(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) **1-0048442**

(51)[2022.01] **C07D 471/20**; A61P 1/08; A61P 19/00; C07D 519/00; A61P 29/00; A61P 3/04; A61K 31/438; A61P 21/00

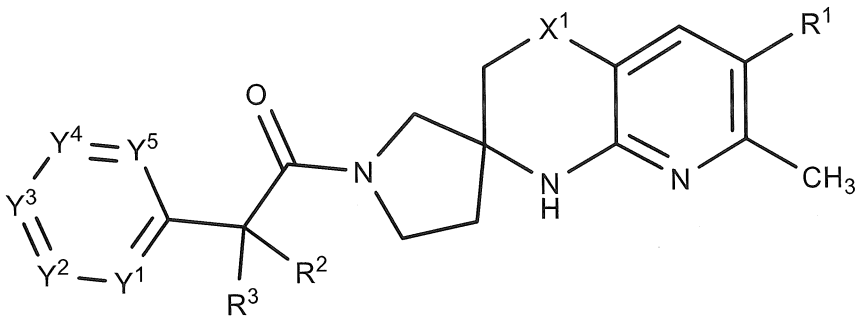
(13) **B**

(21) 1-2023-00044
(22) 07/06/2021
(86) PCT/IB2021/054970 07/06/2021
(87) WO 2021/250541 16/12/2021
(30) 63/036,798 09/06/2020 US; 63/167,271 29/03/2021 US
(45) 25/07/2025 448
(43) 26/06/2023 423A
(73) PFIZER INC. (US)
66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, United States of America
(72) BUTLER, Christopher Ryan (US); GARNSEY, Michelle Renee (US); OGILVIE, Kevin Alexander (US); POLIVKOVA, Jana (US); SAMMONS, Matthew Forrest (US); SMITH, Aaron Christopher (US); YANG, Qingyi (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT LÀ CHẤT ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ MELANOCORTIN 4 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2023-00044

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức I:



I

và các muối dược dụng của chúng, trong đó R^1, R^2, R^3, X^1, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 và Y^5 được xác định ở đây; các hợp chất và các muối dược dụng của chúng hữu dụng làm các chất đối kháng MC4R; dược phẩm chứa các hợp chất và các muối này, mà hữu dụng trong điều trị, ví dụ, chứng suy giảm sức khỏe, chứng chán ăn, hoặc chứng chán ăn tâm thần; và các chất trung gian và quy trình điều chế các hợp chất và muối này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dược lý mới, các dược phẩm chứa các hợp chất này, và việc sử dụng các hợp chất này làm các chất đối kháng thụ thể melanocortin 4 (MC4R).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các melanocortin là peptit thu được từ các pro-opiomelanocortin (POMC) mà liên kết với và hoạt hóa các thụ thể được ghép cặp với protein G (GPCR) của họ thụ thể melanocortin. Các melanocortin điều hòa nhiều quá trình sinh học đa dạng bao gồm chức năng giới tính và hành vi giới tính, sự hấp thụ và chuyển hóa thức ăn. Cho đến nay, có năm thụ thể melanocortin (MCR) đã được xác định ở động vật có vú, MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, và MC5R, mà được biểu hiện trong các mô khác nhau. MC1R được biểu hiện đặc hiệu trong các tế bào melanin và các tế bào u melanin, MC2R là thụ thể ACTH và được biểu hiện trong mô thượng thận, MC3R được biểu hiện trội hơn hẳn ở não và hệ viền (hệ limbic), MC4R được biểu hiện rộng ở não và tủy sống, và MC5R được biểu hiện ở não và nhiều mô ngoại biên bao gồm da, mô mỡ, cơ xương khớp, và mô dạng lympho. *Xem, ví dụ,* Đơn sáng chế Mỹ số 8,138,188 và Saleh et al., *Front. Pharmacol*., 2018, 9:560.

MC4R là thụ thể bảy xuyên màng được ghép cặp với protein G được biểu hiện chủ yếu trong vùng dưới đồi, vùng hải mã, và đồi não (Gantz et al. 1993 *J. Biol. Chem.* 268:15174−15179). Thụ thể có liên quan trong sự điều hòa trung tâm của khối lượng cơ thể: MC4R được hoạt hóa bằng hormon kích thích tế bào α-melanin (MSH), mà thu được từ pro-opiomelanocortin và được bất hoạt bởi protein liên quan đến gen chuột nhắt agouti (agouti gene-related protein - AGRP). α-MSH cảm ứng sự giảm cân, trong khi sự biểu hiện lạc vị của protein agouti dẫn đến béo phì ở chuột nhắt agouti (Fan et al. 1993 *Nature* 385:165−168; Lu et al. 1994 *Nature* 371:799−802). Bằng chứng bổ sung đối với vai trò của MC4R trong sự điều hòa khối lượng bắt nguồn từ cả mô hình bất hoạt ở chuột nhắt (Huszar et al. 1997 *Cell* 88:131−141) và các đột biến thiếu hụt đơn bội ở người (Vaisse et al. 1998 *Nat. Genet.* 20:113−114; Yeo et al. 1998 *Nat. Genet.* 20:111−112; Hinney et al. 1999 *J.*

Clin. Endocrinol. Metab. 84:1483−1486). Ở chuột nhắt bất hoạt *MC4R*, khối lượng cơ thể tăng có thể nhận thấy rõ ở 5 tuần tuổi. Ở 15 tuần tuổi, các con cái đột biến đồng hợp tử là, theo trung bình, nặng gấp hai lần các con vật cùng lứa kiểu dại của chúng, trong khi các con đực đột biến đồng hợp tử nặng hơn ~50% so với các đối chứng kiểu dại. Các dị hợp tử chuột nhắt đối với sự bất hoạt *MC4R* thể hiện sự tăng cân trung gian so với được quan sát thấy ở các con vật cùng lứa kiểu dại và đồng hợp tử, do đó chứng tỏ tác dụng liều lượng gen của sự cắt bỏ MC4R đối với sự điều hòa khối lượng cơ thể. Sự hấp thụ thức ăn của các thể đột biến đồng hợp tử được tăng lên bằng ~50% so với sự hấp thụ ở các chị em kiểu dại (Huszar et al. 1997 *Cell* 88:131−141). [From *Am. J. Hum. Genet.*, 65:1501–1507,1999]. Sự hoạt hóa MC4R đã được thể hiện là cảm ứng sự cương cứng dương vật ở các con vật thuộc loài gặm nhấm và sự bất hoạt MC4R đã được thể hiện là gây ra sự béo phì (được tổng hợp đánh giá trong Hadley, 1999, *Ann. NY Acad. Sci.*, 885:1–21; Wikberg et al. 2000, *Pharmacol. Res.*, 42(5), 393–420; và Saleh et al., *Front. Pharmacol.*, 2018, 9:560).

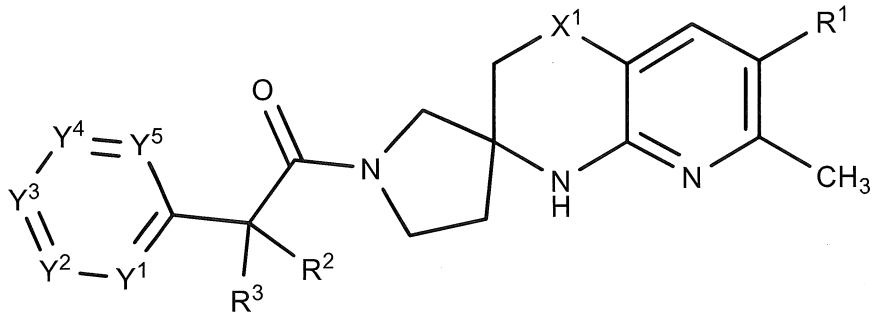
Trong những năm gần đây, một số loại chất đối kháng MC4R phân tử nhỏ đã được báo cáo trong tài liệu và các đơn sáng chế [xem, ví dụ, WO2010052256; WO2010081666; Đơn sáng chế Mỹ 8,044,068; Chaki et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 1145–1151; Foster et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 1131–1136; Pontillo et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 (2005) 2541–46; Vos et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16(2006) 2302–2305; Tao, *Endocrine Reviews*, 2010, 31(4):506–543; và Saleh et al., *Front. Pharmacol.*, 2018, 9: 560]. Các chất đối kháng MC4R này hữu dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh, bệnh, hoặc rối loạn liên quan đến MC4R, ví dụ, chứng suy giảm sức khỏe [bao gồm ví dụ, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến đau ốm mạn tính, như chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh ung thư, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến suy tim ví dụ chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến suy tim xung huyết (CHF), chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh thận mạn tính (CKD); chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị đau ốm mạn tính, như, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị bệnh ung thư hoặc chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị suy tim (ví dụ CHF)]; chứng chán ăn hoặc chứng chán ăn tâm thần (ví dụ, chứng chán ăn do tuổi già, chứng chán ăn liên quan đến hóa trị liệu và/hoặc xạ trị); buồn nôn; nôn; giảm cân (ví dụ, giảm cân không tự chủ); chậm tăng cân; chứng thiểu cơ; sự tàn phá cơ; sự yếu cơ; hội chứng dễ bị tổn thương; chứng loãng xương;

các rối loạn xương (ví dụ, sự mất xương); chứng đau; chứng đau do bệnh lý thần kinh; chứng lo âu (ví dụ, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, hoặc PTSD); chứng trầm cảm; chứng tăng huyết áp; chứng suy dinh dưỡng; chứng béo phì (ví dụ chứng thiểu cơ do chứng béo phì mạn tính); suy giảm tình dục; và bệnh viêm (ví dụ, bệnh viêm liên quan đến chứng chán ăn hoặc chứng suy giảm sức khỏe hoặc chứng thiểu cơ hoặc sự tàn phá cơ).

Tiếp tục có nhu cầu đối với các chất đối kháng MC4R thay thế, ví dụ, để phát triển các dược phẩm mới và/hoặc được cải biến (ví dụ, hiệu quả hơn, chọn lọc hơn, ít độc hơn, và/hoặc có các tính chất sinh dược được cải thiện như độ ổn định vật lý; độ hòa tan; độ sinh khả dụng đường miệng; độ ổn định chuyển hóa thích hợp; độ thanh thải; thời gian bán hủy) để điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh, bệnh, hoặc rối loạn liên quan đến MC4R, như các loại được mô tả ở đây. Sáng chế đề cập đến các bệnh này và các kết quả quan trọng khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án (Phương án A1), sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là H, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, hoặc R^{1a}, trong đó mỗi loại trong số C_{3-6} xycloalkyl và heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 C_{1-4} alkyl được chọn độc lập, và trong đó phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^B được chọn độc lập, trong đó mỗi R^B là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc R^{B1}, hoặc hai R^B liền kề cùng với hai nguyên tử tạo thành vòng của phenyl mà chúng được gắn vào tạo thành heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp, mỗi trong số chúng

tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^{1a} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, -N(C_{1-4} alkyl)$_2$, R^{A1}, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy; hoặc hai R^A liền kề cùng với hai nguyên tử tạo thành vòng của heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh mà chúng được gắn với tạo thành vòng benzen được dung hợp hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp hoặc xycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^{A1} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^{B1} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

X^1 là $C(R^X)_2$, trong đó mỗi R^X độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi trong số R^2 và R^3 độc lập là H, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} haloalkyl, (C_{1-4} alkoxy)-C_{1-4} alkyl-, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi trong số C_{3-4} xycloalkyl và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4 hoặc N, miễn là không nhiều hơn 3 trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 là N; và

mỗi R^4 độc lập là H, halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, -N(C_{1-2} alkyl)$_2$, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm có lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất này và chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp để điều trị tình trạng bệnh, bệnh, hoặc rối loạn liên quan đến MC4R ở động vật có vú (ví dụ, người) cần sự điều trị này, mà phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú này (ví dụ, người) hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất này để sử dụng trong điều trị tình trạng bệnh, bệnh, hoặc rối loạn liên quan đến MC4R.

Tình trạng bệnh, bệnh, hoặc rối loạn liên quan đến MC4R bao gồm loại được chọn từ chứng suy giảm sức khỏe [bao gồm ví dụ, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến đau ốm mạn tính, như chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh ung thư, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến suy tim ví dụ chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến suy tim xung huyết (CHF), chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh thận mạn tính (CKD); chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị đau ốm mạn tính, như, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị bệnh ung thư hoặc chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị suy tim (ví dụ CHF)]; chứng chán ăn hoặc chứng chán ăn tâm thần (ví dụ, chứng chán ăn do tuổi già, chứng chán ăn liên quan đến hóa trị liệu và/hoặc xạ trị); buồn nôn; nôn; giảm cân (ví dụ, giảm cân không tự chủ); chậm tăng cân; chứng thiểu cơ; sự tàn phá cơ; sự yếu cơ [ví dụ sự yếu cơ liên quan đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)]; hội chứng dễ bị tổn thương; chứng loãng xương; các rối loạn xương (ví dụ, sự mất xương); chứng đau; chứng đau do bệnh lý thần kinh; chứng lo âu (ví dụ, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, hoặc PTSD); chứng trầm cảm; chứng tăng huyết áp; chứng suy dinh dưỡng; chứng béo phì (ví dụ chứng thiểu cơ do chứng béo phì mạn tính); suy giảm tình dục; và

bệnh viêm (ví dụ, bệnh viêm liên quan đến chứng chán ăn hoặc chứng suy giảm sức khỏe hoặc chứng thiểu cơ hoặc sự tàn phá cơ).

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp để điều trị tình trạng bệnh, bệnh, hoặc rối loạn ở động vật có vú (ví dụ, người) cần điều trị, mà phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú (ví dụ, người) hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó tình trạng bệnh, bệnh, hoặc rối loạn này được chọn từ chứng suy giảm sức khỏe [bao gồm ví dụ, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến đau ốm mạn tính, như chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh ung thư, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến suy tim ví dụ chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến suy tim xung huyết (CHF), chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh thận mạn tính (CKD); chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị đau ốm mạn tính, như, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị bệnh ung thư hoặc chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị suy tim (ví dụ CHF)]; chứng chán ăn hoặc chứng chán ăn tâm thần (ví dụ, chứng chán ăn do tuổi già, chứng chán ăn liên quan đến hóa trị liệu và/hoặc xạ trị); buồn nôn; nôn; giảm cân (ví dụ, giảm cân không tự chủ); chậm tăng cân; chứng thiểu cơ; sự tàn phá cơ; sự yếu cơ; hội chứng dễ bị tổn thương; chứng loãng xương; các rối loạn xương (ví dụ, sự mất xương); chứng đau; chứng đau do bệnh lý thần kinh; chứng lo âu (ví dụ, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, hoặc PTSD); chứng trầm cảm; chứng tăng huyết áp; chứng suy dinh dưỡng; chứng béo phì (ví dụ chứng thiểu cơ do chứng béo phì mạn tính); suy giảm tình dục; và bệnh viêm (ví dụ, bệnh viêm liên quan đến chứng chán ăn hoặc chứng suy giảm sức khỏe hoặc chứng thiểu cơ hoặc sự tàn phá cơ).

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp gây tác dụng đối kháng thụ thể melanocortin-4 (MC4R), mà phương pháp này bao gồm bước cho MC4R tiếp xúc với hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Cần hiểu rằng cả phần mô tả chung trên đây và phần mô tả chi tiết sau đây chỉ nhằm mục đích làm ví dụ và giải thích chứ không giới hạn sáng chế, như được yêu cầu bảo hộ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện cấu trúc tinh thể đơn minh họa của Ví dụ hợp chất 14.

Fig. 2 thể hiện cấu trúc tinh thể đơn minh họa của Ví dụ hợp chất 15.

Fig. 3 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X đại diện, được quan sát của dạng tinh thể của P23.

Fig. 4 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X đại diện, được quan sát của dạng tinh thể của C69.

Fig. 5 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X đại diện, được quan sát của dạng tinh thể của P28.

Fig. 6 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia x đại diện, được quan sát của dạng tinh thể của Ví dụ 14.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu dễ dàng hơn bằng cách tham khảo phần mô tả chi tiết sau đây về các phương án làm ví dụ của sáng chế và các ví dụ trong đó.

Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương pháp tổng hợp cụ thể mà tất nhiên có thể thay đổi. Cũng cần hiểu rằng, thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không dự định để hạn chế. Trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ tiếp sau, có viện dẫn đến một số thuật ngữ mà được xác định là có nghĩa như sau:

Như được sử dụng trong bản mô tả, các mạo từ số ít có thể có nghĩa là một hoặc nhiều. Như được sử dụng trong (các) yêu cầu bảo hộ, khi được dùng kết hợp với từ "chứa", các mạo từ số ít có thể có nghĩa là một hoặc nhiều hơn một. Như được sử dụng ở đây "một đối tượng khác" có thể có nghĩa là ít nhất một đối tượng thứ hai hoặc nhiều hơn.

Thuật ngữ “khoảng” là thuật ngữ tương đối chỉ số xấp xỉ cộng hoặc trừ 10% giá trị danh nghĩa mà nó đề cập đến, theo một phương án, cộng hoặc trừ 5%, theo một phương án khác, cộng hoặc trừ 2%. Trong lĩnh vực của bản mô tả, mức xấp xỉ này là thích đáng trừ khi giá trị được thể hiện cụ thể để đòi hỏi khoảng chặt hơn.

“Hợp chất” khi được sử dụng ở đây bao gồm dẫn xuất hoặc biến thể dược dụng bất kỳ, bao gồm các chất đồng phân cấu dạng (ví dụ, chất đồng phân cis và trans) và tất cả các chất đồng phân quang học (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang), các hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp khác của các chất đồng phân như vậy, cũng như các solvat, hydrat, dạng đồng hình, dạng

đa hình, chất đồng phân hỗ biến, este, dạng muối, và tiền dược chất. Thuật ngữ "tiền dược chất" chỉ các hợp chất là tiền chất thuốc mà sau khi sử dụng, giải phóng thuốc *in vivo* thông qua một số quy trình hóa học hoặc sinh lý (ví dụ, tiền dược chất khi được đưa đến độ pH sinh lý hoặc qua hoạt động của enzym được chuyển hóa thành dạng thuốc mong muốn).

Thuật ngữ "alkyl" nghĩa là nhóm hydrocacbon béo, no, không vòng mà có thể là mạch thẳng hoặc phân nhánh. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, isobutyl và *tert*-butyl. Hàm lượng nguyên tử cacbon của alkyl và các gốc chứa hydrocacbon khác được chỉ ra bằng tiền tố quy định số nguyên tử cacbon giới hạn dưới và giới hạn trên của gốc, tức là, tiền tố C_i-Cj chỉ gốc gồm số nguyên "i" đến số nguyên "j" nguyên tử cacbon, bao gồm cả i và j. Do đó, ví dụ, C_{1-4} alkyl để chỉ alkyl của một đến bốn nguyên tử cacbon, bao gồm cả một và bốn. Các ví dụ đại diện về C_{1-4} alkyl bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, isobutyl, và *tert*-butyl. Ví dụ khác, C_{1-4} alkyl để chỉ alkyl của một đến hai nguyên tử cacbon, bao gồm cả một và hai (tức là, metyl hoặc etyl). Nhóm alkyl tùy ý có thể được thế bằng 1 hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 5) nhóm thế thích hợp, khi được chỉ định như vậy.

Ở những chỗ khác nhau trong bản mô tả này, các phần tử thay thế của các hợp chất của sáng chế được bộc lộ ở dạng các nhóm hoặc các khoảng. Đặc biệt, dự định rằng phạm vi của sáng chế cũng bao hàm mỗi và mọi tổ hợp con riêng rẽ của các thành phần của các khoảng và các nhóm này. Ví dụ, thuật ngữ "C_{1-4} alkyl" được dự tính cụ thể là bao gồm C_1 alkyl (metyl), C_2 alkyl (etyl), C_3 alkyl, và C_4 alkyl. Ví dụ khác, thuật ngữ "heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh" được dự tính cụ thể là bao gồm nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh bất kỳ.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "n cạnh", trong đó n là số nguyên, thường để mô tả số nguyên tử tạo vòng trong gốc, trong đó số nguyên tử tạo vòng là n. Ví dụ, pyridin là một ví dụ về vòng heteroaryl 6 cạnh và thiophen là một ví dụ về nhóm heteroaryl 5 cạnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkoxy" hoặc "alkyloxy" đề cập đến nhóm -O-alkyl. Ví dụ, thuật ngữ "C_{1-4} alkoxy" hoặc "C_{1-4} alkyloxy" để chỉ nhóm -O-(C_{1-4} alkyl); Ví dụ khác, thuật ngữ "C_{1-2} alkoxy" hoặc "C_{1-2} alkyloxy" để chỉ nhóm -O-(C_{1-2} alkyl). Các

ví dụ về alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, *n*-propoxy và isopropoxy), *tert*-butoxy, và nhóm tương tự. Nhóm alkoxy hoặc alkyloxy tùy ý có thể được thế bằng 1 hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 5) nhóm thế thích hợp khi được chỉ định như vậy.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" như được sử dụng ở đây, nghĩa là -F, -Cl, -Br, hoặc -I.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "haloalkyl" đề cập đến nhóm alkyl có một hoặc nhiều nhóm thế halogen (lên đến perhaloalkyl, đó là, tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đều được thay thế bằng nguyên tử halogen). Ví dụ, thuật ngữ "C_{1-4} haloalkyl" để chỉ nhóm C_{1-4} alkyl có một hoặc nhiều nhóm thế halogen (lên đến perhaloalkyl, tức là, tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm halogen); và thuật ngữ "C_{1-2} haloalkyl" để chỉ nhóm C_{1-2} alkyl (tức là, metyl hoặc etyl) có một hoặc nhiều nhóm thế halogen (lên đến perhaloalkyl, tức là, tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nguyên tử halogen). Các ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2Cl$ và loại tương tự.

"Floalkyl" nghĩa là alkyl như được xác định ở đây được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế flo (-F) (lên đến perfloalkyl, tức là, tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nguyên tử flo). Thuật ngữ "C_{1-2} floalkyl" để chỉ nhóm C_{1-2} alkyl (tức là, metyl hoặc etyl) có một hoặc nhiều nhóm thế flo (lên đến perfloalkyl, tức là, tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nguyên tử flo); và thuật ngữ "C_1 floalkyl" để chỉ metyl có 1, 2, hoặc 3 nhóm thế flo. Các ví dụ về C_1 floalkyl bao gồm flometyl, diflometyl và triflometyl; một số ví dụ về C_2 floalkyl bao gồm 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 1,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,1,2-trifloetyl, và loại tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "haloalkoxy" đề cập đến nhóm -O-haloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ "C_{1-4} haloalkoxy" để chỉ nhóm -O-(C_{1-4} haloalkyl); và thuật ngữ "C_{1-2} haloalkoxy" để chỉ nhóm -O-(C_{1-2} haloalkyl). Theo ví dụ khác, thuật ngữ "C_1 haloalkoxy" đề cập đến nhóm metoxy có một, hai hoặc ba nhóm thế halogen. Ví dụ về haloalkoxy là $-OCF_3$ hoặc $–OCHF_2$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "floalkoxy" đề cập đến nhóm -O-floalkyl. Ví dụ, thuật ngữ "C_{1-2} floalkoxy" để chỉ nhóm -O-(C_{1-2} floalkyl); và thuật ngữ "C_1 floalkoxy" để chỉ nhóm -O-(C_1 floalkyl). Các ví dụ về C_1 floalkoxy bao gồm $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, và

-O-CF_3. Một số ví dụ về C_2 floalkoxy bao gồm -O-CH_2CHF_2, -O-CH_2-CHF_2, -O-CH_2CF_3, -O-CF_2CH_3, và -O-CF_2CF_3.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hydroxylalkyl" hoặc "hydroxyalkyl" đề cập đến nhóm alkyl có một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế OH. Thuật ngữ "C_{1-4} hydroxylalkyl" hoặc "C_{1-4} hydroxyalkyl" để chỉ nhóm C_{1-4} alkyl có một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế OH; và thuật ngữ "C_{1-2} hydroxylalkyl" hoặc "C_{1-2} hydroxyalkyl" để chỉ nhóm C_{1-2} alkyl có một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế OH. Ví dụ về hydroxylalkyl là -CH_2OH hoặc -CH_2CH_2OH.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkyl" để chỉ vòng hydrocacbon no hoặc chưa no, không thơm, một vòng hoặc nhiều vòng (như hai vòng) (ví dụ, các vòng một vòng như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, hoặc vòng hai vòng bao gồm hệ vòng xoắn, vòng dung hợp hoặc hệ được tạo cầu nối (như bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[3.2.1]octanyl hoặc bixyclo[5.2.0]nonanyl, decahydronaphthalenyl, v.v.). Nhóm xycloalkyl có 3 đến 15 (ví dụ, 3 đến 14, 3 đến 10, 3 đến 6, 3 đến 4, hoặc 4 đến 6) nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, xycloalkyl có thể tùy ý chứa một, hai hoặc nhiều liên kết đôi hoặc ba không tích lũy, không thơm và/hoặc một đến ba nhóm oxo. Theo một số phương án, nhóm bixycloalkyl có 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_{3-4} xycloalkyl" như được sử dụng ở đây, có nghĩa là nhóm hydrocacbon vòng no chứa từ 3 đến 4 cacbon. Các ví dụ về C_{3-4} xycloalkyl bao gồm xyclopropyl và xyclobutyl. Cũng được bao gồm trong xác định về xycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm (bao gồm aryl và heteroaryl) được dung hợp với vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc pyridinyl của xyclopentan (xycloalkyl có 5 cạnh), xyclopenten, xyclohexan (xycloalkyl có 6 cạnh), và loại tương tự, ví dụ, 6,7-dihydro-*5H*-xyclopenta[b]pyridinyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolinyl, hoặc 1 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl, mỗi trong số chúng bao gồm gốc xycloalkyl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh mà được dung hợp với vòng heteroaryl (tức là vòng pyridinyl). Nhóm xycloalkyl hoặc C_{3-4} xycloalkyl tùy ý có thể được thế bằng 1 hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 5) nhóm thế thích hợp khi được chỉ định như vậy.

Thuật ngữ " C_{3-4} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl-" như được sử dụng ở đây, có nghĩa là C_{3-4} xycloalkyl như được xác định ở đây, được gắn với gốc phân tử gốc qua nhóm C_{3-4} alkyl, như được xác định ở đây. Một số ví dụ về C_{3-4} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl- bao gồm

xyclopropylmetyl, 2-xyclopropyletyl, 2-xyclopropylpropyl, 3-xyclopropylpropyl, xyclobutylmetyl, 2-xyclobutyletyl, 2-xyclobutylpropyl, và 3-xyclobutylpropyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroxycloalkyl" để chỉ các vòng một vòng hoặc nhiều vòng [bao gồm 2 hoặc nhiều vòng mà được dung hợp với nhau, bao gồm các hệ spiro, được dung hợp, hoặc được bắc cầu, ví dụ, hệ vòng hai vòng], hệ vòng có 4 đến 15 cạnh không thơm, no hoặc chưa no (như hệ vòng có 4 đến 14 cạnh, hệ vòng có 4 đến 12 cạnh, hệ vòng có 5 đến 10 cạnh, hệ vòng có 4 đến 7 cạnh, hệ vòng có 4 đến 6 cạnh, hoặc hệ vòng có 5 đến 6 cạnh), bao gồm 1 đến 14 nguyên tử cacbon tạo thành vòng và 1 đến 10 nguyên tử khác loại tạo thành vòng, mỗi nguyên tử khác loại này được chọn độc lập từ O, S và N (và tùy ý là P hoặc B khi có mặt). Nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm oxo (tức là, =O) hoặc thiono (tức là, =S). Ví dụ, thuật ngữ "heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh" để chỉ hệ vòng có 4 đến 7 cạnh, một vòng hoặc nhiều vòng, no hoặc chưa no, không thơm mà bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại tạo thành vòng, mỗi nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S và N. Theo ví dụ khác, thuật ngữ "heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh" để chỉ hệ vòng có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng hoặc nhiều vòng, no hoặc chưa no, không thơm mà bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại tạo thành vòng, mỗi nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S và N. Nhóm heteroxycloalkyl tùy ý có thể được thế bằng 1 hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 5) nhóm thế thích hợp, khi được chỉ định như vậy.

Một số ví dụ về heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh bao gồm azetidinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrazolidinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothiazinyl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, tetrahydrodiazinyl, và tetrahydropyranyl (còn được biết đến là oxanyl). Một số ví dụ khác về heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh bao gồm tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyranyl (ví dụ, tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl), imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, 1,4-oxazepan-2-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-thiazinan-3-yl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-4-yl, oxazolidinonyl, 2-oxo-piperidinyl (ví dụ, 2-oxo-piperidin-1-yl), 2-oxoazepan-3-yl, và loại tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl" để chỉ nhóm dị vòng thơm một vòng hoặc nhiều vòng vòng được dung hợp với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại là thành viên vòng (nguyên tử tạo thành vòng) mỗi nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S và N trong ít nhất một vòng. Nhóm heteroaryl có 5 đến 14 nguyên tử tạo thành vòng, bao gồm 1 đến 13 nguyên tử cacbon, và 1 đến 8 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 5 đến 10 nguyên tử tạo thành vòng bao gồm một đến bốn nguyên tử khác loại. Nhóm heteroaryl cũng có thể chứa một đến ba nhóm oxo hoặc thiono (tức là, =S). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 5 đến 8 nguyên tử tạo thành vòng bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại. Ví dụ, thuật ngữ "heteroaryl có 5 cạnh" để chỉ nhóm heteroaryl một vòng như được xác định trên đây với 5 nguyên tử tạo thành vòng trong vòng heteroaryl một vòng; thuật ngữ "heteroaryl có 6 cạnh" để chỉ nhóm heteroaryl một vòng như được xác định trên đây với 6 nguyên tử tạo thành vòng trong vòng heteroaryl một vòng; và thuật ngữ "heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh" để chỉ nhóm heteroaryl một vòng như được xác định trên đây có 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng trong vòng heteroaryl một vòng. Nhóm heteroaryl tùy ý có thể được thế bằng 1 hoặc nhiều (ví dụ, 1 đến 5) nhóm thế thích hợp, khi được chỉ định như vậy. Ví dụ về các heteroaryl một vòng bao gồm các heteroaryl với 5 nguyên tử tạo thành vòng bao gồm một đến ba nguyên tử khác loại hoặc heteroaryl với 6 nguyên tử tạo thành vòng bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại là nitơ. Các ví dụ về vòng heteroaryl hai vòng dung hợp bao gồm hai vòng dung hợp 5 cạnh và/hoặc các vòng một vòng có 6 cạnh bao gồm một đến bốn nguyên tử khác loại.

Một số ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm pyridinyl (ví dụ, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl), pyrazinyl, pyrimidinyl (ví dụ, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, hoặc pyrimidin-5-yl), pyridazinyl (ví dụ, pyridazin-3-yl, hoặc pyridazin-4-yl), thienyl, furyl, imidazolyl (ví dụ, 1*H*-imidazol-4-yl), pyrrolyl, oxazolyl (ví dụ, 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (ví dụ, 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl (ví dụ, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl), tetrazolyl (ví dụ, 2*H*-tetrazol-5-yl), triazolyl (ví dụ, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (ví dụ, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl hoặc 1,3,4-oxadiazolyl), thiadiazolyl (ví dụ, 1,3,4-thiadiazolyl, hoặc 1,2,4-thiadiazolyl), quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, benzothiazolyl, 1,2-benzoxazolyl, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridinyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridinyl, imidazo[1,2-*a*]pyrazinyl, imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazinyl, imidazo[1,5-

a]pyrazinyl, imidazo[1,2-*a*]pyrimidinyl, 1*H*-indazolyl, 9*H*-purinyl, imidazo[1,2-*a*]pyrimidinyl, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridinyl, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidinyl, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazinyl, isoxazolo[5,4-c]pyridazinyl, isoxazolo[3,4-c]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinyl, 6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazolyl, pyridon, pyrimidon, pyrazinon, pyrimidinon, *1H*-imidazol-2(3*H*)-on, *1H*-pyrrol-2,5-dion, 3-oxo-2*H*-pyridazinyl, 1*H*-2-oxo-pyrimidinyl, 1*H*-2-oxo-pyridinyl, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pyrimidinyl, 1*H*-2-oxo-pyrazinyl, và loại tương tự.

