng hydroxyl;

hoặc $R^3$ và $R^4$, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, liên kết với nhau để tạo thành $C_{3-10}$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$;

mỗi $R^6$, $R^7$ và $R^8$ độc lập là hydro, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ hoặc $-S(O)_{1-2}NR^{20}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^6$, $R^7$ và $R^8$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{12}$; hoặc

hai trong số $R^6$, $R^7$ và $R^8$ cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, oxo, hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino;

mỗi $R^{11}$ độc lập là halo, xyano, nitro, oxo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ hoặc $-NR^6C(O)OR^7$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^{11}$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{12}$;

mỗi $R^{12}$ độc lập là halo, xyano, nitro, oxo, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, $C_{1-12}$ alkyl, $C_{2-12}$ alkenyl, $C_{2-12}$ alkynyl, $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ hoặc $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl của $R^{12}$ độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino;

mỗi $R^{20}$ và $R^{21}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; hoặc

$R^{20}$ và $R^{21}$ cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; và

mỗi $R^{30}$ và $R^{31}$ độc lập là hydro hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino; hoặc

$R^{30}$ và $R^{31}$ cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxyclyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc $C_{1-12}$ alkyl độc lập tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều oxo, halo, hydroxyl hoặc amino.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $X^1$ là O.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó x bằng 1.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó vòng A là vòng heteroaryl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl có năm cạnh.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroaryl có năm cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ và tuỳ ý có 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và/hoặc lưu huỳnh.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó vòng A là triazol, oxazol, imidazol, oxadiazol, benzoxazol, pyrazol, triazol, thiadiazol, tetrazol, hoặc isoxazol.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó vòng A là vòng heteroxyclyl tuỳ ý được thế.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó vòng A là $C_{2-4}$ heteroxyclyl có năm cạnh tuỳ ý được thế.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó vòng A là vòng $C_{2-4}$ heteroxyclyl có năm cạnh tuỳ ý được thế có từ 1 đến 3 nguyên tử vòng nitơ và tuỳ ý có 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó vòng A là pyrolidin, imidazolidin, dihydropyrol, oxathiazolidin, dihydroisoxazol hoặc oxazolidin tuỳ ý được thế.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 11, trong đó vòng A là heteroxyclyl, vòng A có thể được thế thêm bằng một đến năm $R^{13}$ trong đó mỗi $R^{13}$ độc lập được chọn từ halo, xyano, oxo, thioxo, $C_{1-6}$ alkyl, $C_{1-6}$ alkoxy, $C_{1-6}$ haloalkyl, hoặc $C_{1-6}$ haloalkoxy.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 12, trong đó vòng A không được thế thêm và $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^2$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc aryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một đến sáu $R^{11}$.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^2$ là $C_{3-10}$

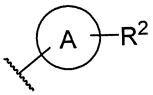
xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^2$ là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, phenyl, azetidinyl, pyrolidinyl, hoặc tetrahydrofuranyl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một đến sáu $R^{11}$.

17. Hợp chất theo điểm 16, trong đó $R^2$ được thế bằng ít nhất một $R^{11}$.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^{11}$ là hydroxyl, halo($C_{1-6}$ alkoxy), halo, xycloalkyl, xycloalkoxy, phenyl, $C_{1-6}$ alkoxycarbonyl, xyano, halo($C_{1-6}$ alkyl), halo($C_{1-6}$ alkoxy)xycloalkoxy, halo($C_{1-6}$ alkoxy)alkyl, halo(heteroxyclyl) hoặc halophenoxy.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $R^2$ là 1-floxyclopropyl, 2-metylxyclopropyl, 2,2-difloxyclopropyl, 3-(diflometoxy)xyclobutyl, 3-(triflometoxy)xyclobutyl, 3-(triflometyl)xyclobutyl, 3-xyanoxyclobutyl, 4-clo-3-flo-phenyl, 4-clophenyl, 2-xyanoxyclobutyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopropyl, hydroxyxyclobutyl, N-tert-butoxy(carbonyl)azetidin-3-yl, N-tert-butoxy(carbonyl)pyrolidin-3-yl, tetrahydrofuranyl, (triflometoxy)xyclobutoxy, 3-(1,1-difloetyl)xyclobutyl, 3-(1,1,1-trifloetyl)azetidinyl, 3-(triazol-2-yl)xyclobutyl, 3-(triflometylthio)xyclobutyl, hoặc 3-(xyclopropyl)xyclobutyl.

20. Hợp chất theo điểm 3, trong đó gốc  là 1-(3-xyanoxyclobutyl)triazol-4-yl, 1-(3-hydroxyxyclobutyl)triazol-4-yl, 1-(4-clophenyl)triazol-4-yl, 1-xyclobutyltriazol-4-yl, 2-(3-xyanoxyclobutyl)triazol-4-yl, 2-xyclobutyltriazol-4-yl, 3-[(triflometoxy)xyclobutoxy]-imidazol-1-yl, 3-xyanoxyclobutyl)triazol-4-yl, 3-xyclobutylisoxazol-5-yl, 4-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]imidazol-1-yl, 4-xyclobutylimidazol-1-yl, 4-xyclobutyloxazol-2-yl, 5-(1-floxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(2,2-difloxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(3-xyanoxyclobutyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-(4-clo-3-flo-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[2-metylxyclopropyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[3-(triflometoxy)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[3-(triflometyl)xyclobutyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[N-(1,1,1-trifloetyl)azetidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[N-(1,1,1-trifloetyl)pyrolidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[N-tert-butoxy(carbonyl)azetidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-[N-tert-butoxy(carbonyl)pyrolidin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-xyclobutyl-1,3,4-

oxadiazol-2-yl, 5-xyclobutyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl, 5-xyclobutylisoxazol-3-yl, 5-xyclobutyloxazol-2-yl, hoặc 5-xyclopentyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^3$ là $C_{1-12}$ alkyl, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^3$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^3$ là $C_{3-10}$ xycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^3$ là xyclobutyl, triazolyl hoặc phenyl, mỗi gốc tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^3$ là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $R^{11}$.

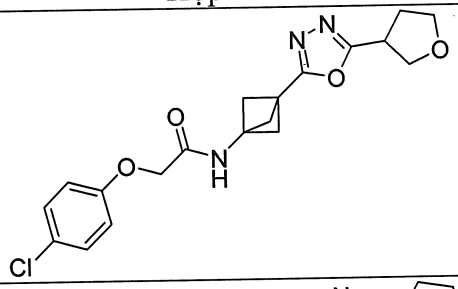
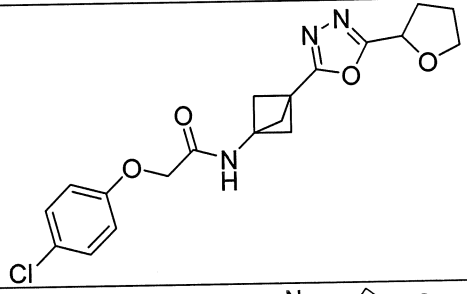
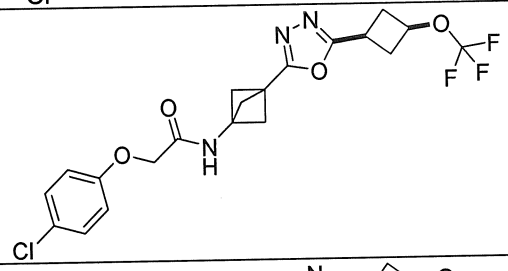
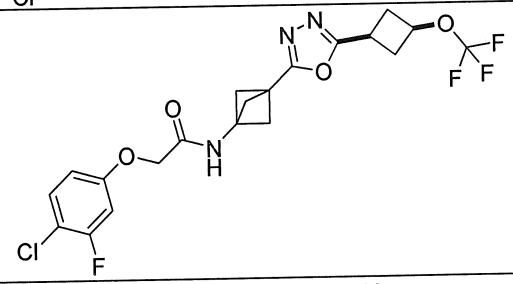
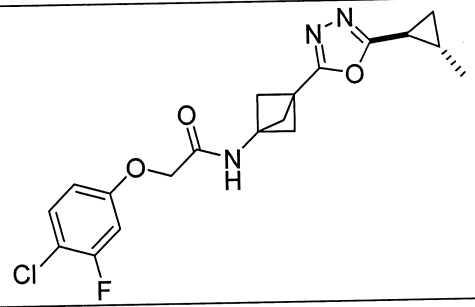
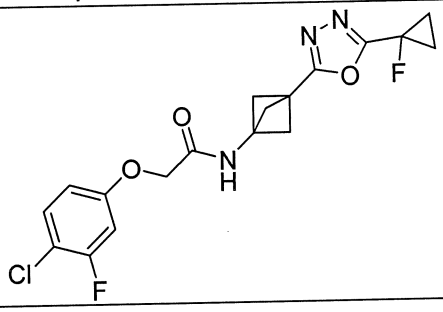
26. Hợp chất theo điểm 25, trong đó $R^3$ là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano, $C_{1-12}$ alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, và $C_{1-12}$ alkoxy tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halo.

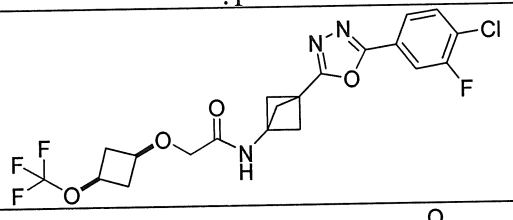
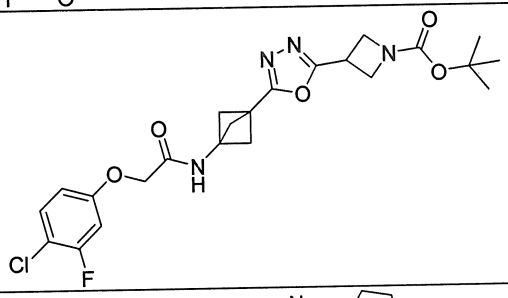
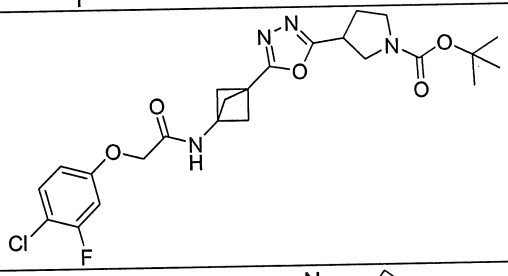
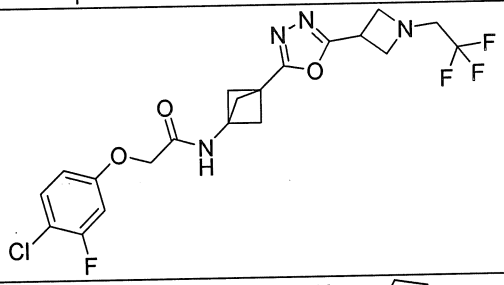
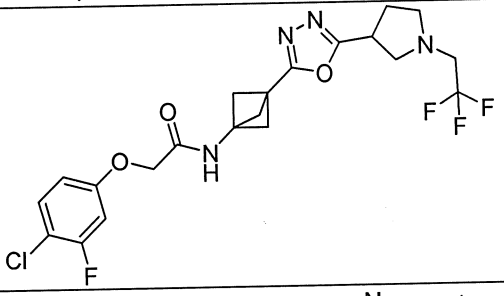
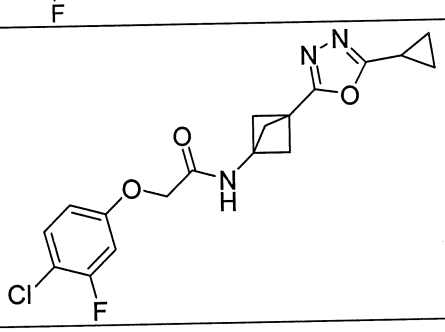
27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^3$ là phenyl được thế bằng clo, flo hoặc tổ hợp của chúng.

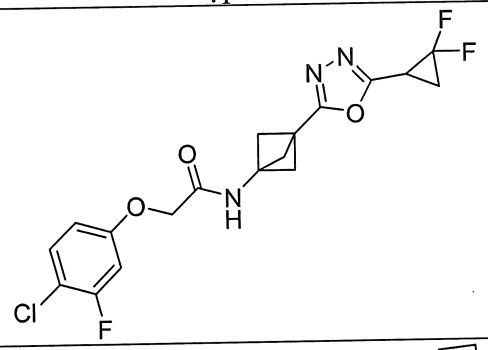
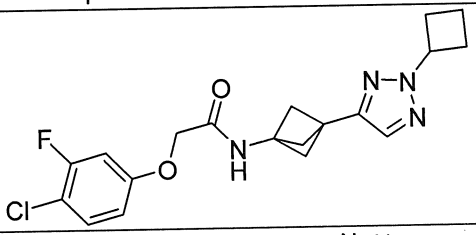
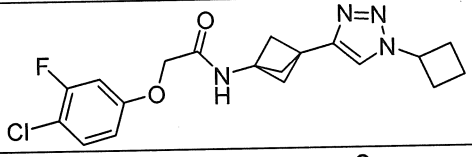
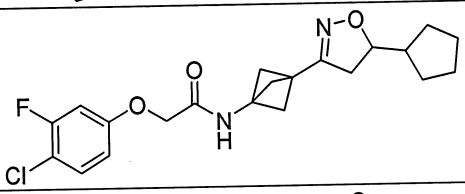
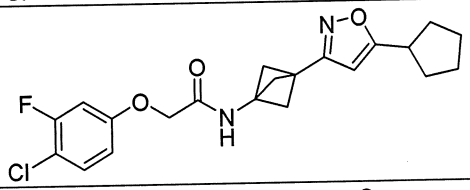
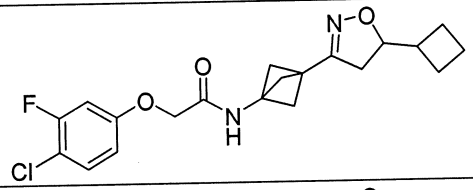
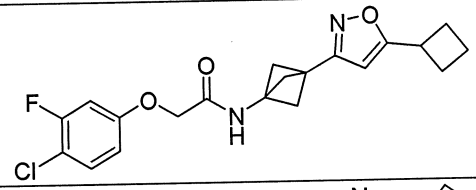
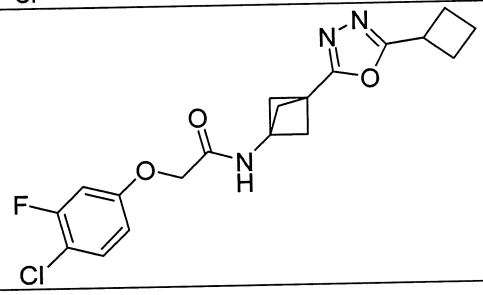
28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^3$ là 4-clophenyl, 4-clo-3-flophenyl hoặc triflometoxyxyclobut-2-yl.

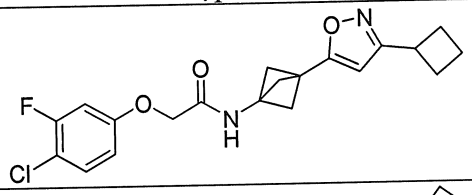
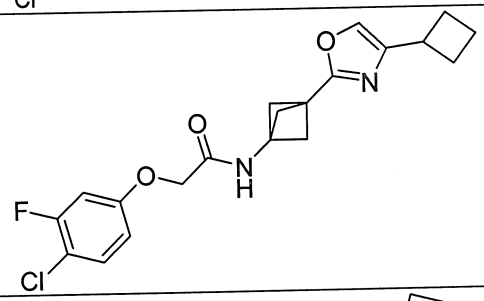
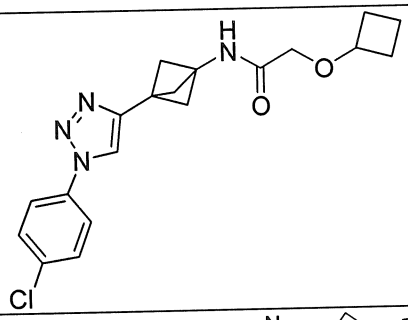
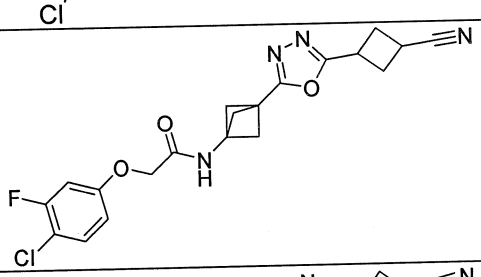
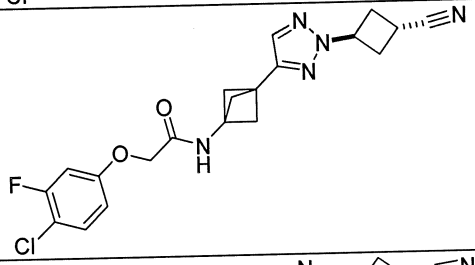
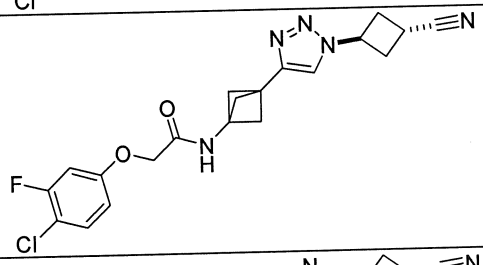
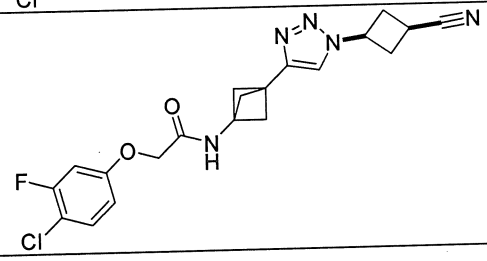
29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó $R^1$ là H.

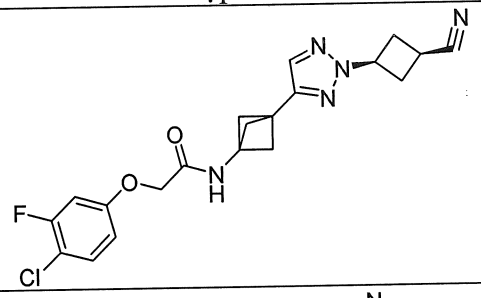
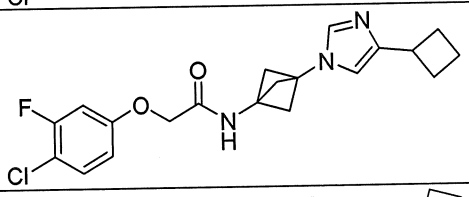
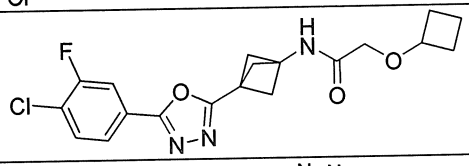
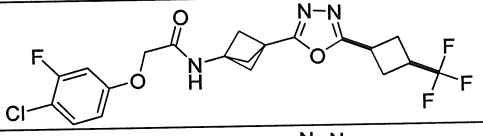
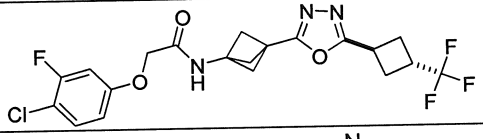
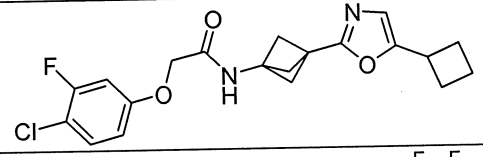
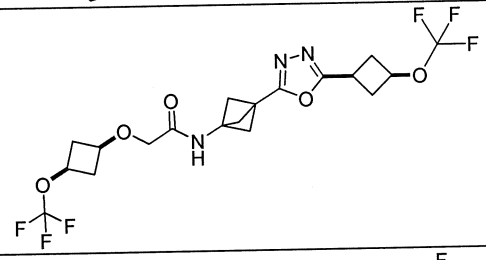
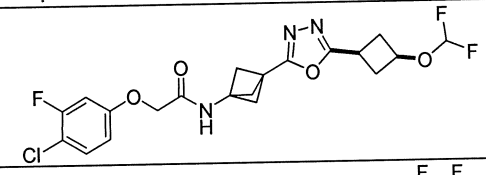
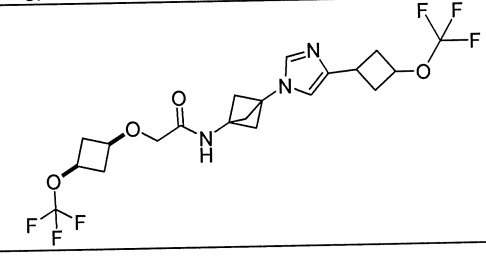
30. Hợp chất hoặc muối, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể dược dụng của nó được chọn từ:

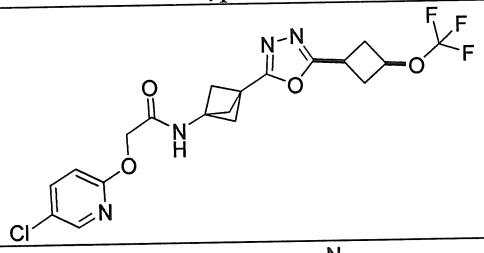
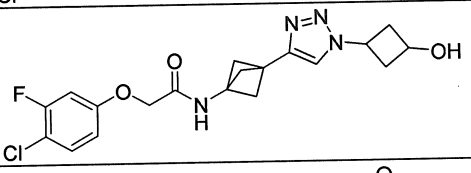
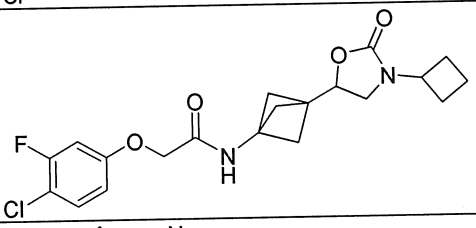
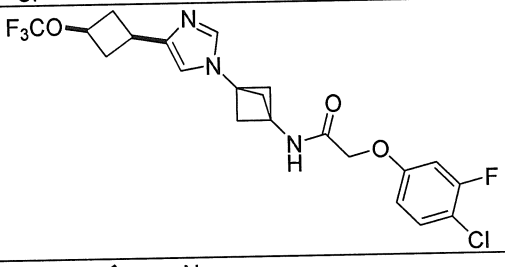
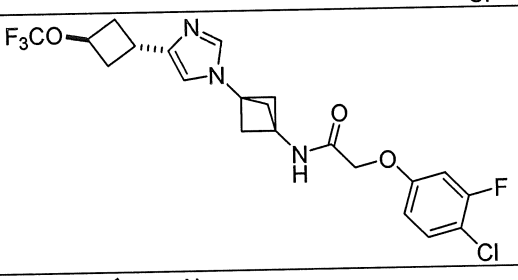
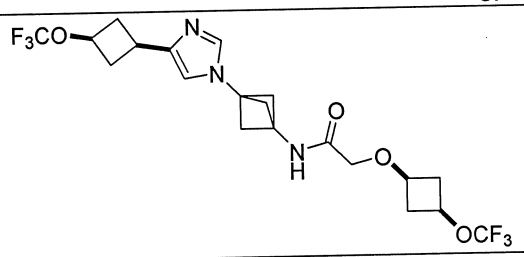
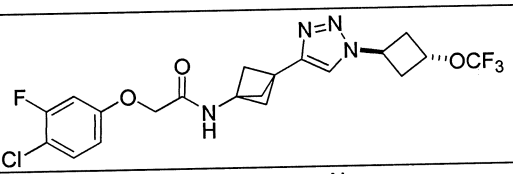
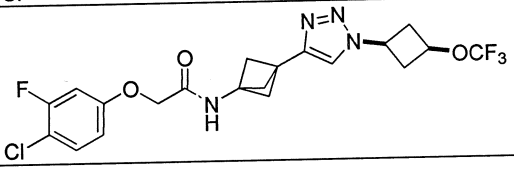
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 6 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |

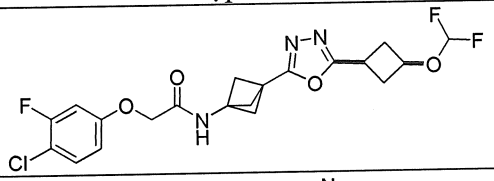
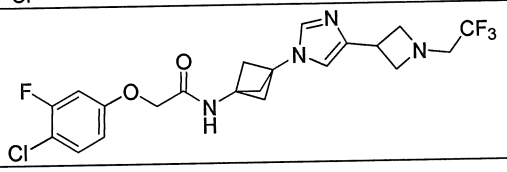
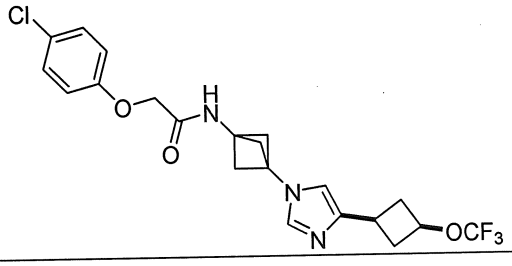
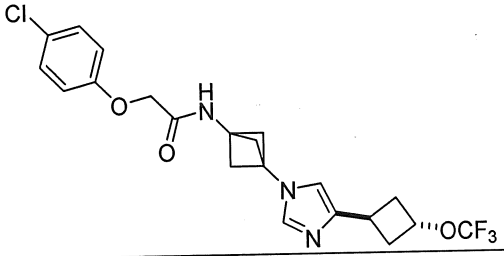
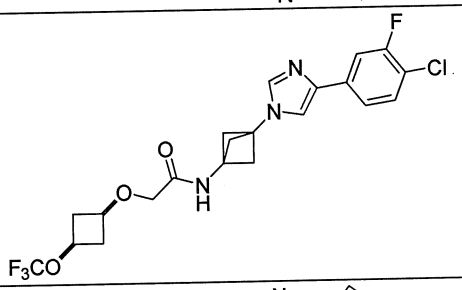
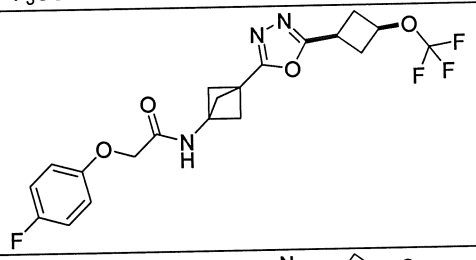
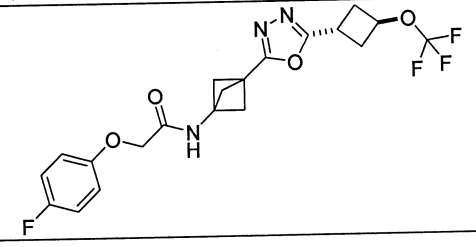
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 12 |  |
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |

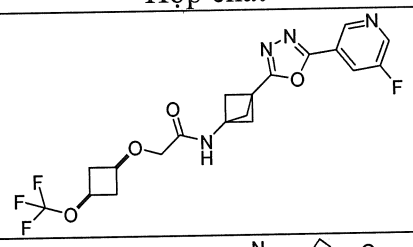
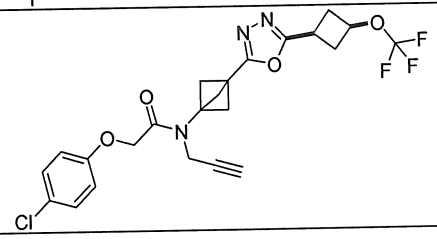
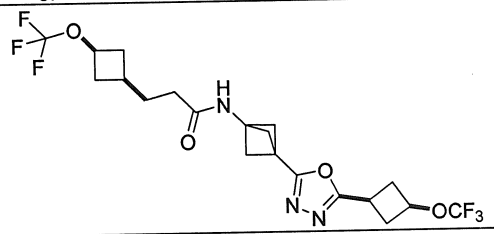
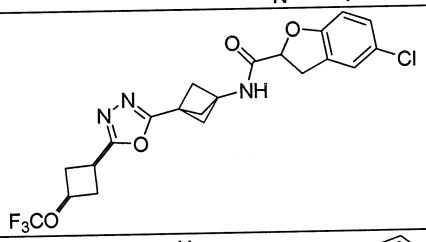
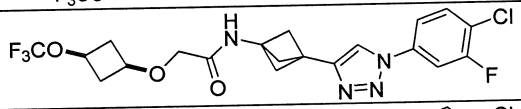
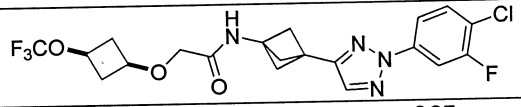
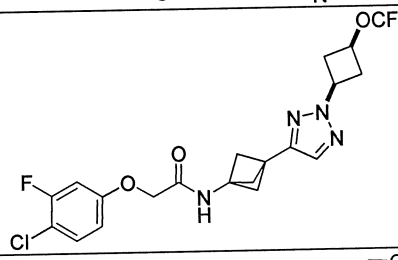
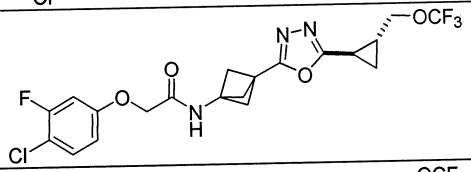
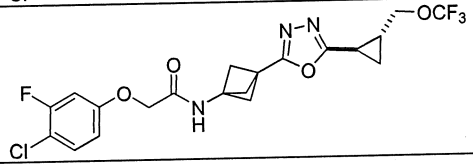
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |

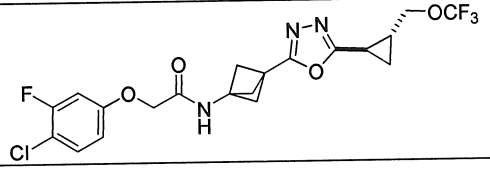
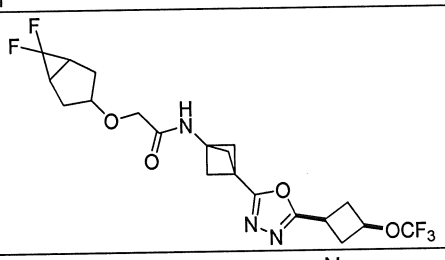
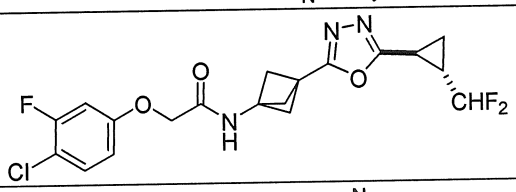
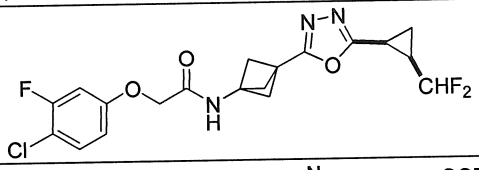
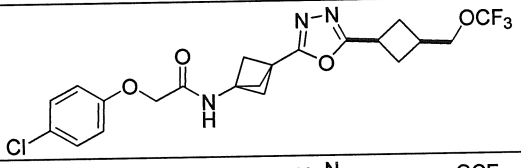
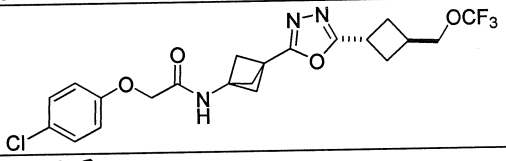
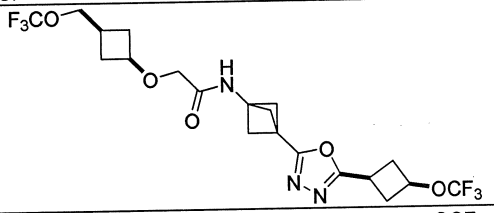
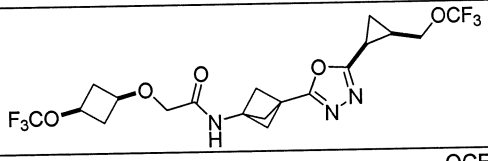
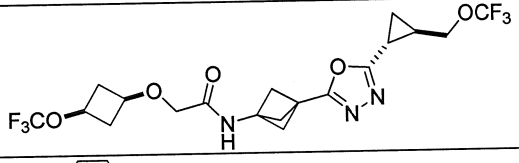
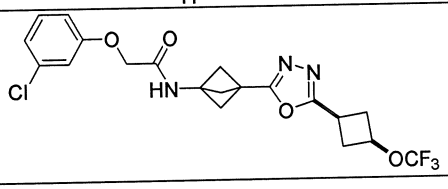
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |
| 29 |  |
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |

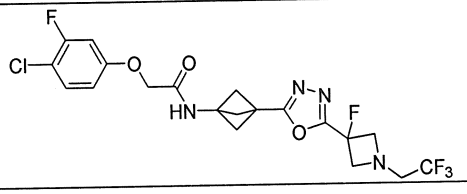
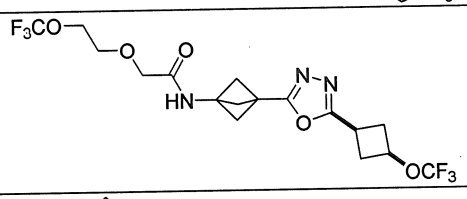
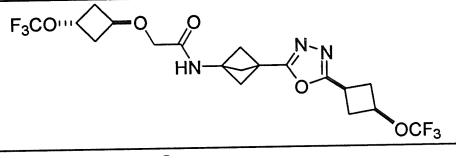
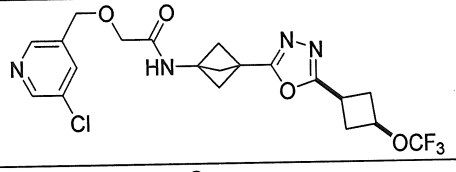
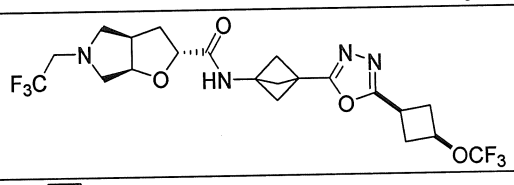
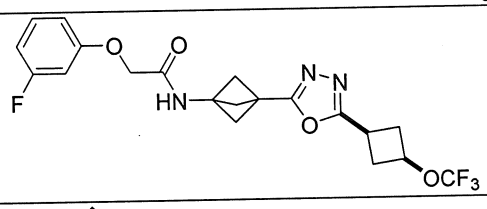
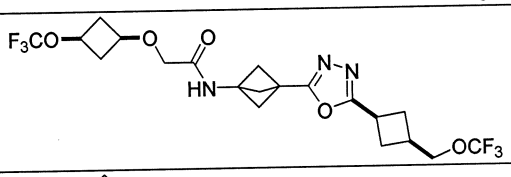
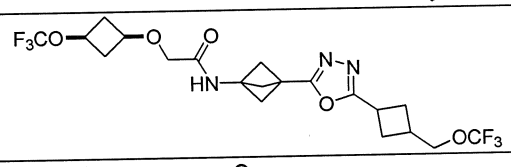
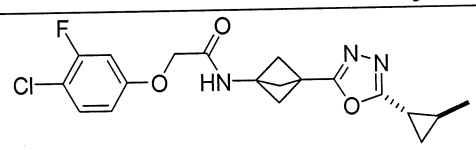
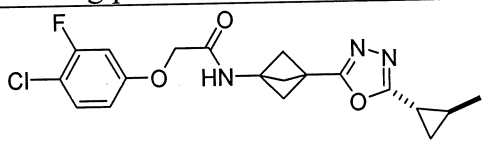
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 36 |  |
| 39 |  |
| 42 |  |
| 43 |  |
| 44 |  |
| 47 |  |
| 50 |  |
| 51 |  |
| 52 |  |

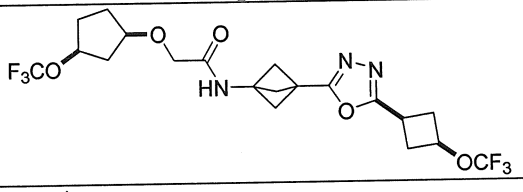
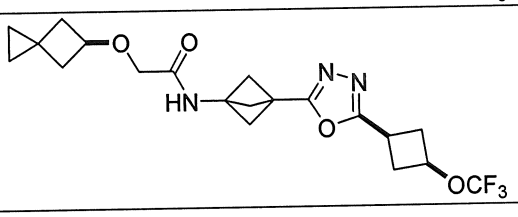
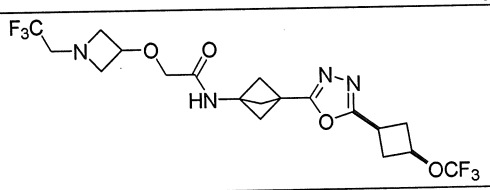
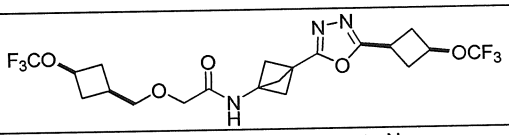
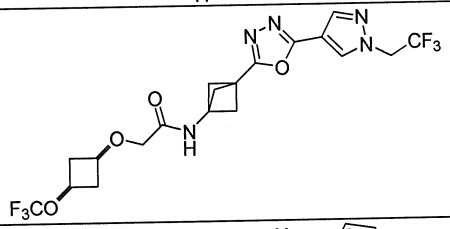
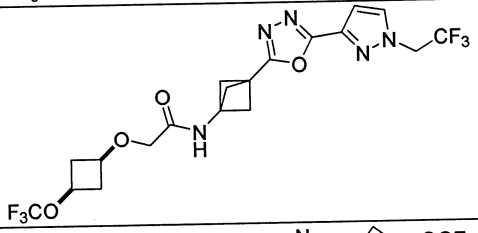
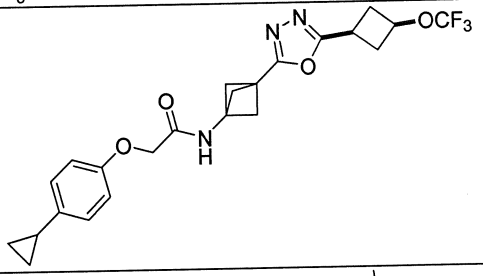
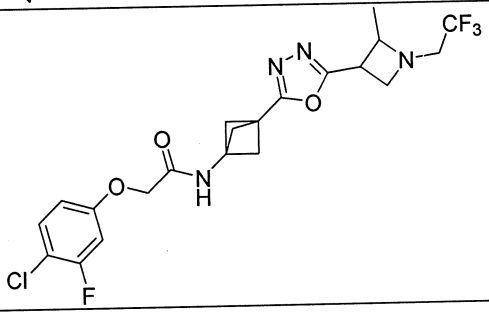
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 56 |  |
| 57 |  |
| 59 |  |
| 61 |  |
| 62 |  |
| 63 |  |
| 64 |  |
| 65 |  |