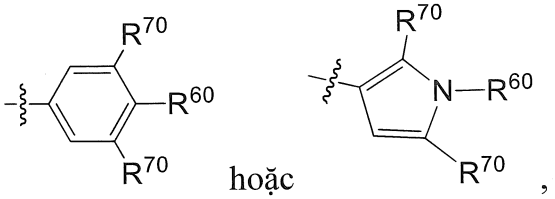
Như được sử dụng ở đây, hợp chất có Công thức I như được mô tả ở đây bao gồm các nhóm thế và các biến số tùy chọn. Cần hiểu rằng hóa trị bình thường của mỗi trong số nguyên tử hoặc gốc được chỉ định (được thế tùy ý) không được dư thừa, và mà bất kỳ sự thế tùy chọn dẫn đến hợp chất ổn định. Cũng cần hiểu rằng các tổ hợp của các nhóm thế và/hoặc các biến số tùy chọn có thể được phép chỉ nếu các tổ hợp như vậy dẫn đến hợp chất ổn định.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ ra là khác, điểm gắn kết của nhóm thế có thể là từ vị trí thích hợp bất kỳ của nhóm thế này. Ví dụ, piperidinyl có thể là piperidin-1-yl (được gắn thông qua nguyên tử N của piperidinyl), piperidin-2-yl (được gắn thông qua nguyên tử C ở vị trí số 2 của piperidinyl), piperidin-3-yl (được gắn thông qua nguyên tử C ở vị trí số 3 của piperidinyl), hoặc piperidin-4-yl (được gắn thông qua nguyên tử C ở vị trí số 4 của piperidinyl). Theo ví dụ khác, pyridinyl (hoặc pyridyl) có thể là 2-pyridinyl (hoặc pyridin-2-yl), 3-pyridinyl (hoặc pyridin-3-yl), hoặc 4-pyridinyl (hoặc pyridin-4-yl).

Như được sử dụng ở đây, điểm gắn phần tử thế có thể được chỉ rõ để chỉ ra vị trí nơi nhóm thế được gắn với gốc khác. Ví dụ, "(C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-" có nghĩa là điểm gắn kết xuất hiện tại phần "C_{1-4} alkyl" của "(C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-."

Khi gốc được thế hoặc tùy ý được thế được mô tả mà không chỉ định nguyên tử thông qua đó gốc này được liên kết với nhóm thế, thì nhóm thế có thể được liên kết thông qua bất kỳ nguyên tử thích hợp nào trên gốc đó. Ví dụ, trong "(C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-" được thế, nhóm thế trên xycloalkylalkyl [tức là, (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-] có thể được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ trên phần alkyl hoặc trên phần xycloalkyl của xycloalkylalkyl. Các tổ hợp của các nhóm thế và/hoặc các biến là được phép chỉ khi các kết hợp này tạo ra hợp chất ổn định.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liền kề" trong việc mô tả vị trí tương đối của hai nhóm thế trên cấu trúc vòng đề cập đến hai phần tử thế mà được gắn tương ứng với hai nguyên tử tạo vòng của vòng đó, trong đó hai nguyên tử tạo vòng được liên kết một cách trực tiếp bằng liên kết hóa học. Ví dụ, trong mỗi trong số các cấu trúc sau:



mỗi trong số hai nhóm R^{70} là nhóm liền kề của R^{60}.

"Động vật có vú" để chỉ động vật máu nóng có xương sống được đặc trưng bởi sự tiết sữa bởi con cái cho sự nuôi dưỡng con non, như chuột lang, chuột nhắt, chuột cống, chuột nhảy, mào, thỏ, chuột, gia súc, dê, cừu, ngựa, khỉ, tinh tinh, và người.

Thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là một chất (ví dụ, các hợp chất theo sáng chế) và muối bất kỳ của chúng, hoặc chế phẩm chứa chất hoặc muối theo sáng chế là thích hợp để dùng cho bệnh nhân.

Như được sử dụng ở đây, "dung môi trơ với phản ứng" và "dung môi trơ" chỉ dung môi hoặc hỗn hợp của nó mà không tương tác với các nguyên liệu ban đầu, chất phản ứng, hợp chất trung gian hoặc sản phẩm theo cách ảnh hưởng bất lợi đến hiệu suất của sản phẩm mong muốn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "độ chọn lọc" hoặc "chọn lọc" chỉ tác dụng lớn hơn của hợp chất trong thử nghiệm thứ nhất, so với tác dụng của cùng hợp chất đó trong thử nghiệm thứ hai. Ví dụ, với các hợp chất "chọn lọc ruột", thử nghiệm thứ nhất là về thời gian bán hủy của hợp chất trong ruột và thử nghiệm thứ hai là về thời gian bán hủy của hợp chất trong gan.

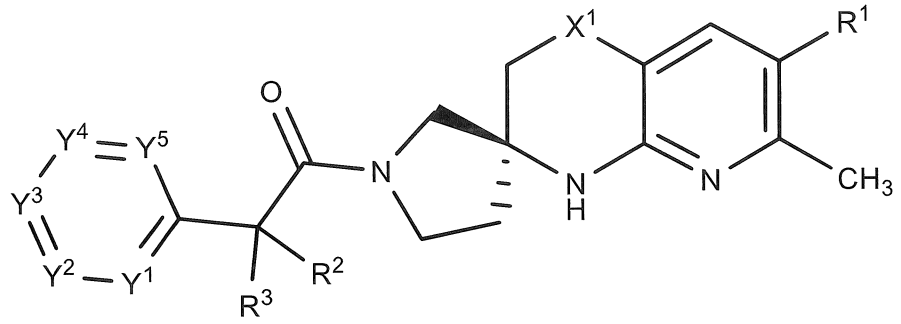
"Lượng hữu hiệu điều trị" nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế mà (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm giảm, làm thuyên giảm, hoặc loại trừ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "việc điều trị", "điều trị", hoặc "sự điều trị" như được sử dụng ở đây bao hàm cả sự ngăn ngừa, tức là, điều trị dự phòng, và làm dịu, bao gồm sự đảo ngược, làm

dịu, làm thuyên giảm, hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh (hoặc rối loạn hoặc tình trạng bệnh) hoặc sự tổn thương mơ bất kỳ liên quan đến một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh (hoặc rối loạn hoặc tình trạng bệnh).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiếp xúc" để chỉ việc đưa các gốc được chỉ định cùng nhau vào hệ thống *in vitro* hoặc hệ thống *in vivo*. Ví dụ, cho MC4R "tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cho động vật có vú, như người, có MC4R, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào trong mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc được tinh chế chứa MC4R.

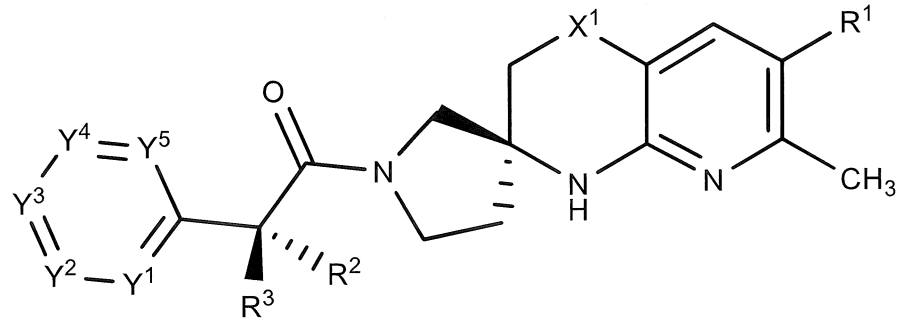
Phương án A2 là phương án khác của Phương án A1, trong đó hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó là hợp chất có Công thức Ia:



Ia

hoặc muối dược dụng của nó, và trong đó các biến số R^1, R^2, R^3, X^1, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 được xác định giống như các biến số trong Phương án A1.

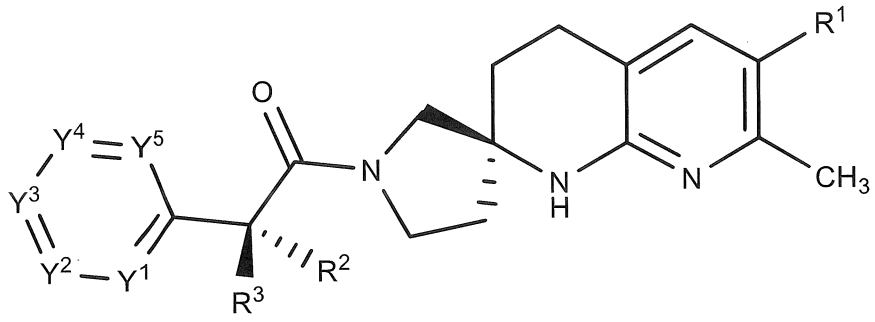
Phương án A3 là phương án khác của Phương án A1 hoặc A2, trong đó hợp chất hoặc muối dược dụng của nó là hợp chất có Công thức II:



II

hoặc muối dược dụng của nó, và trong đó các biến số R^1, R^2, R^3, X^1, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 được xác định giống như các biến số trong Phương án A1.

Phương án A4 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó hợp chất hoặc muối dược dụng của nó là hợp chất có Công thức III:



III

hoặc muối dược dụng của nó, và trong đó các biến số R^1, R^2, R^3, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 được xác định giống như các biến số trong Phương án A1.

Phương án A5 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó:

R^1 là H, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh được thế tùy ý bằng 1 đến 4 C_{1-4} alkyl, hoặc R^{1a};

R^{1a} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy; hoặc hai R^A liền kề cùng với hai nguyên tử vòng của heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh mà chúng được gắn vào tạo thành vòng benzen được dung hợp hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

Phương án A6 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó R^1 là H, halogen, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh.

Phương án A7 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó R^1 là H hoặc halogen.

Phương án A8 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó R^1 là H.

Phương án A9 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó R^1 là halogen (ví dụ, Cl).

Phương án A10 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó R^1 là heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh (ví dụ, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholino) được thế tùy ý bằng 1 đến 4 C_{1-4} alkyl.

Phương án A11 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó R^1 là R^{1a}.

Phương án A12 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó:

R^1 là R^{1a}; và

R^{1a} là heteroaryl có 5 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy; hoặc hai R^A liền kề cùng với hai nguyên tử vòng của heteroaryl 5 cạnh mà chúng được gắn với tạo thành heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

Phương án A13 là phương án khác của Phương án A11 hoặc A12, trong đó R^{1a} là heteroaryl 5 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

Phương án A14 là phương án khác của Phương án A11 hoặc A12, trong đó R^{1a} là heteroaryl 5 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Phương án A15 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A12 đến A14, trong đó mỗi trong số các nguyên tử tạo thành vòng của heteroaryl 5 cạnh của R^{1a} là nguyên tử cacbon hoặc nitơ.

Phương án A16 là phương án khác của Phương án A11, trong đó R^{1a} là pyrazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2-thiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3-thiazolyl, imidazoly, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinyl, hoặc [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridinyl-, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và C_{3-4} xycloalkyl.

Phương án A17 là phương án khác của Phương án A11, trong đó R^{1a} là 1*H*-pyrazol-4-yl, 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl, 2*H*-1,2,3-triazol-4-yl, 2*H*-tetrazol-5-yl, 1,2-thiazol-5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,3-thiazol-2-yl, 1,3-thiazol-4-yl, 1*H*-imidazol-4-yl, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl, hoặc [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và C_{3-4} xycloalkyl.

Phương án A18 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó:

R^1 là R^{1a}; và

R^{1a} là heteroaryl 5 cạnh được thế bằng 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy; hoặc hai R^A liền kề cùng với hai nguyên tử vòng của heteroaryl 5 cạnh mà chúng được gắn vào tạo thành heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng

1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

Phương án A19 là phương án khác của Phương án A18, trong đó hai R^A là liền kề và chúng, cùng với hai nguyên tử vòng của heteroaryl 5 cạnh mà chúng được gắn vào, tạo thành heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp mà tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy; và trong đó mỗi trong số R^A còn lại, nếu có mặt, độc lập là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

Phương án A20 là phương án khác của Phương án A18, trong đó hai R^A là liền kề và chúng, cùng với hai nguyên tử vòng của heteroaryl 5 cạnh mà chúng được gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp mà tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy; và trong đó mỗi trong số R^A còn lại, nếu có mặt, độc lập là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

Phương án A21 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó:

R^1 là R^{1a}; và

R^{1a} là heteroaryl 6 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy; hoặc hai R^A liền kề cùng với hai nguyên tử vòng

của heteroaryl 6 cạnh mà chúng được gắn vào tạo thành vòng benzen được dung hợp hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

Phương án A22 là phương án khác của Phương án A21, trong đó R^{1a} là heteroaryl 6 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

Phương án A23 là phương án khác của Phương án A21, trong đó R^{1a} là heteroaryl 6 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, và trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Phương án A24 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A21 đến A23, trong đó mỗi trong số các nguyên tử tạo thành vòng của heteroaryl 6 cạnh của R^{1a} là nguyên tử cacbon hoặc nitơ. Theo phương án khác, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử tạo thành vòng của heteroaryl 6 cạnh của R^{1a} là các nguyên tử nitơ (và phần còn lại của các nguyên tử tạo thành vòng là các nguyên tử cacbon).

Phương án A25 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A21 đến A23, trong đó R^{1a} là pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Phương án A26 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A21 đến A23, trong đó R^{1a} là pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, hoặc pyrimidin-5-yl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Phương án A27 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A21 đến A23, trong đó R^{1a} là pyrimidinyl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Phương án A28 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A21 đến A23, trong đó R^{1a} là pyrimidin-2-yl được thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Phương án A29 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A21 đến A23, trong đó R^{1a} là pyrimidin-2-yl.

Phương án A30 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó R^1 là phenyl, trong đó phenyl được thế bằng 3 hoặc 4 R^B được chọn độc lập, trong đó hai R^B liền kề cùng với hai nguyên tử tạo thành vòng của phenyl mà chúng được gắn vào tạo thành heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp, mỗi trong số chúng mỗi tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy; và trong đó mỗi trong số R^B còn lại độc lập là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

Phương án A31 là phương án khác của Phương án A30, trong đó R^1 là 1,2-benzoxazolyl (ví dụ, 2-benzoxazol-6-yl) hoặc 1,3-benzothiazolyl (ví dụ, 1,3-benzothiazol-5-yl), mỗi được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

Phương án A32 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A4, trong đó R^1 là phenyl, trong đó phenyl được thế bằng R^{B1} và được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và C_{3-4} xycloalkyl.

Phương án A33 là phương án khác của Phương án A32, trong đó R^{B1} là 1,3,4-oxadiazolyl (ví dụ, 1,3,4-oxadiazol-2-yl), 1,2,4-oxadiazolyl (ví dụ, 1,2,4-oxadiazol-3-yl), hoặc 1,3-oxazolyl (ví dụ, 1,3-oxazol-5-y), mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và C_{3-4} xycloalkyl.

Phương án A34 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3 và A5 đến A33, trong đó X^1 là CH_2.

Phương án A35 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3 và A5 đến A33, trong đó X^1 là $CH(CH_3)$.

Phương án A36 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A35, trong đó mỗi trong số R^2 và R^3 độc lập là H, F, hoặc C_{1-4} alkyl.

Phương án A37 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A35, trong đó mỗi trong số R^2 và R^3 độc lập là H, F, hoặc C_{1-2} alkyl.

Phương án A38 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A35, trong đó mỗi trong số R^2 và R^3 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl.

Phương án A39 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A35, trong đó mỗi trong số R^2 và R^3 độc lập là H hoặc C_{1-2} alkyl.

Phương án A40 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A35, trong đó mỗi trong số R^2 và R^3 độc lập là H hoặc metyl.

Phương án A41 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A35, trong đó R^2 là C_{1-4} alkyl và R^3 là H.

Phương án A42 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A35, trong đó R^2 là C_{1-2} alkyl và R^3 là H.

Phương án A43 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A35, trong đó R^2 là metyl và R^3 là H.

Phương án A44 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A43, trong đó mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4.

Phương án A45 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A43, trong đó một trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 là N, và mỗi trong số phần còn lại độc lập là CR^4.

Phương án A46 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A43, trong đó Y^3 là N, và mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4.

Phương án A47 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A43, trong đó hai trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 là N, và mỗi trong số phần còn lại trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4.

Phương án A48 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A43, trong đó Y^1 là N, Y^3 là N, và mỗi trong số Y^2, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4.

Phương án A49 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A48, trong đó mỗi R^4 độc lập là H, halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, -N(C_{1-4} alkyl)$_2$, C_{1-2} alkoxy, hoặc C_{1-2} haloalkoxy.