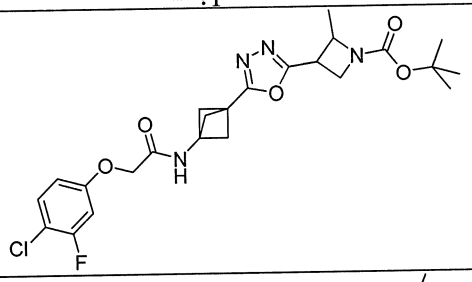
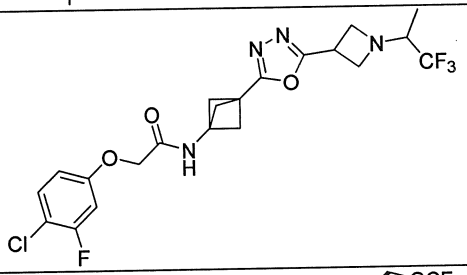
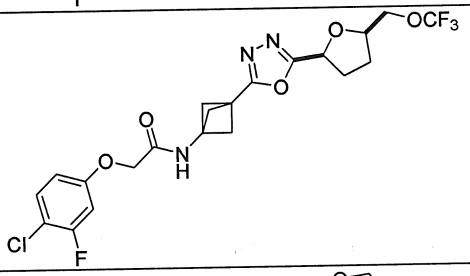
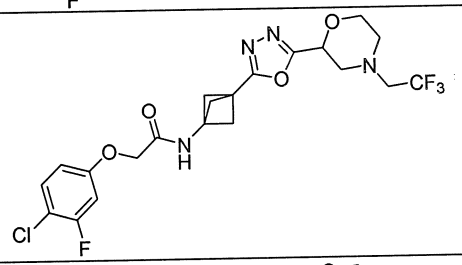
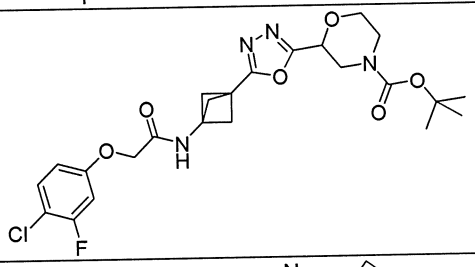
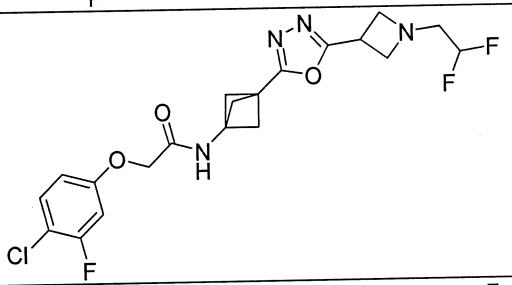
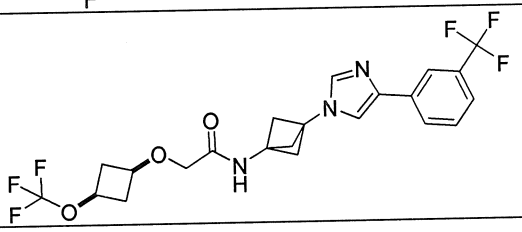
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 66 |  |
| 67 |  |
| 68 |  |
| 69 |  |
| 70 |  |
| 71 |  |
| 72 |  |

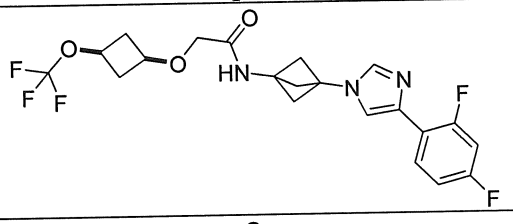
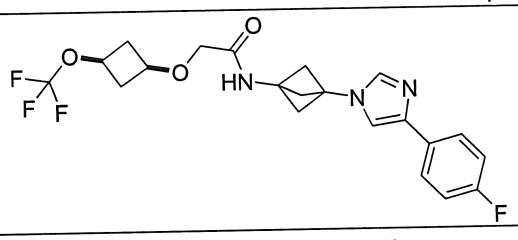
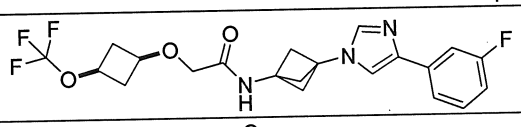
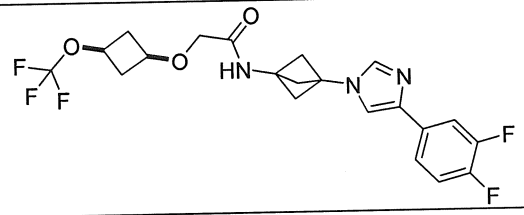
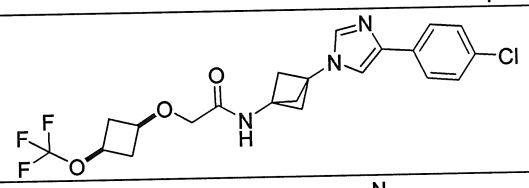
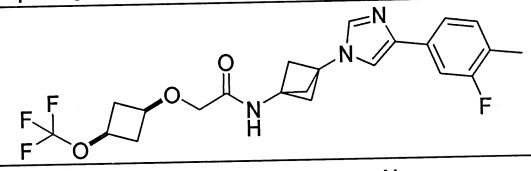
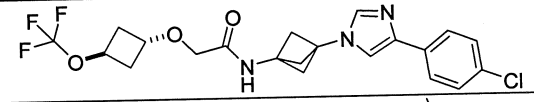
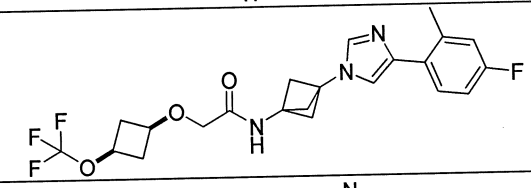
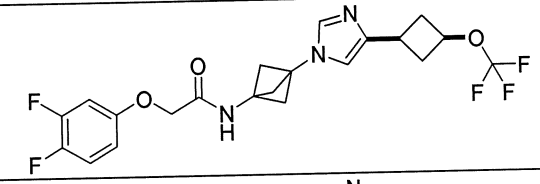
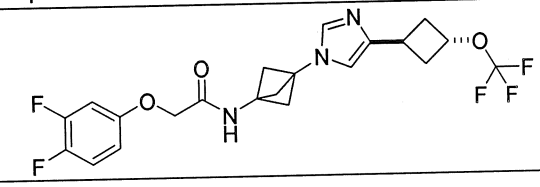
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 73 |  |
| 74 |  |
| 75 |  |
| 76 |  |
| 77 |  |
| 78 |  |
| 79 |  |
| 80 |  |
| 81 |  |

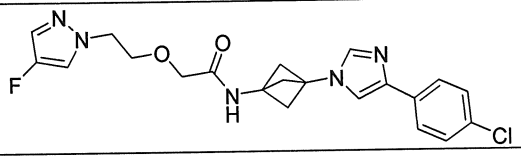
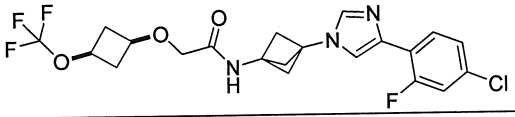
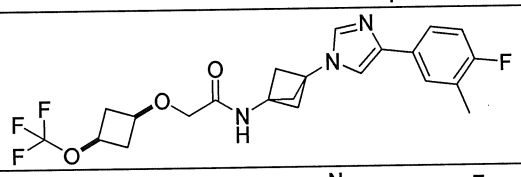
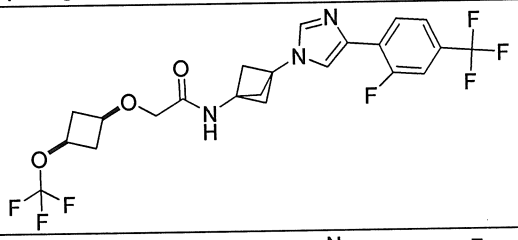
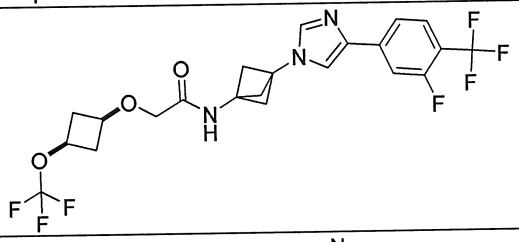
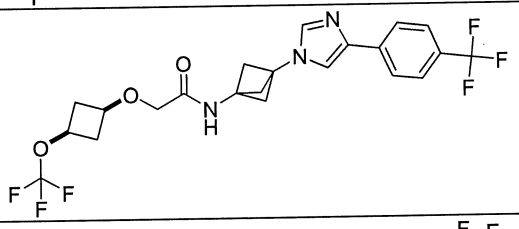
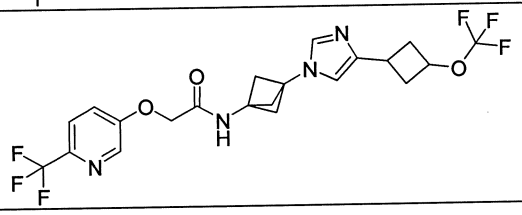
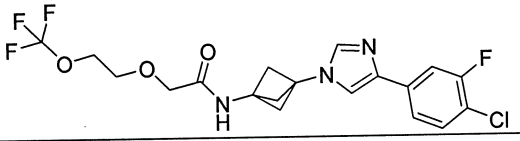
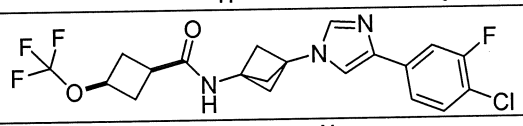
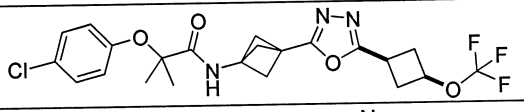
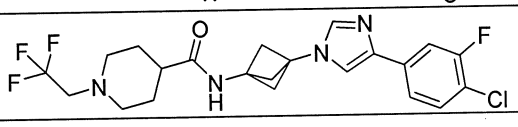
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 82 |  |
| 83 |  |
| 84 |  |
| 85 |  |
| 86 |  |
| 87 |  |
| 89 |  |
| 90 |  |
| 91 |  |
| 92 |  |