Phương án A50 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A48, trong đó mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl, -CH_3, C_1 floalkyl, -OCH_3, hoặc C_1 floalkoxy.

Phương án A51 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A48, trong đó mỗi R^4 độc lập là H, halogen, hoặc C_{1-2} alkoxy.

Phương án A52 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A48, trong đó mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl, hoặc -OCH_3.

Phương án A53 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A48, trong đó mỗi R^4 độc lập là H, F, hoặc -OCH_3.

Phương án A54 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó:

R^1 là R^{1a};

R^{1a} là pyrazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2-thiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3-thiazolyl, imidazolyl, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinyl, hoặc [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridinyl-, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và C_{3-4} xycloalkyl;

X^1 là CH_2 hoặc $CH(CH_3)$;

R^2 là C_{1-2} alkyl và R^3 là H;

một trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 là N, và mỗi trong số phần còn lại trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4; và

mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl, $-CH_3$, C_1 floalkyl, $-OCH_3$, hoặc C_1 floalkoxy.

Phương án A55 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó:

R^1 là R^{1a};

R^{1a} là 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, hoặc tetrazolyl (ví dụ, 2*H*-tetrazol-5-yl), mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, và C_{3-4} xycloalkyl;

X^1 là CH_2;

R^2 là C_{1-2} alkyl và R^3 là H;

Y^3 là N, và mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4; và

mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl, $-CH_3$, C_1 floalkyl, $-OCH_3$, hoặc C_1 floalkoxy.

Phương án A56 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó:

R^1 là R^{1a};

R^{1a} là tetrazolyl (ví dụ, 2*H*-tetrazol-5-yl) được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl (ví dụ, R^{1a} là 2*H*-tetrazol-5-yl được thế bằng C_{1-4} alkyl như metyl);

X^1 là CH_2;

R^2 là metyl và R^3 là H;

Y^3 là N, và mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4; và

mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl, hoặc $-OCH_3$.

Phương án A57 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó:

R^1 là R^{1a};

R^{1a} là pyrazolyl (ví dụ, 1*H*-pyrazol-4-yl) được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl (ví dụ, R^{1a} là 1*H*-pyrazol-4-yl được thế bằng C_{1-4} alkyl như metyl);

X^1 là CH_2;

R^2 là metyl và R^3 là H;

Y^3 là N, và mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4; và

mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl, hoặc -OCH_3 (ví dụ, mỗi R^4 độc lập là H, F, hoặc -OCH_3).

Phương án A58 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó:

R^1 là R^{1a};

R^{1a} là pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R^A, trong đó mỗi R^A được chọn độc lập là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

X^1 là CH_2 hoặc $CH(CH_3)$;

R^2 là C_{1-2} alkyl và R^3 là H;

một trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 là N, và mỗi trong số phần còn lại trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4; và

mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl, -CHF_2, hoặc -OCH_3.

Phương án A59 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó:

R^1 là R^{1a};

R^{1a} là pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R^A, trong đó mỗi R^A được chọn độc lập là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

X^1 là CH_2;

R^2 là C_{1-2} alkyl và R^3 là H;

Y^3 là N, và mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4; và

mỗi R^4 độc lập là H, F, hoặc -OCH_3.

Phương án A60 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó:

R^1 là R^{1a};

R^{1a} là pyrimidinyl (ví dụ, pyrimidin-2-yl) được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl (ví dụ, R^{1a} là pyrimidin-2-yl không được thế);

X^1 là CH_2;

R^2 là metyl và R^3 là H;

Y^3 là N, và mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4; và

mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl, hoặc -OCH_3 (ví dụ, mỗi R^4 độc lập là H, F, hoặc -OCH_3).

Phương án A61 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó:

R^1 là R^{1a};

R^{1a} là [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl (ví dụ, R^{1a} là [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl không được thế);

X^1 là CH_2;

R^2 là metyl và R^3 là H;

Y^3 là N, và mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4; và

mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl, hoặc -OCH_3 (ví dụ, mỗi R^4 độc lập là H, F, hoặc -OCH_3).

Phương án A62 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó:

R^1 là R^{1a};

R^{1a} là pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R^A, trong đó mỗi R^A được chọn độc lập là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

X^1 là CH_2 hoặc $CH(CH_3)$;

R^2 là C_{1-2} alkyl và R^3 là H;

mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4; và

mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl,-CH_3, -CF_3, -CHF_2, hoặc -OCH_3.

Phương án A63 là phương án khác của phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A3, trong đó:

R^1 là H;

X^1 là CH_2 hoặc $CH(CH_3)$;

mỗi trong số R^2 và R^3 độc lập là H hoặc C_{1-2} alkyl (ví dụ, mỗi trong số R^2 và R^3 là H);

mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4; và

mỗi R^4 độc lập là H, F, Cl, -CH_3, -CF_3, -CHF_2, hoặc -OCH_3 (ví dụ, mỗi R^4 độc lập là H hoặc F, ví dụ, một trong số R^4 là F và mỗi trong số R^4 còn lại là H).

Phương án A64 (phương án khác của Phương án A1) cung cấp hợp chất dược chất từ các Ví dụ từ 1 đến 201 trong phần Ví dụ hoặc muối dược dụng của nó (hoặc hợp chất gốc của nó trong đó hợp chất làm ví dụ, ví dụ, là muối) được mô tả ở đây.

Phương án A65 (phương án khác của Phương án A1) cung cấp hợp chất được chọn từ

2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

1-[7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on;

1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on;

2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on; và

2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{7-metyl-6-[(4,6-$^{2}H_{2}$)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on,

hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án A66 (phương án khác của Phương án 1) cung cấp hợp chất được chọn từ

(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on;

1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on;

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on; và

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[(4,6-$^{2}H_{2}$)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on,

hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án A67 (phương án khác của Phương án A1) cung cấp hợp chất được chọn từ:

(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1;

2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1;

2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2;

1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on, DIAST-1;

1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-1;

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1; và

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[(4,6-$^{2}H_{2}$)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on,

hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án A68 (phương án khác của Phương án A1) cung cấp hợp chất mà là (2R)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án A69 (phương án khác của Phương án A1) cung cấp hợp chất mà là (2R)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on.

Phương án A70 (phương án khác của Phương án A69) cung cấp dạng kết tinh của (2R)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on. Trong phương án khác của Phương án A70, dạng kết tinh thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; và 13,3 ± 0,2°.

Trong phương án khác của Phương án A70, dạng kết tinh là Dạng I được mô tả trong Ví dụ 14 ở đây. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, tại 8,7 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, tại 11,1 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, tại 13,3 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; và 13,3 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; và 11,1 ± 0,2. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; và 13,3 ± 0,2°.

Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; và 26,0 ± 0,2. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; và 26,0 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 11,1 ± 0,2°; và 26,0 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; và 26,0 ± 0,2°.

Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X1. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X1. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất bốn (ví dụ 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10) đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X1.

Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 1.

Tất cả các hợp chất trong các ví dụ hoặc muối dược dụng của các hợp chất này có thể được yêu cầu bảo hộ một cách riêng lẻ hoặc được nhóm với nhau trong kết hợp bất kỳ với số lượng bất kỳ của mỗi và tất cả các phương án được mô tả ở đây.

Hợp chất vòng spiro có Công thức I (còn bao gồm hợp chất có Công thức Ia, II, hoặc III) theo sáng chế có thể được sử dụng trong dạng bất kỳ trong số các dược phẩm, sử dụng và phương pháp theo sáng chế được mô tả ở đây.

Hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế là chất đối kháng MC4R. Do đó, sáng chế còn đề xuất phương pháp để gây tác dụng đối kháng MC4R (*in vitro* hoặc *in vivo*), bao gồm bước cho MC4R tiếp xúc (bao gồm ủ) với hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó (như hợp chất được chọn từ các Phương án A1 - A70 hoặc các Ví dụ 1–201 ở đây) được mô tả ở đây.

Lượng của hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp (hoặc sử dụng) theo sáng chế có hiệu quả trong việc gây tác dụng đối kháng MC4R.

Phương án khác của sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất (như hợp chất được chọn từ các Phương án A1 - A70 hoặc các Ví dụ 1–201 ở đây) làm thuốc, cụ thể là trong đó thuốc này là để sử dụng trong điều trị tình trạng bệnh, bệnh, hoặc rối loạn liên quan đến MC4R, bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú, như người, cần điều trị lượng có hiệu quả điều trị.

Phương án khác của sáng chế bao gồm việc sử dụng của hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất (như hợp chất được chọn từ các Phương án A1 - A70 hoặc các Ví dụ 1–201 ở đây) trong sản xuất thuộc để điều trị tình trạng bệnh, bệnh, hoặc

rối loạn liên quan đến MC4R, bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú, như người, cần điều trị lượng có hiệu quả điều trị.

Phương án khác của sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất (như hợp chất được chọn từ các Phương án A1 - A70 hoặc các Ví dụ 1–201 ở đây) làm thuốc, cụ thể là trong đó thuốc này là để sử dụng trong điều trị tình trạng bệnh, bệnh, hoặc rối loạn được chọn từ chứng suy giảm sức khỏe [bao gồm ví dụ, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến đau ốm mạn tính, như chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh ung thư, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến suy tim ví dụ chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến suy tim xung huyết (CHF), chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh thận mạn tính (CKD); chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị đau ốm mạn tính, như, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị bệnh ung thư hoặc chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị suy tim (ví dụ CHF)]; chứng chán ăn hoặc chứng chán ăn tâm thần (ví dụ, chứng chán ăn do tuổi già, chứng chán ăn liên quan đến hóa trị liệu và/hoặc xạ trị); buồn nôn; nôn; giảm cân (ví dụ, giảm cân không tự chủ); chậm tăng cân; chứng thiểu cơ; sự tàn phá cơ; sự yếu cơ; hội chứng dễ bị tổn thương; chứng loãng xương; các rối loạn xương (ví dụ, sự mất xương); chứng đau; chứng đau do bệnh lý thần kinh; chứng lo âu (ví dụ, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, hoặc PTSD); chứng trầm cảm; chứng tăng huyết áp; chứng suy dinh dưỡng; chứng béo phì (ví dụ chứng thiểu cơ do chứng béo phì mạn tính); suy giảm tình dục; và bệnh viêm (ví dụ, bệnh viêm liên quan đến chứng chán ăn hoặc chứng suy giảm sức khỏe hoặc chứng thiểu cơ hoặc sự tàn phá cơ), bao gồm bước dùng cho động vật có vú, như người, cần điều trị lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Phương án khác của sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất (như hợp chất được chọn từ các Phương án A1 - A70 hoặc các Ví dụ 1–201 ở đây) để sản xuất thuốc để điều trị tình trạng bệnh, bệnh, hoặc rối loạn được chọn từ chứng suy giảm sức khỏe [bao gồm ví dụ, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến đau ốm mạn tính, như chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh ung thư, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến suy tim ví dụ chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến suy tim xung huyết (CHF), chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh thận mạn tính (CKD); chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị đau ốm mạn tính, như, chứng suy giảm

sức khỏe liên quan đến sự điều trị bệnh ung thư hoặc chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến sự điều trị suy tim (ví dụ CHF)]; chứng chán ăn hoặc chứng chán ăn tâm thần (ví dụ, chứng chán ăn do tuổi già, chứng chán ăn liên quan đến hóa trị liệu và/hoặc xạ trị); buồn nôn; nôn; giảm cân (ví dụ, giảm cân không tự chủ); chậm tăng cân; chứng thiểu cơ; sự tàn phá cơ; sự yếu cơ; hội chứng dễ bị tổn thương; chứng loãng xương; các rối loạn xương (ví dụ, sự mất xương); chứng đau; chứng đau do bệnh lý thần kinh; chứng lo âu (ví dụ, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, hoặc PTSD); chứng trầm cảm; chứng tăng huyết áp; chứng suy dinh dưỡng; chứng béo phì (ví dụ chứng thiểu cơ do chứng béo phì mạn tính); suy giảm tình dục; và bệnh viêm (ví dụ, bệnh viêm liên quan đến chứng chán ăn hoặc chứng suy giảm sức khỏe hoặc chứng thiểu cơ hoặc sự tàn phá cơ), bao gồm bước dùng cho động vật có vú, như người, cần điều trị lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các tâm không đối xứng hoặc bất đối, và, do đó, tồn tại ở các dạng lập thể khác nhau. Trừ khi được chỉ định khác, dự định rằng tất cả các dạng lập thể của các hợp chất theo sáng chế cũng như hỗn hợp của chúng, bao gồm hỗn hợp triệt quang, là một phần của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân hình học và vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế kết hợp liên kết đôi hoặc vòng dung hợp, cả dạng *cis* và *trans*, cũng như hỗn hợp của chúng thuộc phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất bất đối theo sáng chế (và tiến chất bất đối của chúng) có thể thu được ở dạng giàu chất đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký, thường là sắc ký lỏng cao áp (high pressure liquid chromatography - HPLC) hoặc sắc ký chất lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography - SFC), trên nhựa với pha tĩnh không đối xứng và pha động chứa hydrocacbon, thường là heptan hoặc hexan, chứa từ 0 đến 50% isopropanol, thường là từ 2 đến 20%, và từ 0 đến 5% alkylamin, thường là 0,1% dietylamin (DEA) hoặc isopropylamin. Việc cô đặc chất rửa giải tạo ra hỗn hợp được làm giàu. Trong trường hợp trong đó SFC được sử dụng, pha động có thể cấu thành từ chất lưu siêu tới hạn, tùy ý là cacbon dioxit, chứa 2-50% rượu, như metanol, etanol hoặc isopropanol.

Các hỗn hợp không đối quang có thể được phân tách thành các đồng phân không đối quang riêng lẻ của chúng trên cơ sở các khác biệt hóa lý bằng các phương pháp được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được

tách bằng cách chuyển hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng phản ứng với hợp chất hoạt động quang học thích hợp (ví dụ, chất phụ trợ bất đối như rượu bất đối hoặc clorua axit Mosher), tách các chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Các chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách bằng cách sử dụng cột HPLC bất đối. Theo cách khác, các chất đồng phân lập thể cụ thể có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu hoạt động quang học, bằng cách tổng hợp không đối xứng bằng các chất phản ứng, cơ chất, chất xúc tác hoặc dung môi hoạt động quang học, hoặc bằng cách chuyển hóa một chất đồng phân lập thể thành chất đồng phân lập thể khác bằng phép biến đổi không đối xứng.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể có các nguyên tử cacbon không đối xứng. Các liên kết cacbon-cacbon của hợp chất có Công thức I có thể được minh họa trong bản mô tả sử dụng đường nét liền (———), đường lượn sóng (~~~~~), hình nêm nét liền (▬◀), hoặc hình nêm nét đứt (····|||||). Việc sử dụng nét liền để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng là để chỉ ra rằng bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh cụ thể, các hỗn hợp triệt quang, v.v.) ở nguyên tử cacbon đó. Việc sử dụng hình nêm nét liền hoặc nét đứt để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng là để chỉ ra rằng chỉ có chất đồng phân lập thể này có mặt. Việc sử dụng đường lượn sóng để minh họa các liên kết với nguyên tử cacbon không đối xứng có nghĩa là để chỉ ra rằng hóa học lập thể là chưa biết (trừ khi có chỉ định khác). Các hợp chất của sáng chế có thể chứa nhiều hơn một nguyên tử cacbon không đối xứng. Trong các hợp chất này, việc sử dụng nét liền để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng nhằm chỉ ra rằng bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có. Ví dụ, trừ khi được quy định khác, dự định rằng các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang hoặc dưới dạng triệt quang và hỗn hợp của chúng. Việc sử dụng nét liền để thể hiện các liên kết với một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng trong hợp chất của sáng chế và việc sử dụng hình nêm nét liền hoặc hình nêm nét đứt để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng khác trong cùng hợp chất nhằm chỉ ra rằng có mặt hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

Nếu các hợp chất theo sáng chế có hai hoặc nhiều tâm lập thể và hóa học lập thể tuyệt đối hoặc tương đối được đưa ra theo tên gọi, cách gọi tên R và S lần lượt chỉ từng

tâm lập thể theo trật tự số tăng dần (1, 2, 3, v.v.) theo các sơ đồ đánh số IUPAC thông thường đối với từng phân tử. Nếu các hợp chất theo sáng chế có một hoặc nhiều tâm lập thể và hóa học lập thể không được đưa ra theo tên gọi hoặc cấu trúc, cần hiểu rằng tên gọi hoặc cấu trúc được dự định là bao gồm tất cả các dạng của hợp chất, bao gồm cả dạng triệt quang.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các liên kết đôi như olefin. Khi có các liên kết như vậy, các hợp chất theo sáng chế tồn tại dưới dạng cấu hình cis và trans và hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ "cis" chỉ hướng của hai phần tử thế so với nhau và với mặt phẳng chứa vòng (cùng "hướng lên" hoặc cùng "hướng xuống"). Tương tự, thuật ngữ "trans" chỉ hướng của hai phần tử thế so với nhau và với mặt phẳng chứa vòng (các phần tử thế ở các phía đối diện của vòng).

Các hợp chất trung gian và các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở các dạng đồng phân hỗ biến khác nhau, và tất cả các dạng như vậy thuộc phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "chất đồng phân hỗ biến" hoặc "dạng đồng phân hỗ biến" chỉ các chất đồng phân cấu trúc có năng lượng khác nhau mà có thể chuyển hóa được *thông qua* hàng rào năng lượng thấp. Ví dụ, các chất đồng phân hỗ biến proton (còn gọi là chất đồng phân hỗ biến dị biến proton) bao gồm các chuyển hóa qua lại *thông qua* sự di chuyển của proton, như các phép đồng phân hóa keto-enol và imin-enamin.

Chất đồng phân hỗ biến hóa trị bao gồm các chuyển hóa qua lại bằng cách tổ chức lại một số electron liên kết.

Phạm vi của các hợp chất được yêu cầu bảo hộ theo sáng chế cũng bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hình học và các dạng đồng phân hỗ biến của các hợp chất có công thức (I), gồm cả các hợp chất có nhiều hơn một loại đồng phân, và các hỗn hợp của một hoặc nhiều trong số chúng. Phạm vi của sáng chế cũng bao gồm các muối cộng bazơ hoặc cộng axit, trong đó ion trái dấu có hoạt tính quang học, ví dụ, D-lactat hoặc L-lysin, hoặc triệt quang, ví dụ, DL-tartrat hoặc DL-arginin.

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng đồng vị dược dụng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường có trong tự nhiên.

Ví dụ về các đồng vị thích hợp để đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, như ^{2}H và ^{3}H, cacbon, như ^{11}C, ^{13}C và ^{14}C, clo, như ^{36}Cl, flo, như ^{18}F, iot, như ^{123}I, ^{124}I và ^{125}I, nitơ, như ^{13}N và ^{15}N, oxy, như ^{15}O, ^{17}O và ^{18}O, phospho, như ^{32}P, và lưu huỳnh, như ^{35}S.

Các hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đồng vị nhất định, ví dụ, các hợp chất kết hợp đồng vị có hoạt tính phóng xạ, là hữu dụng trong các nghiên cứu về phân phối thuốc và/hoặc mô cơ chất. Các chất đồng vị phóng xạ triti, tức là, ^{3}H, và cacbon-14, tức là, ^{14}C, là đặc biệt hữu dụng cho mục đích này vì dễ đưa chúng vào và có sẵn các phương tiện nhận biết.

Việc thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đoteri, tức là ^{2}H, có thể tạo ra một số ích lợi về mặt chữa bệnh do độ bền chuyển hóa cao, ví dụ, thời gian bán hủy in vivo cao hoặc yêu cầu về liều lượng thấp, và do đó có thể nên tiến hành trong một số trường hợp.

Việc thay thế bằng các chất đồng vị phát ra positron, như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể hữu ích trong các nghiên cứu chụp cắt lớp phát positron (PET - positron emission tomography) để kiểm tra sự chiếm chỗ của thụ thể cơ chất.

Các hợp chất có Công thức I đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong phần điều chế và phần ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không đánh dấu được sử dụng trước đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tách và sử dụng như vậy, hoặc nếu có thể, ở dạng muối dược dụng của chúng. Thuật ngữ "muối" chỉ muối vô cơ và hữu cơ của hợp chất theo sáng chế. Các muối này có thể được điều chế *tại chỗ* trong bước tách và tinh chế cuối cùng của hợp chất, hoặc bằng cách xử lý riêng hợp chất bằng axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp và tách muối được tạo ra bằng cách này.

Các muối bao hàm trong thuật ngữ "muối dược dụng" chỉ các hợp chất theo sáng chế mà thường được điều chế bằng cách cho bazơ tự do phản ứng với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp để tạo ra muối của hợp chất theo sáng chế là thích hợp để dùng cho bệnh nhân. Muối cộng axit thích hợp được tạo ra từ các axit mà tạo thành muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicacbonat/cacbonat, bisulphat/sulphat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat,

gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulphat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, pyroglutamat, sacarat, stearat, sucxinat, tanat, tartrat, tosylat, trifloaxetat và xinofoat. Xem, ví dụ, Berge, et al. *J. Pharm. Sci*. 66, 1-19 (1977); *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Các hợp chất có Công thức I, và muối dược dụng của chúng, có thể tồn tại dưới dạng không solvat hóa và solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" được sử dụng ở đây để mô tả phức phân tử gồm hợp chất có công thức (I)-(Ii), hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều phân tử dung môi dược dụng, ví dụ, etanol. Thuật ngữ 'hydrat' được dùng khi dung môi này là nước.

Hệ thống phân loại hiện được chấp nhận cho hydrat hữu cơ là hệ mà xác định các hydrat vị trí tách, hydrat kênh, hoặc hydrat phối hợp ion kim loại - xem tài liệu Polymorphism in Pharmaceutical Solids của K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Các hydrat vị trí tách là các hydrat trong đó các phân tử nước được tách khỏi tiếp xúc trực tiếp với nhau bằng cách có thể thiệp vào các phân tử hữu cơ. Trong các hydrat kênh, các phân tử nước nằm trong các kênh của mạng tinh thể trong đó chúng nằm cạnh các phân tử nước khác. Trong các hydrat được phối trí ion kim loại, các phân tử nước được liên kết với ion kim loại.

Khi dung môi hoặc nước liên kết chặt chẽ, phức chất này có thể có hệ số tỷ lượng xác định độc lập với độ ẩm. Tuy nhiên, khi dung môi hoặc nước liên kết yếu, như trong các solvat kênh và các hợp chất hút ẩm, lượng nước/dung môi có thể phụ thuộc vào độ ẩm và điều kiện làm khô. Trong những trường hợp như vậy, sẽ là không tỷ lượng.

Sáng chế cũng bao gồm các phức đa thành phần (ngoài muối và solvat) trong đó thuốc và ít nhất một thành phần khác có mặt với lượng tỷ lượng hoặc không tỷ lượng. Các phức loại này bao gồm clathrat (phức thể vùi chứa thuốc) và đồng tinh thể. Các đồng tinh thể được xác định là các phức tinh thể gồm các thành phần phân tử trung tính được liên kết với nhau qua tương tác không cộng hóa trị, nhưng cũng có thể là phức của phân tử trung tính với muối. Các đồng tinh thể có thể được điều chế bằng cách kết tinh chảy, bằng cách kết tinh lại từ dung môi, hoặc bằng cách nghiền vật lý các thành phần với nhau; xem O.

Almarsson và M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 17, 1889-1896 (2004). Tổng quan chung về các phức hợp đa thành phần, xem Haleblian, *J. Pharm. Sci.,* 64 (8), 1269-1288 (1975).

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có Công thức I hoặc các muối dược dụng của chúng như được xác định ở trên đây, các đa hình, và các đồng phân của chúng (bao gồm các đồng phân quang học, hình học và hỗ biến) như được xác định sau đây và các hợp chất có Công thức I được đánh dấu đồng vị hoặc các muối dược dụng của chúng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng tiền dược chất. Do đó, các dẫn xuất nhất định của các hợp chất có Công thức I hoặc các muối dược dụng của chúng mà chính chúng có thể ít có hoặc là không có hoạt tính dược lý có thể, khi được sử dụng vào trong hoặc lên trên cơ thể, được chuyển hóa thành các hợp chất có Công thức I hoặc các muối dược dụng của chúng có hoạt tính mong muốn, ví dụ, bởi sự phân tách thủy phân. Các dẫn xuất như vậy được gọi là 'tiền dược chất'. [Các thông tin khác về việc sử dụng các tiền dược chất có thể được tìm thấy trong tài liệu Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) và Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).]

Các tiền dược chất có thể, ví dụ, được sản xuất bằng cách thay thế các nhóm chức thích hợp có mặt trong các hợp chất có Công thức I hoặc các muối dược dụng của chúng với các gốc nhất định đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật ở dạng 'các tiền gốc' như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu "Design of Prodrugs" của H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Một số ví dụ về các tiền dược chất này bao gồm:

(i) trong đó hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó chứa nhóm chức rượu (-OH), ete của nó, ví dụ, sự thay thế hydro bằng (C_1-C_6)alkanoyloxymetyl; hoặc este phosphat (-O-PO_3H_2) hoặc este sulfat (-O-SO_3H) hoặc các muối dược dụng của nó; và

(ii) amit hoặc carbamat của nhóm chức amino có mặt trong công thức (I) hoặc (II), trong đó hydro của nhóm amino NH được thay thế lần lượt bằng (C_1-C_{10})alkanoyl hoặc (C_1-C_{10})alkoxycacbonyl.

Phạm vi của sáng chế cũng bao gồm các chất chuyển hóa hoạt động của các hợp chất có Công thức I (bao gồm các tiền dược chất) hoặc các muối dược dụng của chúng, tức là, các hợp chất được tạo thành in vivo sau khi sử dụng dược chất, thường là bằng sự oxy hóa hoặc khử alkyl hóa. Một số ví dụ về các chất chuyển hóa theo sáng chế bao gồm

(i) trong đó hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó chứa nhóm metyl, dẫn xuất hydroxymetyl của nó ($-CH_3$ -> $-CH_2OH$) và

(ii) trong đó hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó chứa nhóm alkoxy, dẫn xuất hydroxy của nó (-OR -> -OH).

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều hơn một dạng tinh thể (thường gọi là "các dạng đa hình"). Các dạng đa hình có thể được điều chế bằng cách kết tinh trong các điều kiện khác nhau, ví dụ, sử dụng các dung môi khác nhau hoặc hỗn hợp các dung môi khác nhau để kết tinh lại; kết tinh ở các nhiệt độ khác nhau; và/hoặc cách làm mát khác nhau, thay đổi từ làm mát rất nhanh đến rất chậm trong quá trình kết tinh. Các dạng đa hình cũng có thể thu được bằng cách đun nóng hoặc làm tan hợp chất theo sáng chế tiếp theo là làm mát từ từ hoặc làm mát nhanh. Sự có mặt của các dạng đa hình có thể xác định được bằng phổ NMR mẫu dò rắn, phổ IR, nhiệt lượng quét vi sai, nhiễu xạ bột tia X hoặc các kỹ thuật khác như vậy.

Nhìn chung, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình bao gồm các quy trình tương tự như các quy trình đã biết trong lĩnh vực hóa học, cụ thể là theo phần mô tả nêu ở đây. Các quy trình cụ thể để điều chế các hợp chất theo sáng chế được đề xuất là các dấu hiệu khác của sáng chế và được minh họa trong các sơ đồ phản ứng sau đây. Các quy trình khác có thể được mô tả trong phần thử nghiệm. Các sơ đồ tổng hợp cụ thể cho quá trình điều chế các hợp chất có Công thức I hoặc các muối dược dụng của chúng được nêu ra dưới đây. Lưu ý rằng các tetrazol thường là nhóm chức có năng lượng cao và cần cẩn thận trong quá trình tổng hợp và xử lý các phân tử chứa tetrazol.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng phương pháp tổng hợp bao gồm các quy trình tương tự với các quy trình mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực hóa học đã biết rõ, cụ thể là dựa vào phần mô tả ở đây. Các nguyên liệu ban đầu thường có bán trên thị trường như của hãng MilliporeSigma (Milwaukee, WI) hoặc dễ dàng điều chế được bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ (ví dụ, điều chế bằng phương pháp thường được mô tả trong tài liệu Louis F. Fieser and

Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, bao gồm các tài liệu bổ sung *(* cũng có sẵn thông qua cơ sở dữ liệu trực tuyến *Beilstein*)). Nhiều hợp chất được sử dụng ở đây, có liên quan đến, hoặc thu được từ các hợp chất được quan tâm nhiều về mặt khoa học và nhu cầu thương mại lớn, và theo đó nhiều hợp chất như vậy là có bán trên thị trường hoặc được báo cáo trong tài liệu hoặc dễ dàng điều chế được từ các chất thường có sẵn khác bằng các phương pháp được báo cáo trong tài liệu.

Trong quá trình điều chế các hợp chất có Công thức **I** hoặc các muối của chúng, cần lưu ý rằng một số phương pháp điều chế được mô tả ở đây có thể yêu cầu sự bảo vệ nhóm chức xa (ví dụ, amin bậc một, amin bậc hai, carboxyl trong các tiền chất Công thức **I**). Nhu cầu bảo vệ thay đổi tùy thuộc vào bản chất của nhóm chức tách biệt và điều kiện của phương pháp điều chế. Việc cần sự bảo vệ như vậy được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Việc sử dụng các phương pháp bảo vệ/khử bảo vệ cũng đã biết trong lĩnh vực này. Về mô tả chung về các nhóm bảo vệ và việc sử dụng chúng, xem T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition, John Wiley & Sons, New York, 2014. Ví dụ, các hợp chất nhất định chứa các nhóm chức amin bậc nhất hoặc chức axit carboxylic mà có thể gây cản trở cho với các phản ứng ở các vị trí khác của phân tử nếu không được bảo vệ. Theo đó các nhóm chức này có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà có thể được loại bỏ ở bước tiếp theo. Các nhóm bảo vệ thích hợp cho sự bảo vệ amin và axit carboxylic bao gồm các nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong tổng hợp peptit (như *N-tert*-butoxycacbonyl (Boc), benzyloxycacbonyl (Cbz), và 9-fluorenylmetoxycacbonyl (Fmoc) đối với các amin và các este alkyl hoặc benzyl mạch ngắn cho các axit carboxylic) mà nhìn chung không có phản ứng hóa học dưới các điều kiện phản ứng được mô tả và có thể thông thường được loại bỏ mà không làm thay đổi về mặt hóa học nhóm chức khác trong các hợp chất có Công thức **I**.

Các phản ứng có thể được giám sát theo các phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, việc tạo thành sản phẩm có thể được giám sát bằng các dụng cụ quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^{1}H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, đo quang phổ (ví dụ, dải UV nhìn thấy được), đo phổ khối, hoặc bằng các phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC).

Các hợp chất có Công thức I, các muối và các chất trung gian của chúng có thể được điều chế theo các sơ đồ phản ứng sau đây và sự thảo luận kèm theo. Các sơ đồ phản ứng

được mô tả dưới đây được dự định để mô tả chung về phương pháp được dùng để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế chứa tâm bất đối đơn với sự ký hiệu hóa học tỷ lượng (R hoặc S) và các hợp chất khác sẽ chứa hai tâm bất đối riêng rẽ với sự ký hiệu hóa học tỷ lượng (R hoặc S). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy được rằng tất cả các phép biến đổi tổng hợp có thể được tiến hành theo cách tương tự bất kể nguyên liệu là giàu chất đồng phân đối ảnh hay triệt quang. Hơn nữa, có thể việc phân tách nguyên liệu có hoạt tính quang học mong muốn ở điểm mong muốn bất kỳ trong quy trình bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết như các phương pháp được mô tả ở đây và trong tài liệu hóa học.