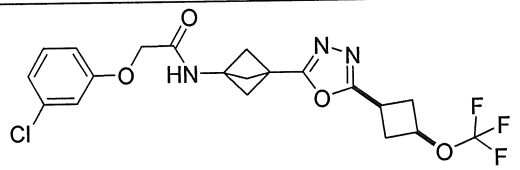
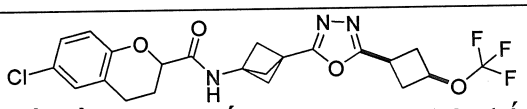
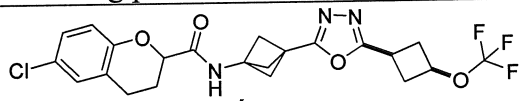
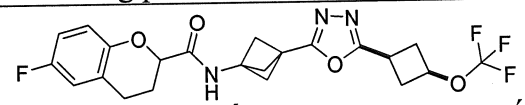
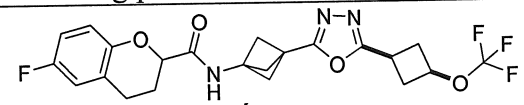
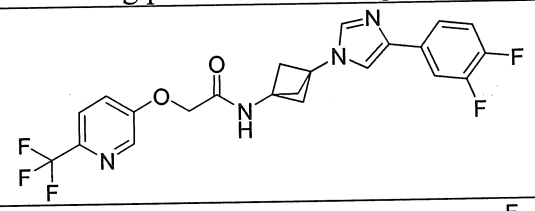
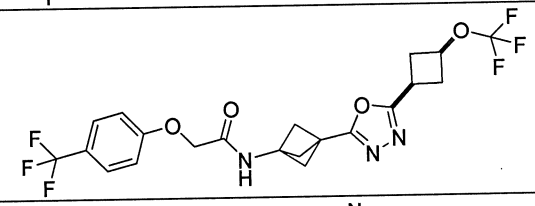
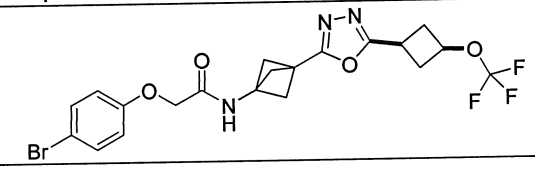
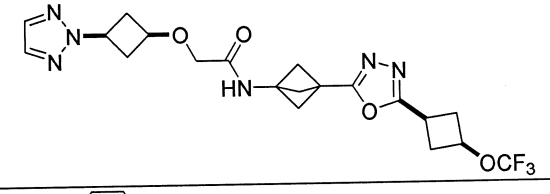
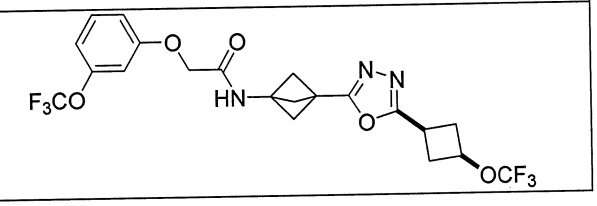
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 93 |  |
| 94 |  |
| 95 |  |
| 97 |  |
| 102 |  |
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |
| 112 |  (chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất) |
| 113 |  (chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai) |

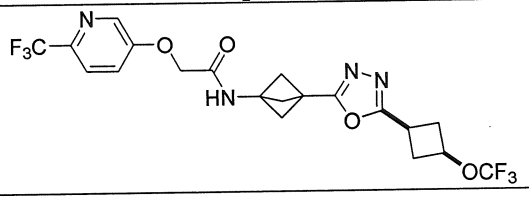
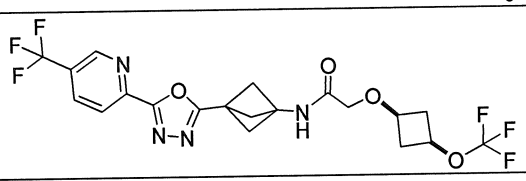
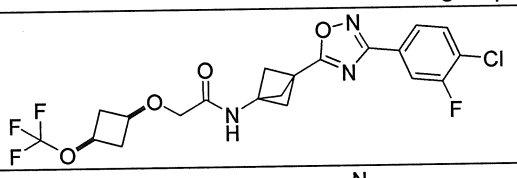
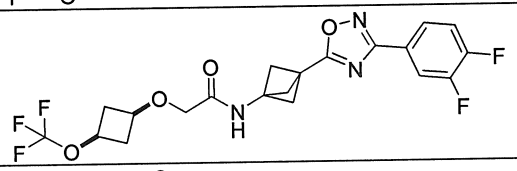
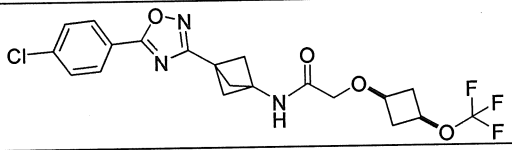
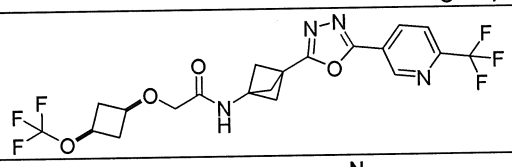
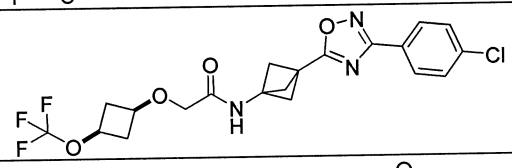
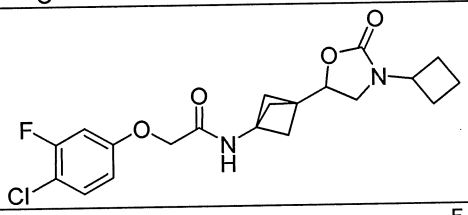
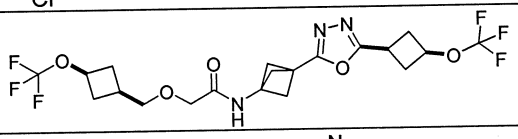
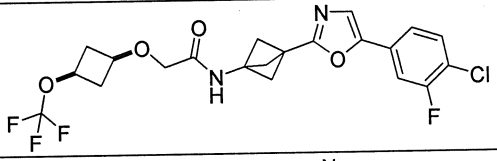
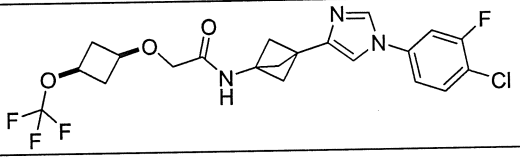
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 114 |  |
| 115 |  |
| 116 |  |
| 117 |  |
| 118 |  |
| 119 |  |
| 120 |  |
| 121 |  |

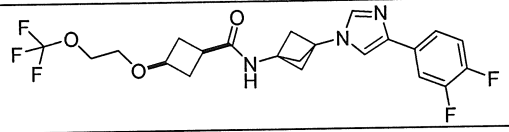
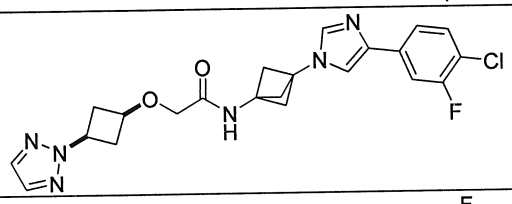
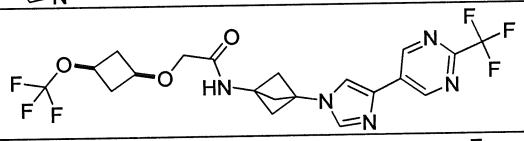
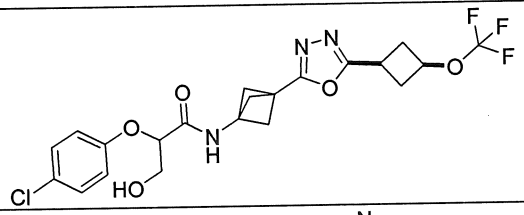
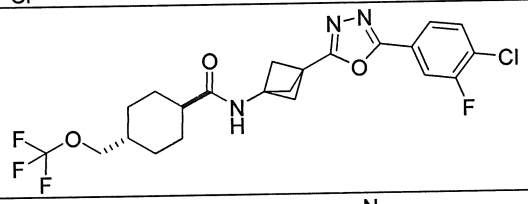
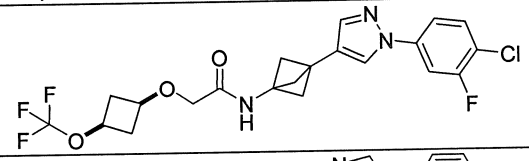
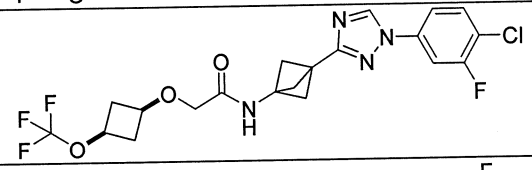
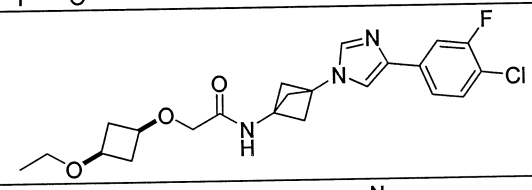
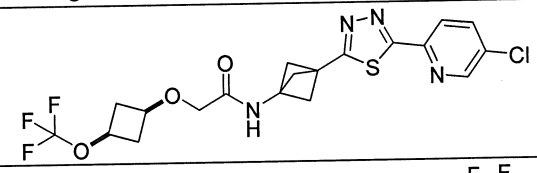
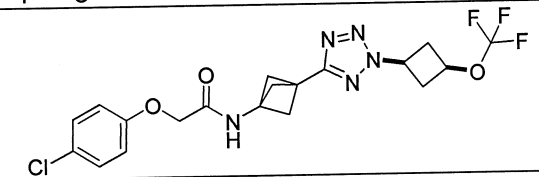
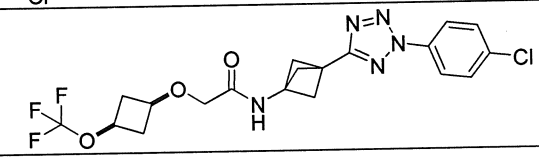
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 122 |  |
| 123 |  |
| 124 |  |
| 127 |  |
| 128 |  |
| 130 |  |
| 134 |  |

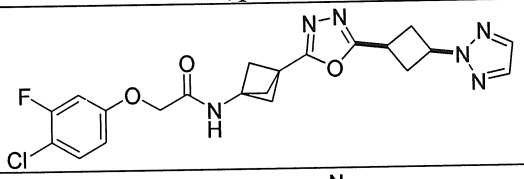
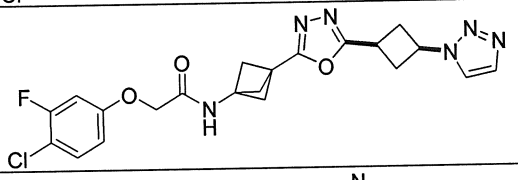
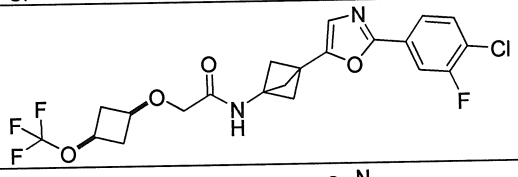
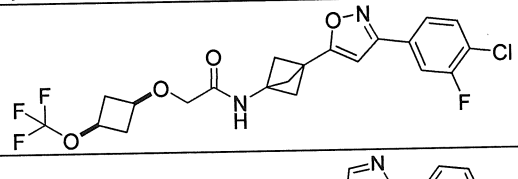
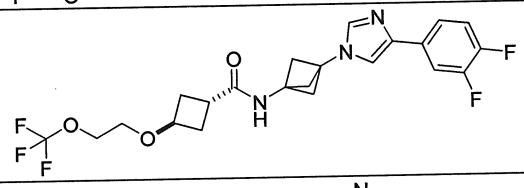
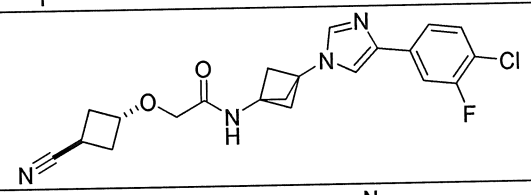
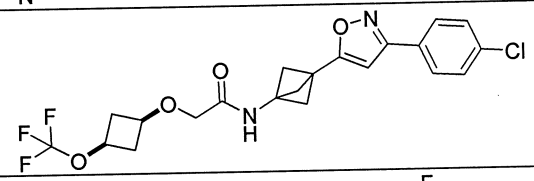
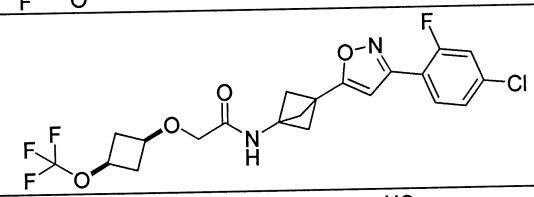
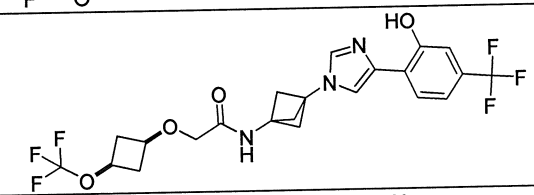
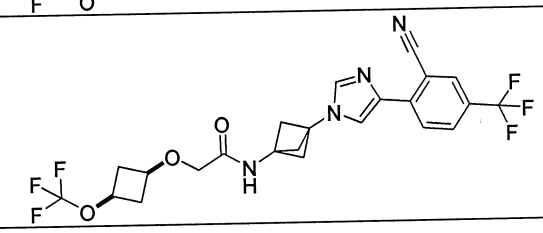
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 135 |  |
| 136 |  |
| 137 |  |
| 138 |  |
| 139 |  |
| 140 |  |
| 141 |  |
| 142 |  |
| 143 |  |
| 144 |  |

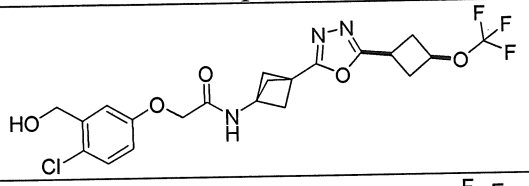
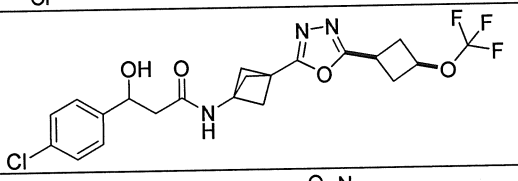
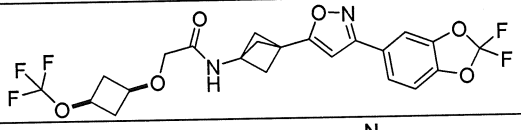
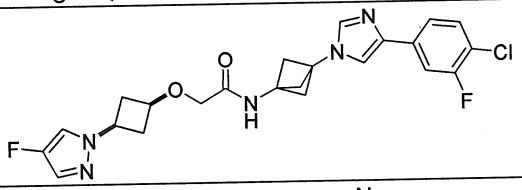
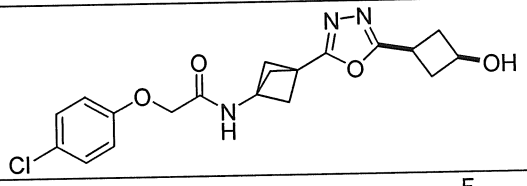
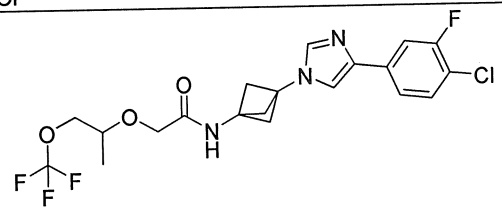
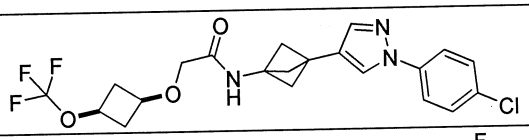
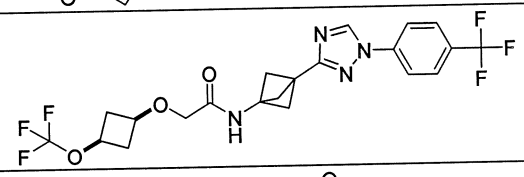
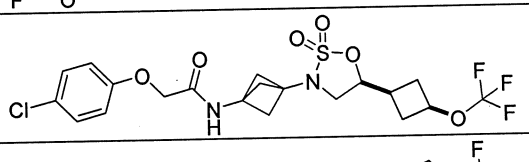
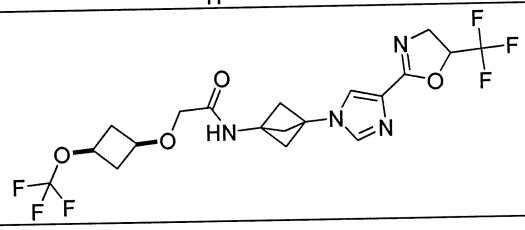
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 145 |  |
| 146 |  |
| 147 |  |
| 148 |  |
| 149 |  |
| 150 |  |
| 151 |  |
| 152 |  |
| 153 |  |
| 154 |  |
| 155 |  |

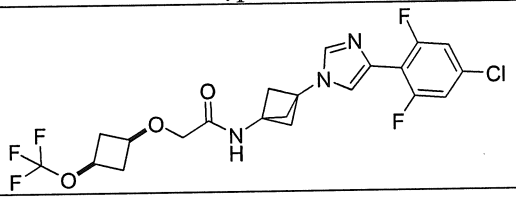
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 156 |  |
| 157 |  chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất |
| 158 |  chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai |
| 159 |  chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất |
| 160 |  chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai |
| 161 |  |
| 162 |  |
| 163 |  |
| 172 |  |
| 173 |  |

| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 174 |  |
| 199 |  |
| 201 |  |
| 202 |  |
| 203 |  |
| 204 |  |
| 205 |  |
| 219 |  |
| 226 |  |
| 227 |  |
| 228 |  |

| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 229 |  |
| 230 |  |
| 231 |  |
| 232 |  |
| 235 |  |
| 236 |  |
| 239 |  |
| 240 |  |
| 241 |  |
| 242 |  |
| 243 |  |

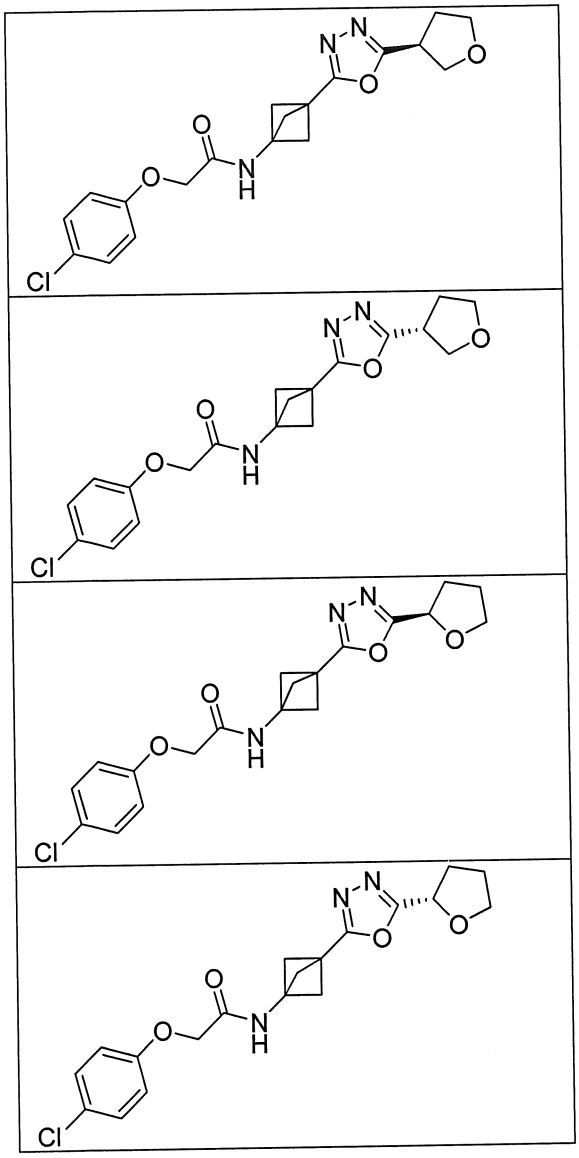
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 244 |  |
| 245 |  |
| 247 |  |
| 248 |  |
| 249 |  |
| 250 |  |
| 251 |  |
| 252 |  |
| 254 |  |
| 255 |  |

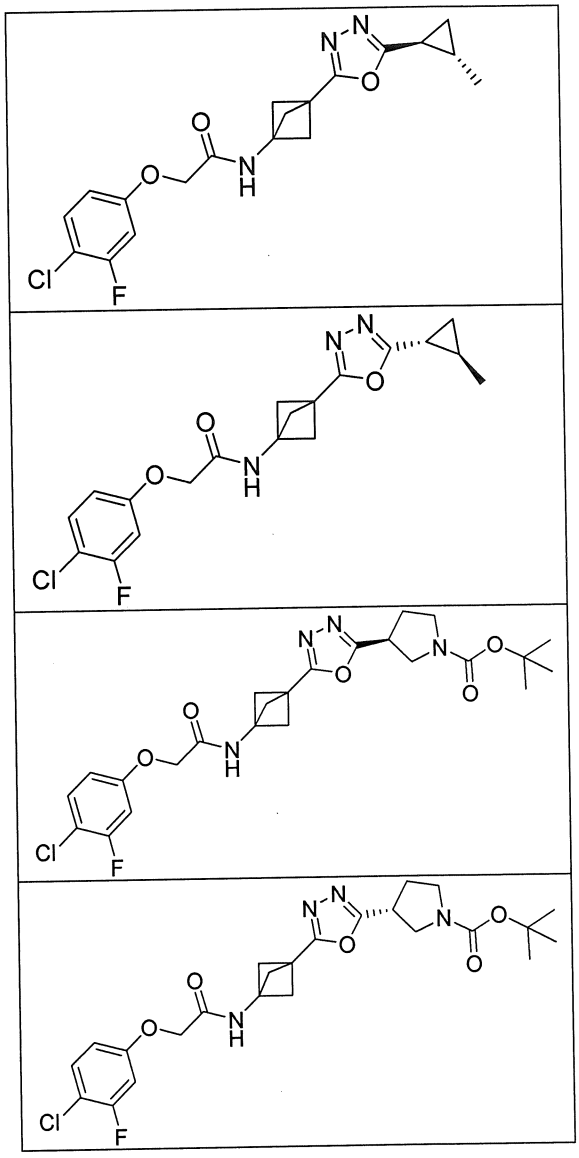
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 256 |  |
| 257 |  |
| 258 |  |
| 259 |  |
| 261 |  |
| 262 |  |
| 263 |  |
| 265 |  |
| 266 |  |
| 267 |  |

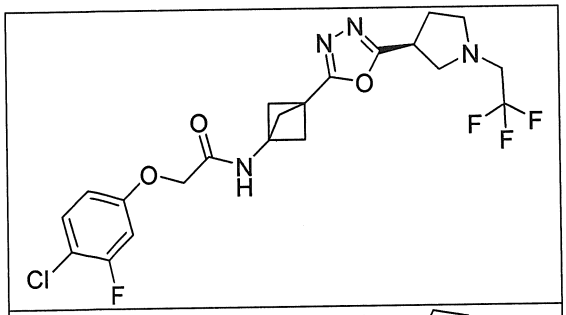
| Ví dụ | Hợp chất |
|---|---|
| 269 |  |

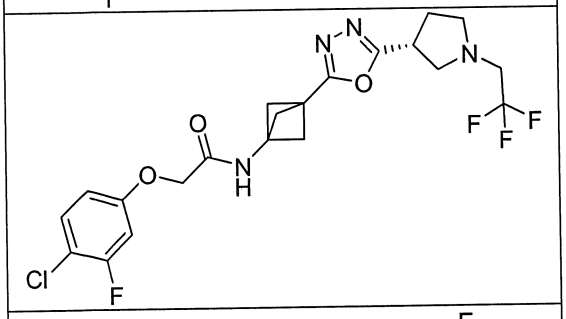
.