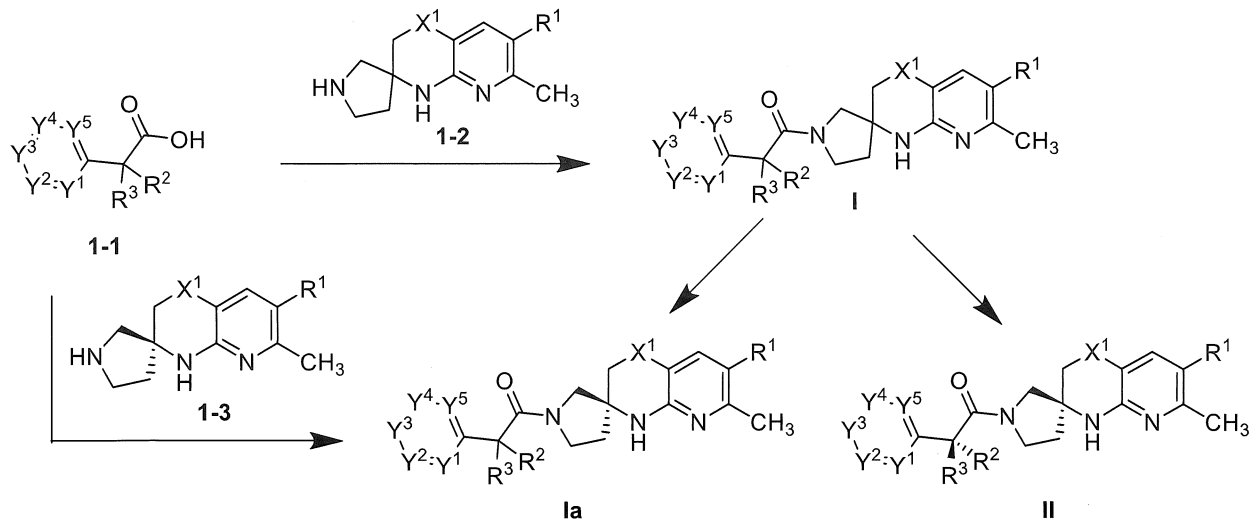
Trừ khi được chỉ ra là khác, R^1, R^2, R^3, X^1, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, và Công thức cấu tạo **I** (bao gồm, ví dụ, **Ia**, **II**) trong các sơ đồ phản ứng và thảo luận sau đây là như được xác định ở đây hoặc thống nhất với những gì được mô tả ở đây. Nhìn chung, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình bao gồm các quy trình tương tự như các quy trình đã biết trong lĩnh vực hóa học, cụ thể là theo phần mô tả nêu ở đây. Các quy trình cụ thể để điều chế các hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian của nó được đề xuất và các dấu hiệu khác của sáng chế là được minh họa trong các sơ đồ phản ứng sau đây. Các quy trình khác là như được mô tả trong phần thử nghiệm. Các sơ đồ và ví dụ được mô tả ở đây (bao gồm phần mô tả tương ứng) là chỉ để minh họa, và không được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trong các sơ đồ phản ứng sau đây, các biến số X^c, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, LG^1, LG^2, LG^3, LG^4, PG^1, PG^2, PG^3, PG^4, PG^5, PG^6, PG^7, và PG^8 là như được mô tả ở đây hoặc thống nhất với những gì được mô tả trong các điểm yêu cầu bảo hộ của Công thức **I** trừ khi được lưu ý là khác. Đối với mỗi trong số các biến số, ý nghĩa của nó vẫn giống như được mô tả ban đầu trừ khi được chỉ ra là khác trong lần xuất hiện sau.

Sơ đồ 1 để chỉ quá trình tổng hợp các hợp chất có Công thức **I**, **Ia**, và **II**. Các axit có công thức **1-1** có thể được phản ứng với các amin có công thức **1-2** (hoặc các muối của chúng) sử dụng các điều kiện amin hóa chuẩn với các chất phản ứng ghép cặp như 1,1'-cacbonyldiimidazol, 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (T3P), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium hexaflophosphat (HATU), hoặc các chất khác để tạo ra các hợp chất có Công thức **I**. Theo cách khác, các axit có công thức **1-1** có thể phản ứng với các amin có công thức **1-3** theo cách tương tự để tạo thành các hợp

chất có công thức **Ia**. Các axit có công thức **1-1** có thể được mua, được tổng hợp như được mô tả trong *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 72, hoặc được tổng hợp như được mô tả ở đây. Các amin có công thức **1-2** có thể được tổng hợp như được mô tả ở đây. Các hợp chất có công thức **I** mà chứa các hỗn hợp của các đồng phân đối ảnh hoặc các đồng phân không đối quang có thể được tách bằng cách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn hoặc sắc ký pha đảo với cột bất đối xứng khi cần để tách thành các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ như được mong muốn để sản xuất các hợp chất có Công thức **Ia** hoặc **II**.

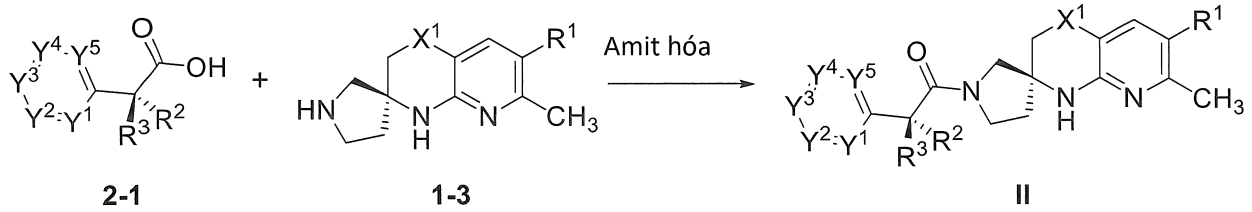
Sơ đồ 1



Sơ đồ 2 mô tả sự tổng hợp thay thế của các hợp chất có công thức **II** khi đồng phân đối ảnh đơn của các axit có công thức **2-1** (loại phụ của các axit có công thức **1-1**) được sử dụng. Một số axit có công thức **2-1** có thể được triệt quang hóa hoặc epime hóa dưới một số điều kiện amit hóa chung như được mô tả trong Sơ đồ 1. Thay vào đó, bằng cách sử dụng các nhiệt độ thấp hơn, sử dụng các dung môi mà hỗ trợ sự hòa tan của các chất phản ứng, sử dụng các chất bổ trợ như các muối imidazol hoặc pyridin, hoặc các phương pháp khác như được mô tả trong *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 140; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1970; hoặc *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 106, hoặc sử dụng bazơ tự do của các amin có công thức **1-3**, độ dư đồng phân đối ảnh cao có thể được duy trì trong suốt phản ứng. Theo cách khác, nếu các điều kiện chung được sử dụng, hoặc nếu sự epime hóa hoặc triệt quang hóa xảy ra, hỗn hợp của các đồng phân không đối quang được tạo thành có thể được tách ra bằng cách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn hoặc sắc ký pha đảo với cột bất đối xứng hoặc chúng có thể được tách ở dạng muối đồng phân không đối quang với axit bất đối xứng

thích hợp dưới các điều kiện phân giải điển hình để tạo thành các hợp chất có Công thức **II**.

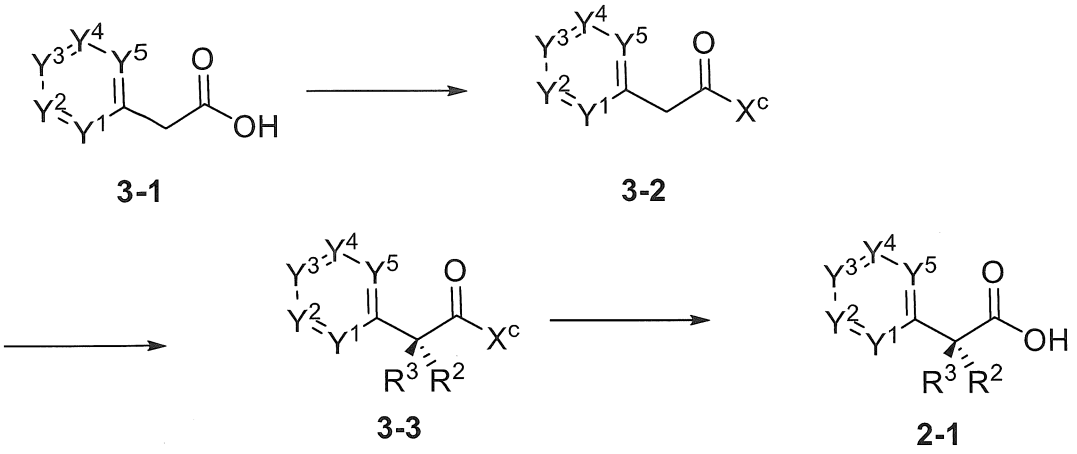
Sơ đồ 2



2-1 **1-3** **II**

Sơ đồ 3 mô tả phương pháp để tổng hợp các axit có công thức **2-1** một cách chọn lọc ở dạng chất đồng phân đối ảnh đơn. Các axit có công thức **3-1** có thể được đặt mua hoặc được tổng hợp sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu hoặc ở đây và được phản ứng với chất bổ trợ bất đối xứng đã biết rõ (X^c) như loại Evans (các oxazolidinon tinh khiết quang học), loại Myers (bắt nguồn từ pseudoephedrin), hoặc các chất khác được mô tả trong tài liệu để tạo thành các chất trung gian có công thức **3-2**. Việc xử lý các hợp chất có công thức **3-2** bằng bazơ mạnh như lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit, hoặc loại tương tự và alkyl halogenua (khi R^2 và/hoặc R^3 là nhóm alkyl) hoặc các chất ái điện tử khác như *N*-flobenzensulfonimit (khi R^2 và/hoặc R^3 là flo) có thể tạo thành các hợp chất có công thức **3-3** trong độ dư đồng phân không đối quang cao. Các điều kiện thủy phân của nhóm X^c trong các hợp chất có công thức **3-3** phụ thuộc vào các tính chất riêng rẽ nhưng thường là các chất phản ứng (các bazơ vô cơ) như kali hydroxit nguyên chất hoặc có nước, natri hydroxit, lithi hydroxit với hoặc không có hydro peroxit và các dung môi proton như metanol, etanol, hoặc các chất khác, hoặc các dung môi không proton như tetrahydrofuran trong số các chất khác, có thể được sử dụng để tạo thành các hợp chất có công thức **2-1**.

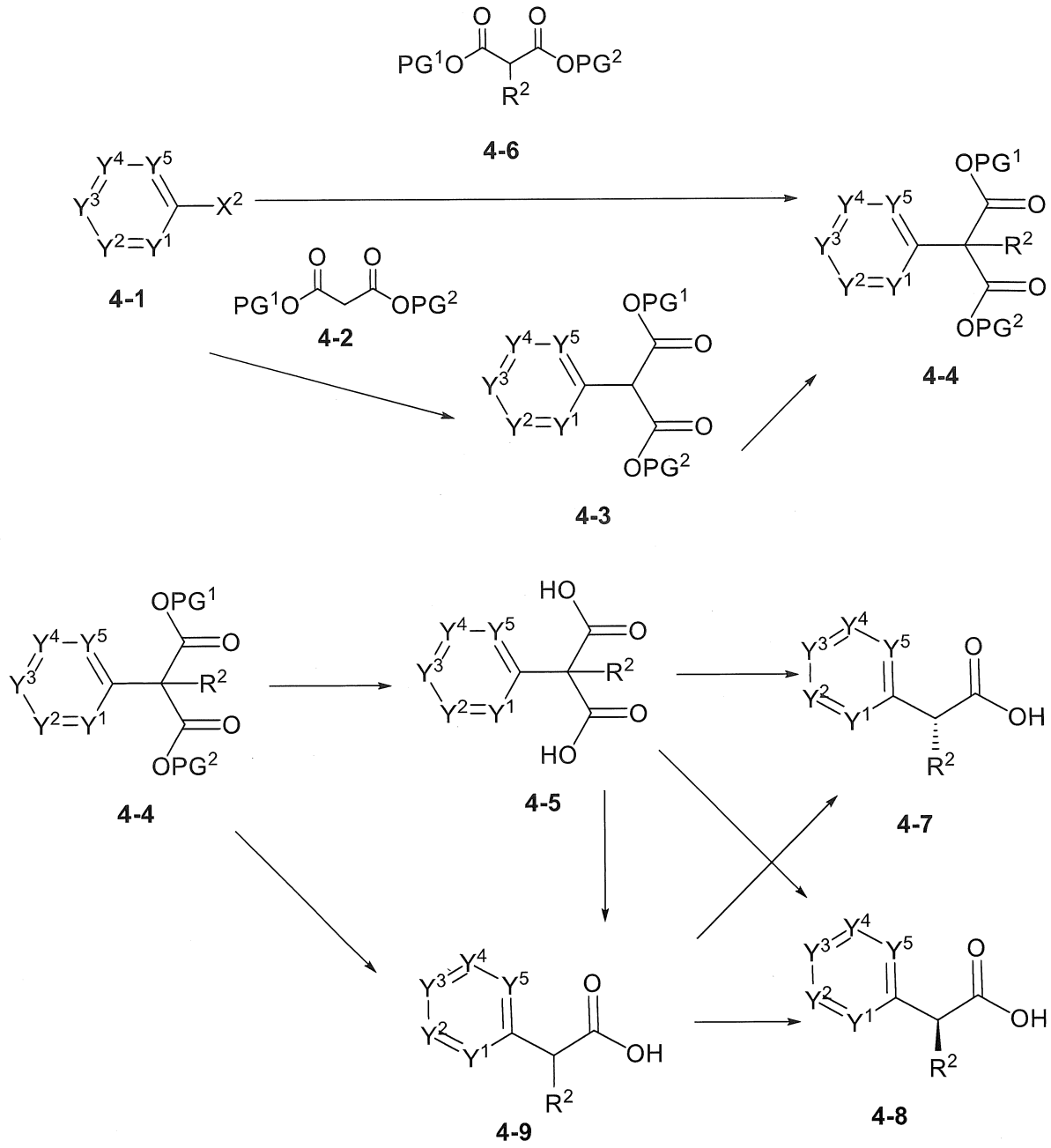
Sơ đồ 3



Sơ đồ 4 mô tả các phương pháp mà có thể được sử dụng để tổng hợp các axit có công thức **4-9** (loại phụ của các hợp chất có công thức **1-1**), **4-7** (loại phụ của các hợp chất có công thức **2-1**), hoặc **4-8** (loại phụ của các hợp chất có công thức **2-1**). Các hợp chất aryl hoặc heteroaryl có công thức **4-1** [trong đó X^2 là halogenua (ví dụ, F, Cl, Br, hoặc I) hoặc nhóm rời đi như -OTf] có thể được phản ứng với các malonat được bảo vệ kép có công thức **4-2** (trong đó PG^1 có thể là metyl, etyl, *tert*-butyl, benzyl, *p*-metoxybenzyl, hoặc các loại khác và PG^2 có thể là nhóm bảo vệ được loại bỏ trực giao được chọn từ cùng các lựa chọn hoặc có thể là cùng nhóm bảo vệ) sử dụng các điều kiện S_NAr hoặc bằng sự ghép cặp chéo sử dụng chất xúc tác paladi như paladi(II) axetat hoặc tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) [$Pd_2(dba)_3$] hoặc các chất khác với phạm vi các phối tử phosphin sẵn có hoặc chất xúc tác đồng như đồng (I) iodua hoặc phối tử có tính axit như axit 2-picolinic như được mô tả trong *Org. Lett.* **2007**, 9, 3469 để thu được các chất trung gian có công thức **4-3**. Các hợp chất có công thức **4-3** có thể được xử lý bằng bazơ thích hợp như natri hydrua, lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit, kali cacbonat, xesi cacbonat, hoặc loại tương tự và sau đó được alkyl hóa bằng cách chất phản ứng alkyl hóa như metyl iodua, etyl iodua, hoặc các loại khác, các chất flo hóa như *N*-flobenzensulfonimit, hoặc các chất ái điện tử khác để thu được các hợp chất có công thức **4-4**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **4-1** có thể được phản ứng với các hợp chất có công thức **4-6** để trực tiếp tạo thành các hợp chất có công thức **4-4** (dưới các điều kiện tương tự như sự biến đổi của các hợp chất có công thức **4-1** thành các hợp chất có công thức **4-3**). Sự loại bỏ các nhóm bảo vệ của các hợp chất có công thức **4-4** có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn (sự thủy phân có tính bazơ hoặc axit); hoặc khi PG^1 hoặc PG^2 là benzyl

bằng cách sử dụng các chất xúc tác paladi với các nguồn hydro hoặc khử như format, các trialkylsilan, hoặc các chất khác để tạo thành các chất trung gian có công thức **4-5.** Theo cách khác, các hợp chất có công thức **4-4** có thể được tạo thành trực tiếp các axit có công thức **4-9** dưới các điều kiện tương tự (với các điều kiện trong việc sản xuất các hợp chất có công thức **4-5**) hoặc các điều kiện mà có thể cần các nhiệt độ tăng. Các di-axit có công thức **4-5** cũng có thể được mono-decarboxyl hóa để tạo thành các axit triệt quang có công thức **4-9** sử dụng bazơ, axit, đồng(I) oxit, bằng cách gia nhiệt, hoặc với các điều kiện thích hợp khác. Các axit có công thức **4-9** mà chứa các hỗn hợp của các đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng cách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn hoặc sắc ký pha đảo với cột bất đối xứng hoặc chúng có thể được tách và được phân lập ở dạng các muối đồng phân không đối quang với axit bất đối xứng thích hợp dưới các điều kiện phân giải cổ điển như được mô tả trong *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 53 hoặc một đồng phân đối ảnh có thể được biến đổi chọn lọc thành este sử dụng sự xúc tác sinh học như được mô tả trong *Adv. Synth. Catal.,* **2009**, *351,* 2333 (cũng xem *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7234) và được tách để tạo thành các axit có công thức **4-7** hoặc **4-8** ở độ dư đồng phân đối ảnh cao. Các di-axit có công thức **4-5** cũng có thể được mono-decarboxyl hóa sử dụng sự xúc tác sinh học như các enzym Aryl Malonat Decarboxylaza (AMDaza) để cung cấp đồng phân đối ảnh đơn của các hợp chất có công thức **4-7** hoặc **4-8** ở độ dư đồng phân đối ảnh cao. Xem, ví dụ, (a) *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4077; (b) () *Eur J. Biochem.* **1992**, *210*, 475; (c) *Appl. Environ. Microbiol*. **2007**, *73*, 5676; (d) Appl. Microbiol. Biotechnol. **2016**, *100*, 8621.