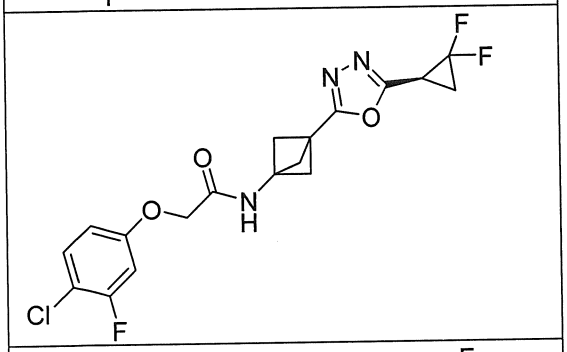
31. Hợp chất hoặc muối, chất tương tự được làm giàu đồng vị, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể dược dụng của nó được chọn từ:

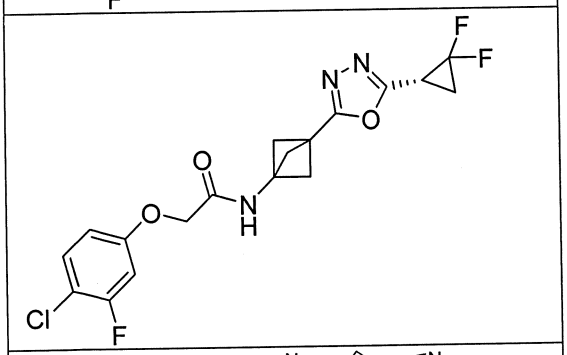


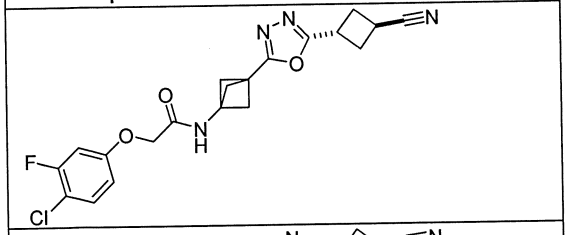


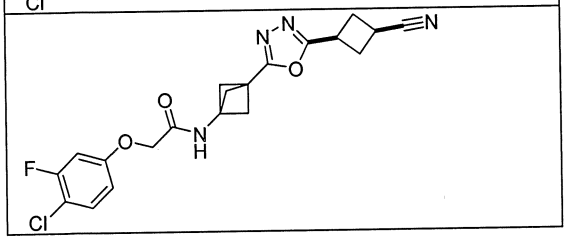


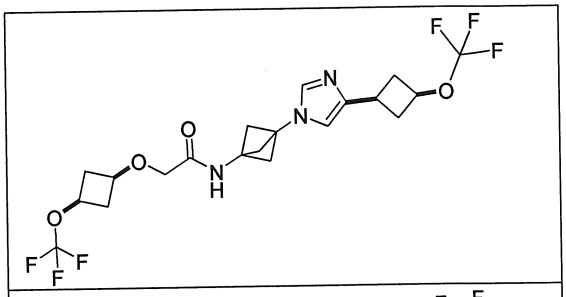


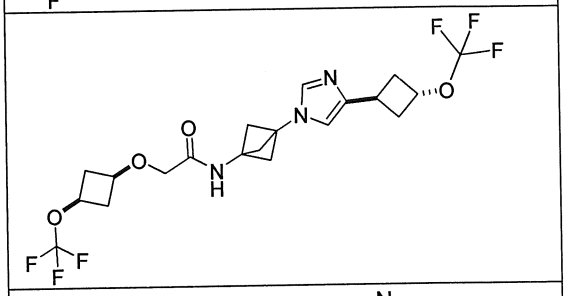


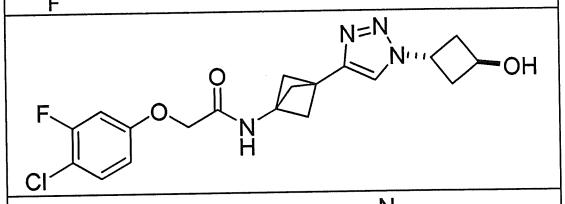


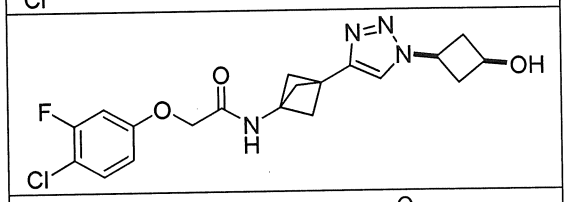


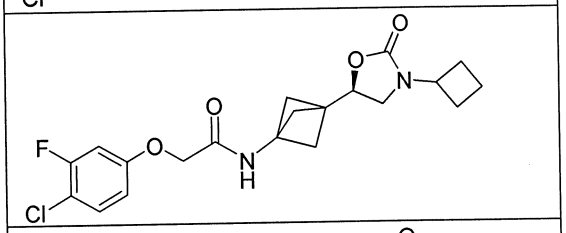


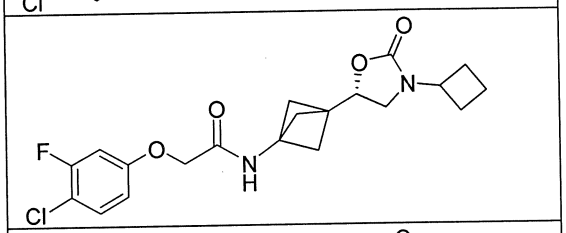


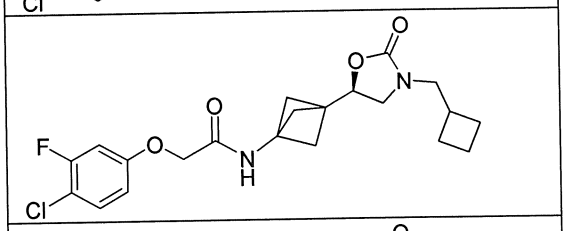


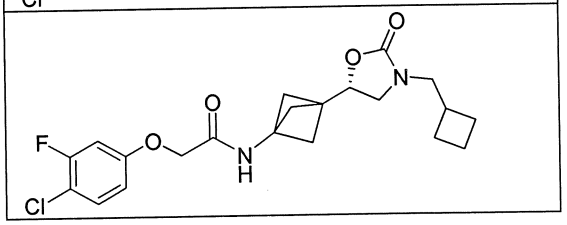


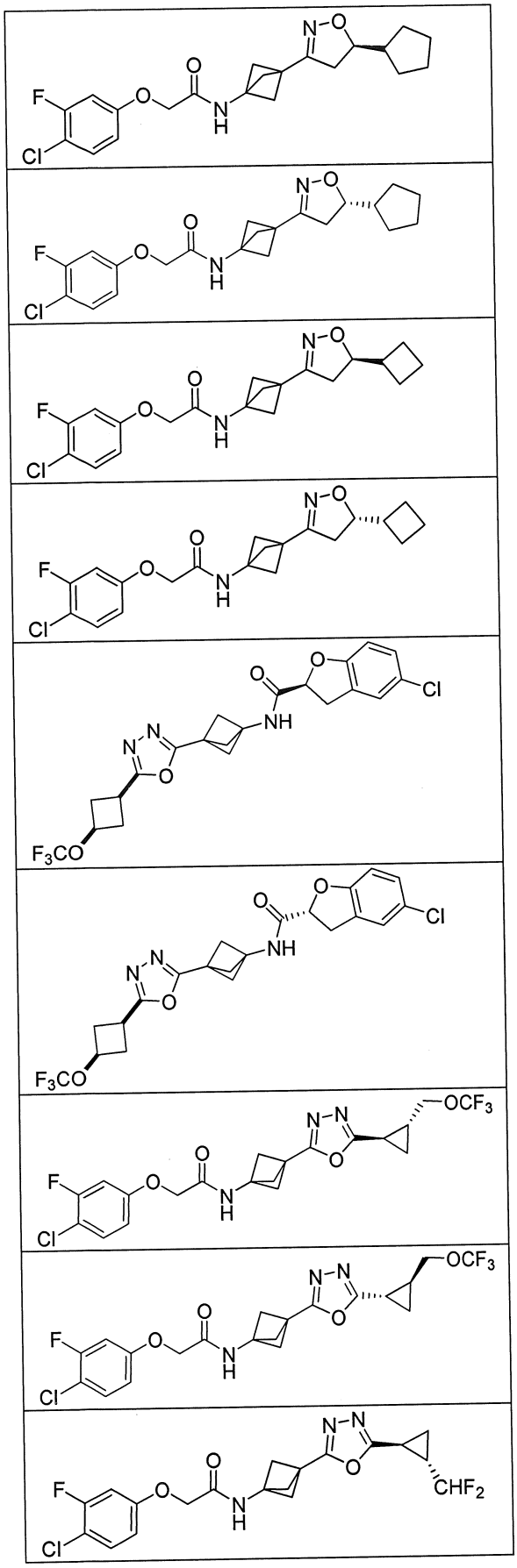


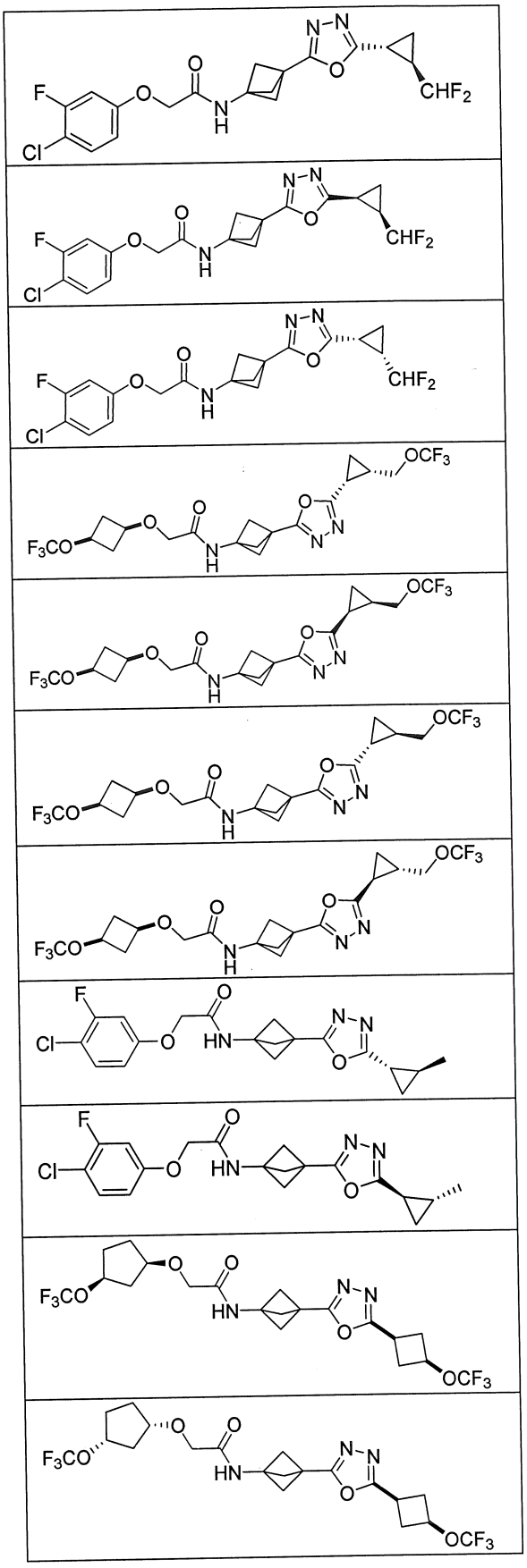


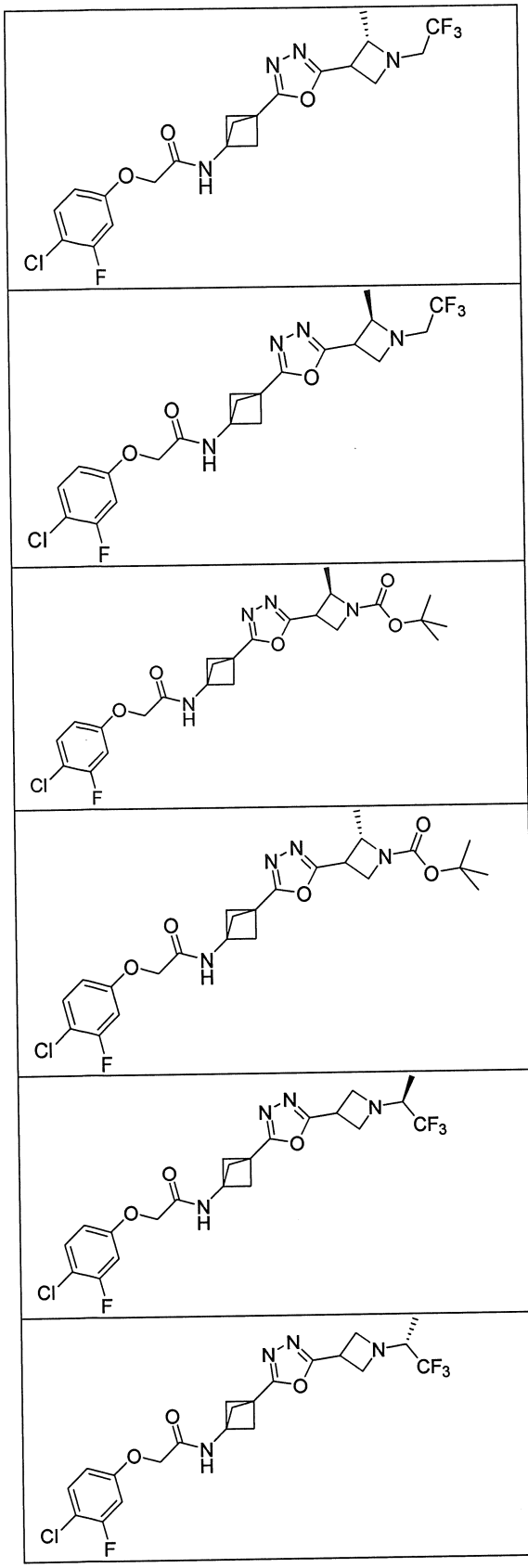


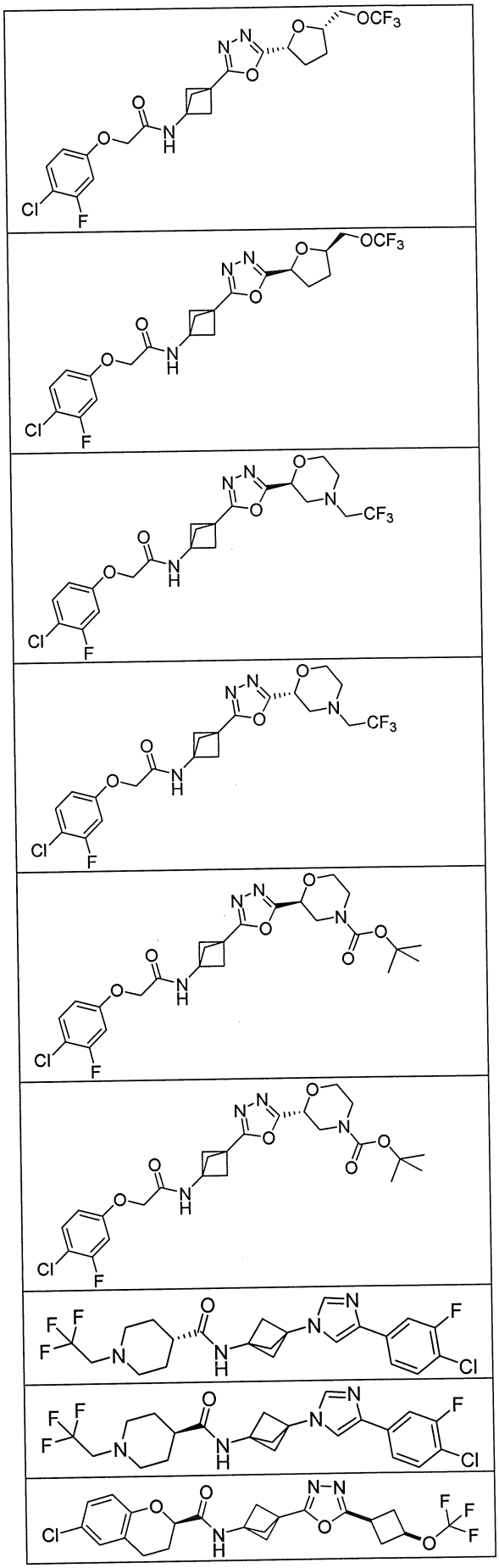


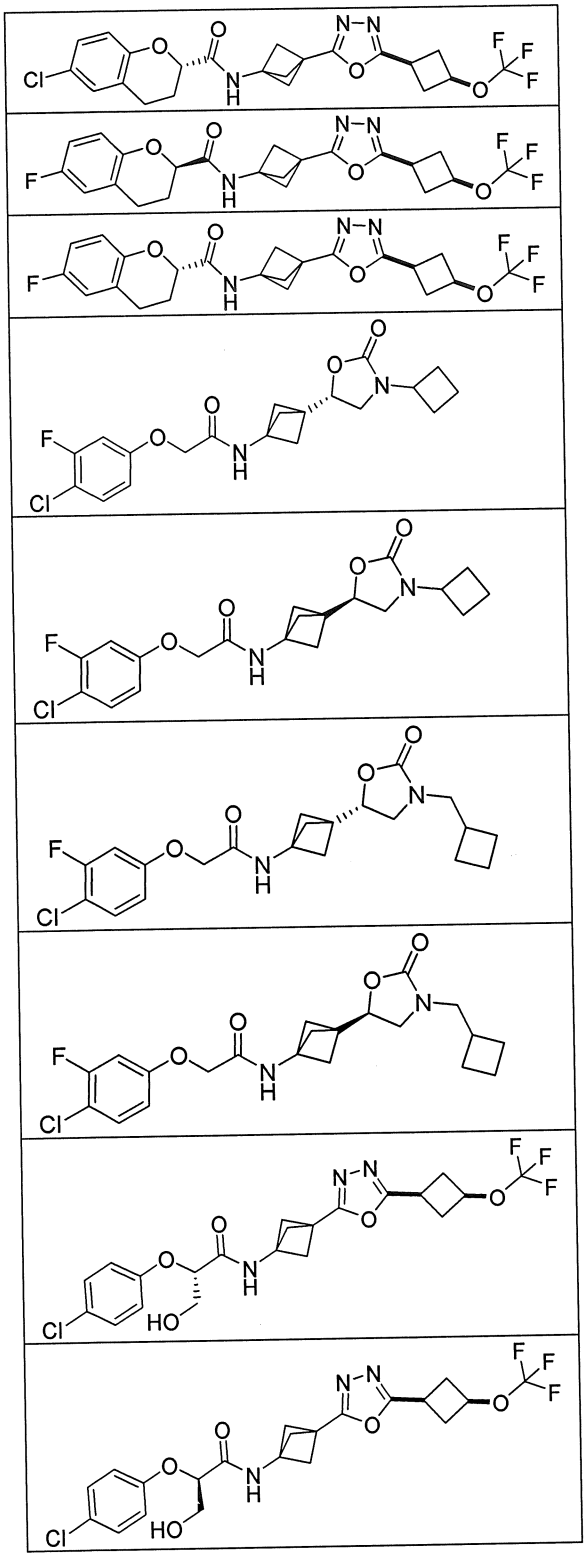


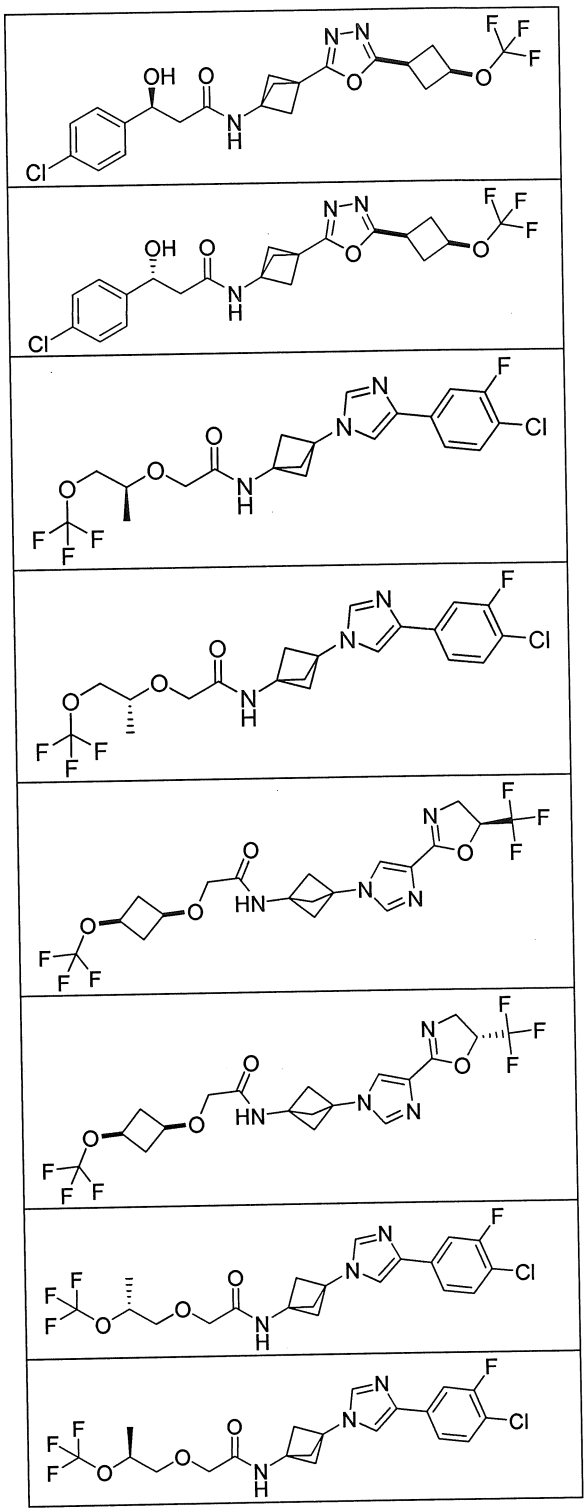




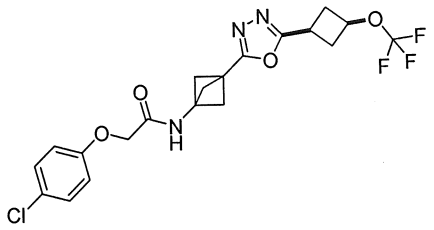






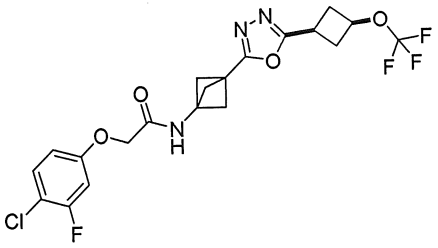


32. Hợp chất có cấu trúc:

3 

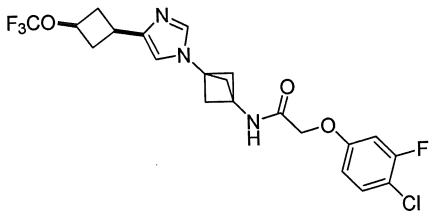
hoặc muối dược dụng của nó.

33. Hợp chất có cấu trúc:

6 

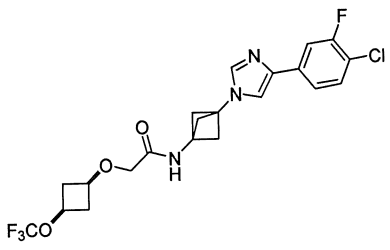
hoặc muối dược dụng của nó.

34. Hợp chất có cấu trúc:

61 

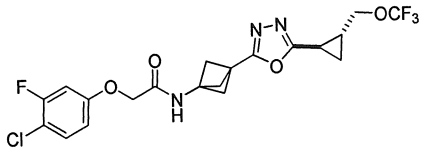
hoặc muối dược dụng của nó.

35. Hợp chất có cấu trúc:

70 

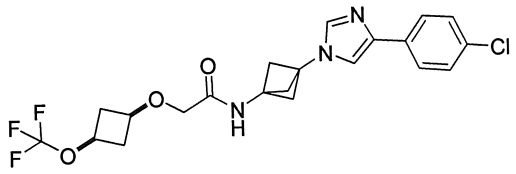
hoặc muối dược dụng của nó.

36. Hợp chất có cấu trúc:

81 

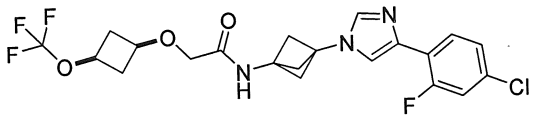
hoặc muối dược dụng của nó.

37. Hợp chất có cấu trúc:

139 

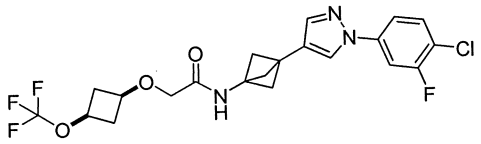
hoặc muối dược dụng của nó.

38. Hợp chất có cấu trúc:

146 

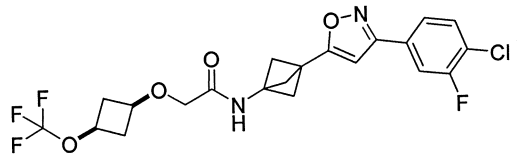
hoặc muối dược dụng của nó.

39. Hợp chất có cấu trúc:

236 

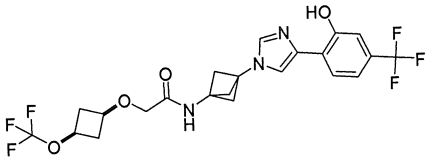
hoặc muối dược dụng của nó.

40. Hợp chất có cấu trúc:

248 

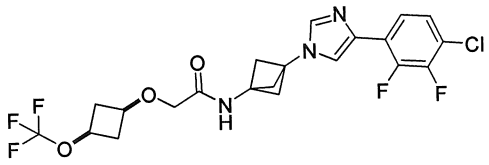
hoặc muối dược dụng của nó.

41. Hợp chất có cấu trúc:

254 

hoặc muối dược dụng của nó.

42. Hợp chất có cấu trúc:

270 

hoặc muối dược dụng của nó.

43. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 42, hoặc muối, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.