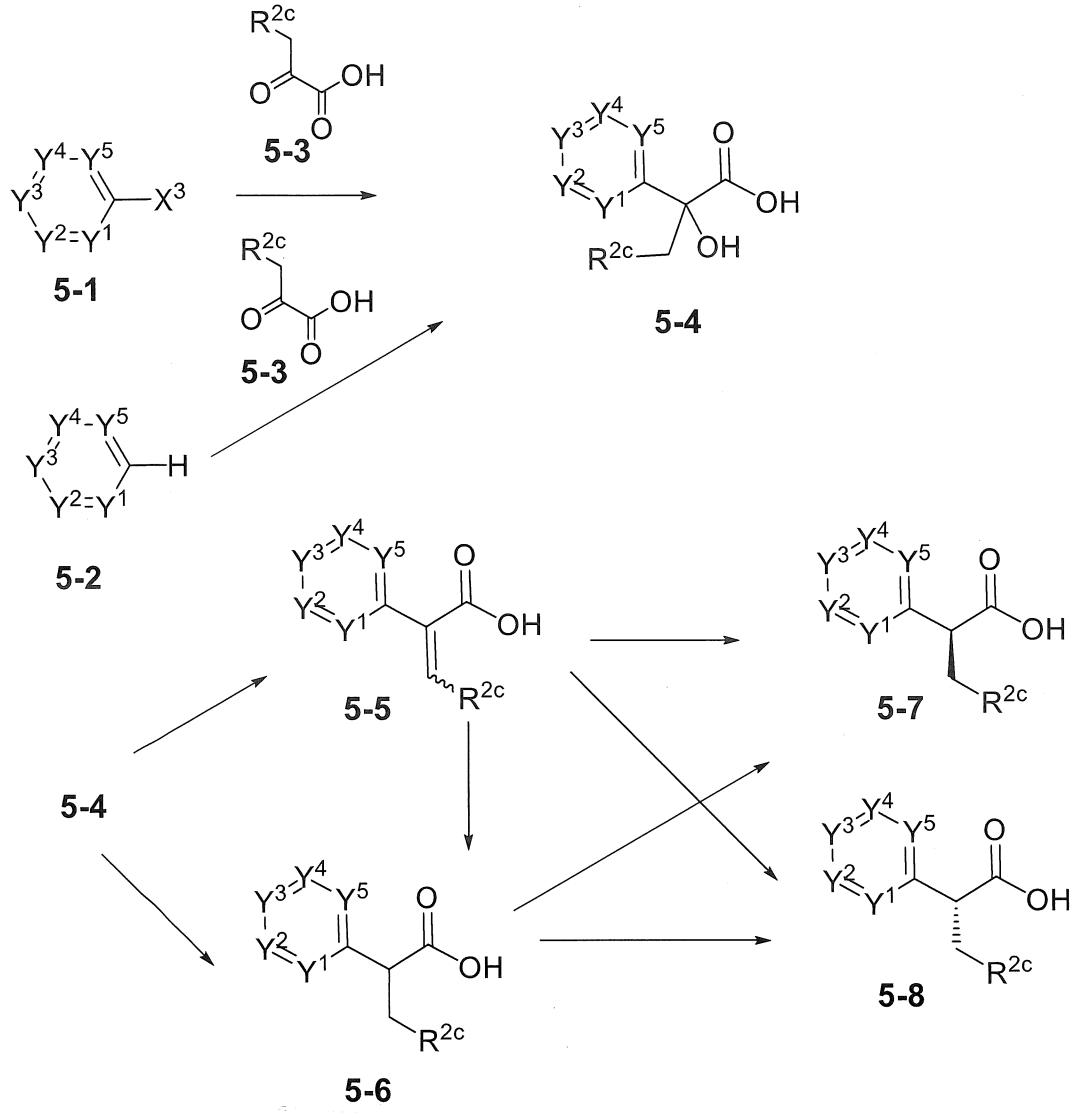
Sơ đồ 4



Sơ đồ 5 để chỉ sự tổng hợp các axit có công thức **5-6** (loại phụ của các hợp chất có công thức **1-1**), **5-7** (loại phụ của các hợp chất có công thức **2-1**), và **5-8** (loại phụ của các hợp chất có công thức **2-1**) trong đó R^{2c} có thể là, ví dụ, H, alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, v.v. (xem các định nghĩa của R^2 hoặc R^3). Các aryl hoặc heteroaryl halogenua có công thức **5-1** (trong đó X^3 là I, Br, hoặc trong một số trường hợp Cl) có thể được mua hoặc được tổng hợp sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp. Các aryl hoặc heteroaryl halogenua có công thức **5-1** có thể được phản ứng với chất phản ứng thích hợp để thực hiện sự trao đổi kim loại-halogen như *n*-butyllithi, isopropylmagie clorua hoặc các bazơ chứa kim loại tương tự hoặc kim loại magie và được

dừng bằng hợp chất dicacbonyl có công thức **5-3** để thu được các hợp chất có công thức **5-4**. Theo cách khác, các aren hoặc heteroaren có công thức **5-2** có thể được khử proton trực tiếp với bazơ mạnh tương tự hoặc các chất phản ứng như lithi diisopropylamit, lithi 2,2,6,6-tetrametylpiperidit, bis(2,2,6,6-tetrametylpiperidinyl)kẽm, hoặc các biến đổi khác của các chất đó và được phản ứng với các hợp chất dicacbonyl có công thức **5-3** để tạo thành các hợp chất có công thức **5-4**. Các hợp chất có công thức **5-4** có thể được xử lý bằng axit mạnh, như axit hydrocloric, axit sulfuric, bo triflorua dietyl etherat hoặc các axit Bronsted hoặc Lewis khác để tạo thành các hợp chất có công thức **5-5**. Các hợp chất có công thức **5-5** có thể được xử lý bằng các chất khử như các silan trong sự có mặt của các axit hoặc với hydro và chất xúc tác kim loại như paladi để tạo thành các hợp chất có công thức **5-6**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **5-4** cũng có thể được xử lý bằng các axit tương tự trong sự có mặt của chất khử như các silan hoặc với hydro và chất xúc tác kim loại như paladi để tạo thành các axit có công thức **5-6**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **5-5** có thể được xử lý bằng hydro và các kim loại như ruteni hoặc rodi hoặc các chất khác và phối tử bất đối xứng hoặc nhiều phương pháp khác như được mô tả trong *Org. Chem. Front*. **2014**, *1*, 155 để tạo thành một cách chọn lọc các axit có công thức **5-7** hoặc **5-8** ở độ dư đồng phân đối ảnh cao. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **5-5** có thể được biến đổi bằng chất xúc tác sinh học như ENE-reductaza (như được mô tả trong *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3532) hoặc các phương pháp khác để tạo thành một cách chọn lọc các hợp chất có công thức **5-7** hoặc **5-8** ở độ dư đồng phân đối ảnh cao. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **5-6** mà chứa các hỗn hợp của các đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng cách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn hoặc sắc ký pha đảo với cột bất đối xứng hoặc chúng có thể được tách và được phân lập ở dạng muối đồng phân không đối quang với axit bất đối xứng thích hợp dưới các điều kiện phân giải điển hình để tạo thành các hợp chất có công thức chung **5-7** hoặc **5-8**.

Sơ đồ 5

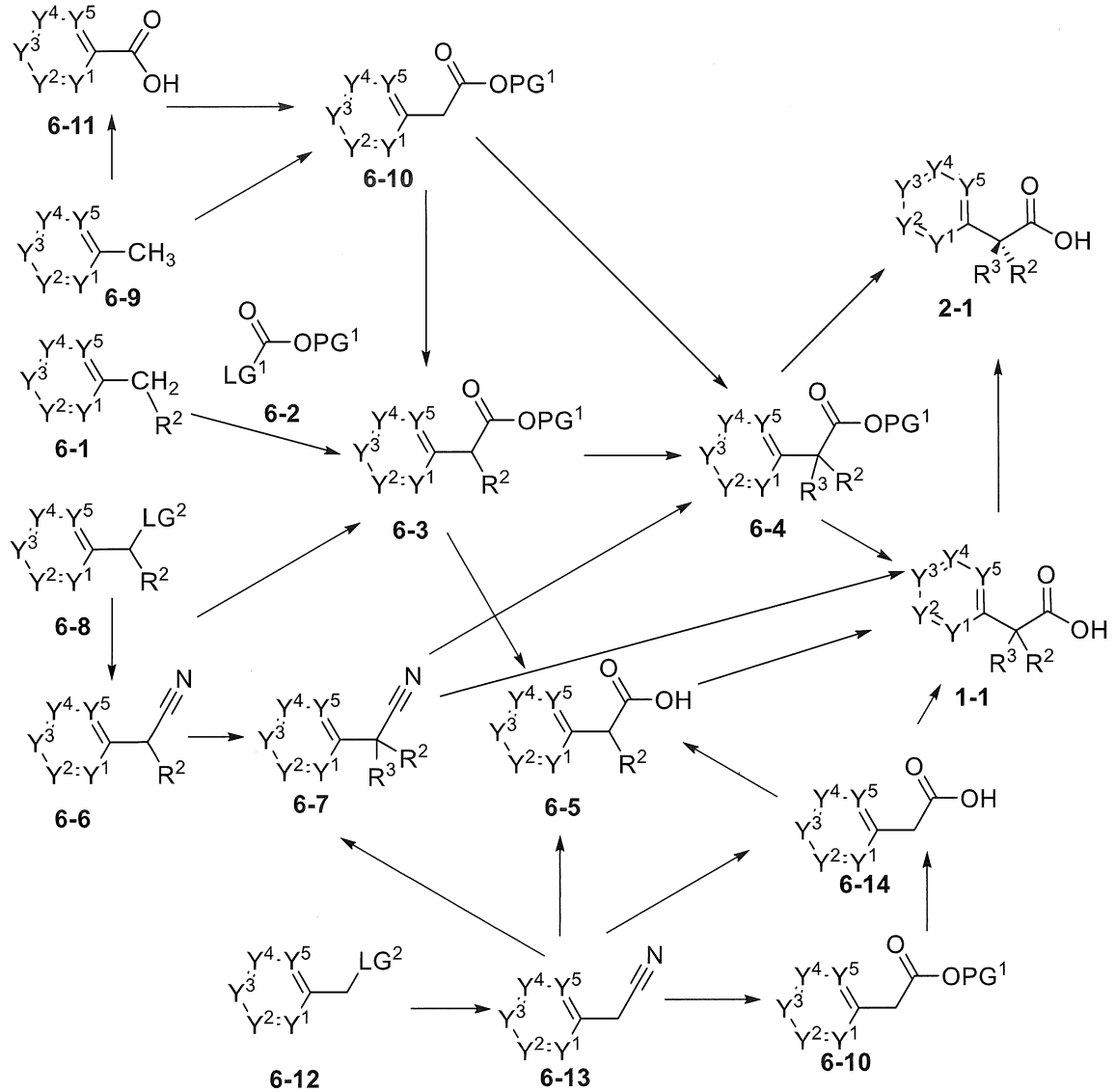


Sơ đồ 6 mô tả các phương pháp nhất định khác để tổng hợp các axit có công thức **1-1** và **2-1**. Các hợp chất có công thức **6-1** có thể được khử proton với các bazơ mạnh và được axyl hóa với cacbon dioxit hoặc hợp chất cacbonyl có công thức **6-2** (trong đó LG^1 là nhóm rời đi như clorua hoặc alkoxit và PG^1 là nhóm bảo vệ như được mô tả trước đó) để tạo thành các hợp chất có công thức **6-3**. Các hợp chất có công thức **6-3** có thể được khử proton hóa với các bazơ mạnh và được xử lý bằng cách chất alkyl hóa để tạo thành các hợp chất có công thức **6-4** theo cách tương tự như được mô tả ở trên đối với sự biến đổi của các hợp chất có công thức **3-2** thành các hợp chất có công thức **3-3**. Các hợp chất của **6-4** có thể được xử lý dưới các điều kiện thủy phân để tạo thành các hợp chất có công thức **1-1** theo cách tương tự với cách được mô tả ở trên đối với sự biến đổi của các hợp chất có công thức **3-3** thành các hợp chất có công thức **2-1** hoặc với chất xúc tác kim loại như paladi trên cacbon và hydro khi PG^1 là nhóm benzylic hoặc với axit khi PG^1 có thể rời đi ở dạng

cation ổn định hoặc được loại bỏ để tạo thành các hợp chất có công thức **1-1**. Theo cách khác, các bước có thể được sắp thứ tự lại sao cho các hợp chất có công thức **6-3** được thủy phân thành các hợp chất có công thức **6-5** và sau đó được alkyl hóa sử dụng các điều kiện được mô tả tương tự để tạo thành các hợp chất có công thức **1-1**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **6-4** có thể được xử lý đến các điều kiện xúc tác sinh học như các enzym esteraza để tạo thành các axit có công thức **2-1** ở độ dư đồng phân đối ảnh cao. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **6-6** có thể được xử lý bằng axit mạnh như axit hydrocloric hoặc axit sulfuric trong sự có mặt của rượu như metanol hoặc etanol để tạo thành các hợp chất có công thức **6-3**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **6-6** có thể được alkyl hóa để tạo thành các hợp chất có công thức **6-7** sử dụng phương pháp tương tự được mô tả cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **6-3** thành các hợp chất có công thức **6-4**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **6-7** có thể được thủy phân trực tiếp thành các axit có công thức **1-1** sử dụng axit mạnh như axit hydrocloric hoặc axit sulfuric hoặc bazơ mạnh như natri hydroxit, kali hydroxit, hoặc lithi hydroxit trong sự có mặt của nước. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **6-8** (trong đó LG^2 là nhóm rời đi như Cl, Br, I, OMs, OTs, hoặc các loại khác) có thể được xử lý bằng các nguồn xyanua như natri xyanua, trimetylsilyl xyanua, hoặc các loại khác để tạo thành các hợp chất có công thức **6-6**. Các hợp chất có công thức **6-8** có thể được mua hoặc được tổng hợp theo nhiều cách như được mô tả trong tài liệu hoặc khi LG^2 là ví dụ, Br hoặc Cl bằng cách cho các hợp chất có công thức **6-1** phản ứng với chất ái điện tử halogen hóa như *N*-bromosucxinimit, bromi, hoặc các loại khác với chất hoạt hóa bắt đầu gốc như 2,2'-azobisisobutyronitril, ánh sáng, hoặc các chất phản ứng khác. Các hợp chất có công thức **6-12** (loại phụ của các hợp chất có công thức **6-8** trong đó R^2 là H) có thể được biến đổi tất cả thành các chất trung gian và các hợp chất tương tự thu được từ **6-8** sử dụng các phương pháp tương tự. Các hợp chất có công thức **6-14** có thể được xử lý với bazơ và các tác nhân alkyl hóa như được mô tả như được mô cho sự biến đổi của **6-3** thành **6-4** để tạo thành các hợp chất có công thức **1-1**. Các hợp chất có công thức **6-11** có thể được đặt mua hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu. Các hợp chất có công thức **6-9** có thể được oxy hóa bằng cách sử dụng chất phản ứng oxy hóa như kali permanganat để cũng tạo thành các hợp chất có công thức **6-11**. Các hợp chất có công thức **6-11** có thể được tạo tương đồng bằng cách sử dụng số lượng phương pháp bất kỳ được báo cáo trong tài liệu như phản ứng Arndt-Eistert (sử dụng chất phản ứng hoạt hóa như thionyl clorua, etyl cloroformat, hoặc các chất

khác; sau đó là chất phản ứng diazometan; muối bạc như bạc benzoat, bạc oxit, hoặc các chất khác; và chất ái nhân như nước hoặc rượu) hoặc các phương pháp khác được mô tả trong tài liệu như các chất được mô tả trong *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5606 để tạo thành các hợp chất có công thức **6-10**. Các axit có công thức **1-1** mà chứa các hỗn hợp của các đồng phân đối ảnh có thể được tách riêng bằng cách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn hoặc sắc ký pha đảo với cột bất đối xứng hoặc chúng có thể được tách ở dạng muối đồng phân không đối quang với axit bất đối xứng thích hợp dưới các điều kiện phân giải cổ điển như được mô tả trong *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 53 hoặc đồng phân đối ảnh không mong muốn có thể được biến đổi thành este sử dụng sự xúc tác sinh học như được mô tả trong *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351,* 2333 (cũng xem *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7234) và được tách để tạo thành các axit có công thức **2-1** ở độ dư đồng phân đối ảnh cao.

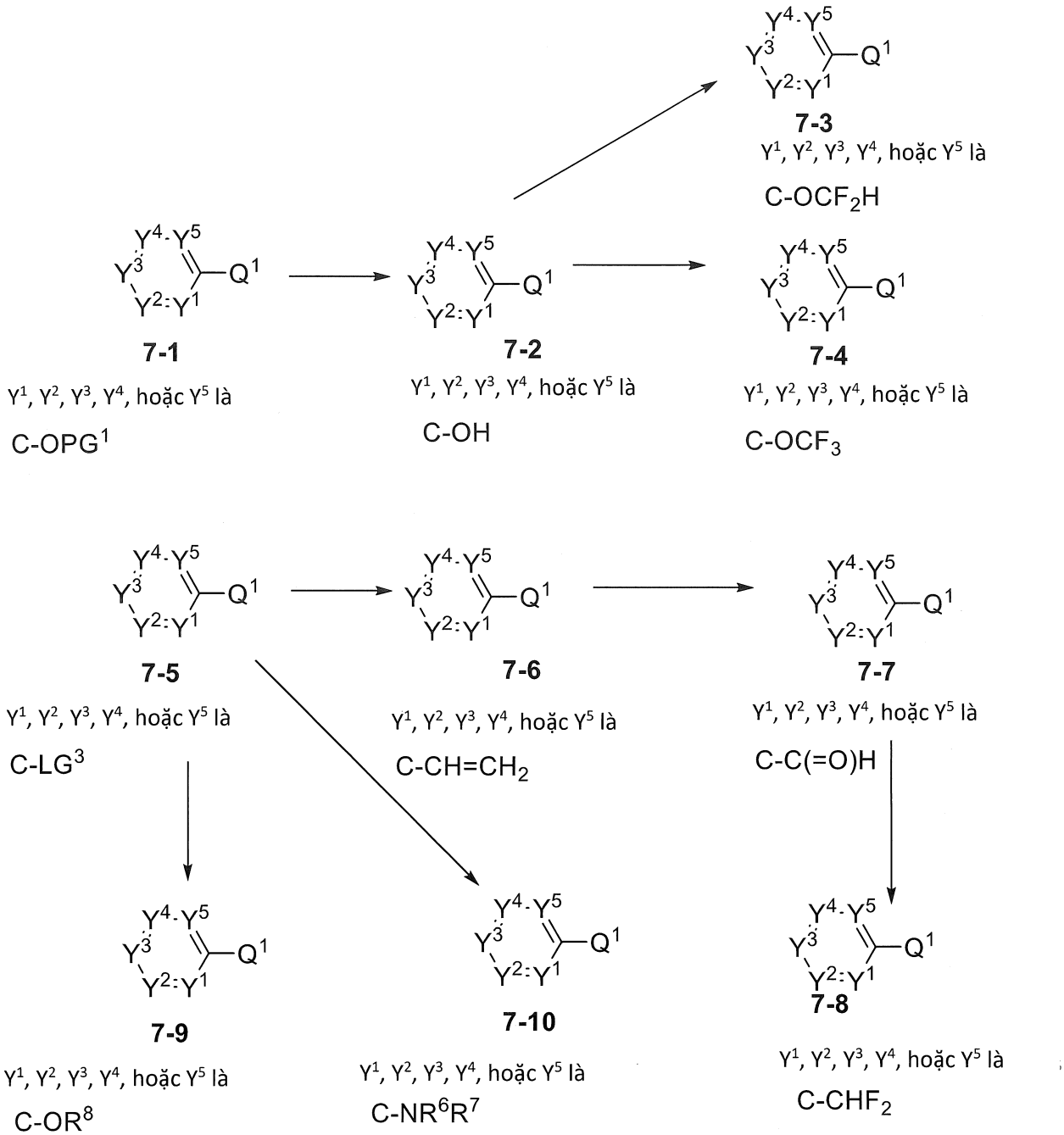
Sơ đồ 6



Sơ đồ 7 mô tả sự tổng hợp các hợp chất có công thức **7-3, 7-4**, **7-7**, **7-8**, **7-9**, và **7-10** (trong đó Q^1 có thể là mảnh bất kỳ của các hợp chất được mô tả trong Công thức **I**, **Ia**, **II**, hoặc trong các Sơ đồ 3–6), mà có thể được sử dụng ở dạng chất trung gian bất kỳ trong số các chất trung gian đã được mô tả ở trên khi ở trên khi thích hợp và các nhóm thế này có thể được thiết lập tại các điểm bất kỳ trong số các tổng hợp được mô tả trong các Sơ đồ 3–6. Các hợp chất có công thức **7-1** (trong đó PG^1 đã được mô tả) có thể được khử bảo vệ sử dụng các điều kiện khử alkyl hóa như trimetylsilyl iodua, natri metanethiolat, hoặc các chất khác, các axit mạnh như axit hydrobromic, bo tribromit, hoặc khi PG^1 là nhóm benzyl, paladi hoặc các kim loại có liên quan và khí hydro có thể được sử dụng để tạo thành các hợp chất có công thức **7-2**. Các hợp chất có công thức **7-2** có thể được phản ứng với các nguồn diflometyl như các diflohaloaxetat hoặc (bromodiflometyl)trimetylsilan để tạo thành các hợp chất có công thức **7-3**. Các hợp chất có công thức **7-2** cũng có thể được phản ứng với các nguồn triflometyl như các diflohaloaxetat với việc bổ sung nguồn flo ái điện tử như Selectfluor™, các triflometylhalogenua, hoặc qua chất trung gian xanthat mà có thể được xử lý với XtalFluor® và nguồn flo ái điện tử như *N*-flobenzensulfonimit hoặc 1,3,5-triclo-1,3,5-triazinan-2,4,6-trion (TCCA) (như được mô tả trong *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15776) hoặc các chất khác để tạo thành các hợp chất có công thức **7-4**. Các hợp chất có công thức **7-5** (trong đó LG^3 có thể là Cl, Br, I, OTf, hoặc các chất khác) có thể được xử lý với nguồn vinyl ái nhân như vinylboronat, vinyl stannan, hoặc các chất khác sử dụng các điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi được mô tả trong tài liệu để tạo thành các hợp chất có công thức **7-6**. Các hợp chất có công thức **7-6** có thể được phân tách theo cách oxy hóa thành aldehyt sử dụng các chất phản ứng như ozon với triphenylphosphin hoặc dimetyl sulfua, osimi tetroxit (hoặc ruteni triclorua) và natri periodat, hoặc các chất khác để tạo thành các hợp chất có công thức **7-7**. Hợp chất có công thức **7-7** có thể được phản ứng với các nguồn diflometyl hóa ái nhân như Deoxo-Fluor® hoặc XtalFluor® và các chất phản ứng có liên quan để tạo thành các hợp chất có công thức **7-8**. Các hợp chất có công thức **7-5** có thể được xử lý với rượu dưới S_NAr hoặc các điều kiện phản ứng ghép cặp chéo sử dụng paladi và nhiều loại phối tử để tạo thành các hợp chất có công thức **7-9** [trong đó R^8 là, ví dụ, C_{1-4} alkyl (như metyl) hoặc C_{1-4} haloalkyl (như C_1 floalkyl)]. Các hợp chất có công thức **7-5** cũng có thể được phản ứng với các amin dưới các điều kiện tương tự để tạo thành các hợp chất có công thức **7-10** [trong đó mỗi trong số R^6 và R^7 độc

lập là C_{1-4} alkyl (như metyl), hoặc R^6 và R^7 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclopropyl].

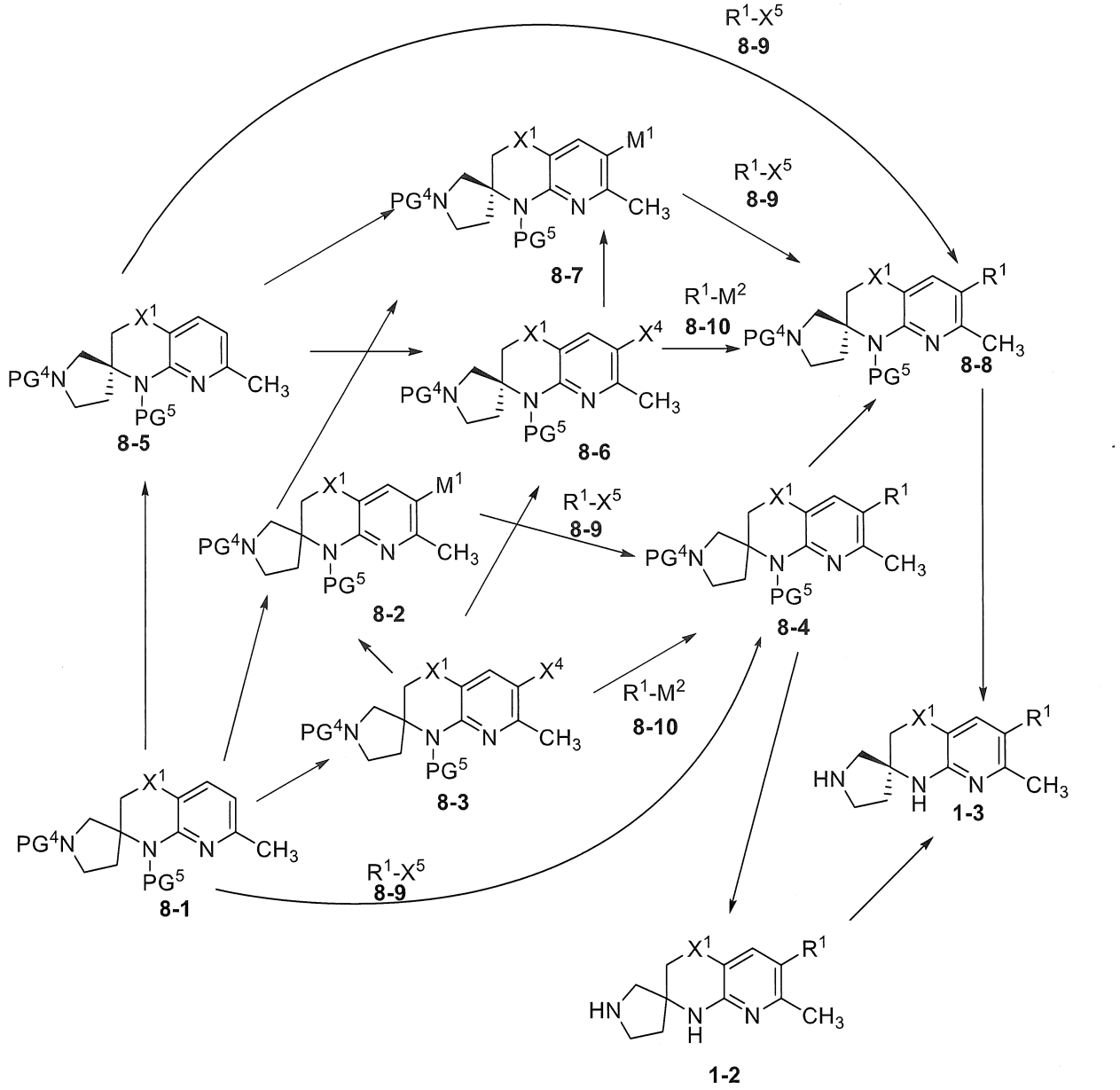
Sơ đồ 7



Sơ đồ 8 mô tả sự tổng hợp các hợp chất có công thức **1-2** và **1-3**. Các hợp chất có công thức **8-1** (trong đó PG^4 có thể là benzyl, *p*-metoxybenzyl, *tert*-butoxycacbonyl, benzyloxycacbonyl, axetyl, benzoyl, hoặc các nhóm bảo vệ nitơ thông thường khác; PG^5 có thể là giống như PG^4 hoặc có thể là nhóm bất kỳ trong số các nhóm bảo vệ tương tự mà có thể được loại bỏ theo cách trực giao) có thể được halogen hóa bằng các chất phản ứng halogen ái điện tử như dibromohydantoin, *N*-bromosucxinimit, *N*-closucxinimit, brom, iot

hoặc các chất khác để tạo thành các hợp chất có công thức **8-3** (trong đó X^4 có thể là Cl, Br, hoặc I). Các hợp chất có công thức **8-3** có thể được phản ứng với nguồn dibo [như tetrahydroxydiboron, bis(neopentylglycolato)diboron (5,5,5′,5′-tetrametyl-2,2′-bi-1,3,2-dioxaborinan), hoặc bis(pinacolato)diboron (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan)], nguồn di-thiếc như bis(tributyltin) hoặc các chất khác, bazơ chứa kim loại mạnh như isopropylmagie clorua sau đó là nguồn kẽm như kẽm diclorua, hoặc các chất khác để tạo thành các hợp chất có công thức **8-2** (trong đó M^1 có thể là axit boronic, boronat, organotin, kẽm hữu cơ, hoặc kim loại khác có khả năng phản ứng dưới các điều kiện ghép cặp chéo C-C) và được phân tách nếu ổn định hoặc được lồng vào phản ứng khác nếu muốn. Các hợp chất có công thức **8-2** có thể được phản ứng với các hợp chất có công thức **8-9** (trong đó X^5 là Cl, Br, I, OTf, hoặc các chất khác) trong các điều kiện ghép cặp chéo C-C như các phản ứng kiểu Suzuki (M^1 = bo), Stille (M^1 = thiếc), Negishi (M^1 = kẽm halogenua), Kumada (M^1 = magie halogenua) hoặc các phản ứng khác để tạo thành các hợp chất có công thức **8-4**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **8-3** và **8-10** có thể được phản ứng theo cách tương tự là **8-2** và **8-9** với chất ái nhân và ái điện tử được đảo ngược trong phản ứng ghép cặp chéo để tạo thành các hợp chất có công thức **8-4**. Theo cách khác, trong một số trường hợp, các hợp chất có công thức **8-1** cũng có thể được phản ứng với các điều kiện kích hoạt CH/aryl hóa trực tiếp với các hợp chất có công thức **8-9** để trực tiếp tạo thành các hợp chất có công thức **8-4**. Nhóm PG^4 và PG^5 của các hợp chất có công thức **8-4** có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện khử phản ứng thích hợp như axit hoặc sự thủy phân hoặc các loại khác để tạo thành các hợp chất có công thức **1-2**. Lưu ý – nếu các hợp chất có công thức **8-1**, **8-2**, **8-3**, **8-4**, hoặc **1-2** chứa các hỗn hợp của hóa học lập thể hoặc có tính triệt quang, chúng có thể được tách thành các đồng phân đối ảnh đơn sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn hoặc sắc ký pha đảo với cột bất đối xứng hoặc là muối đồng phân không đối quang với axit bất đối xứng thích hợp dưới các điều kiện phân giải cổ điển và được tách để tạo thành các hợp chất có công thức **8-5**, **8-7**, **8-6**, **8-8**, hoặc **1-3** tương ứng ở độ dư đồng phân đối ảnh cao. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **8-5**, **8-7**, **8-6**, và **8-8** có thể được phản ứng với cùng các điều kiện như các chất trung gian tương tự của chúng từ sơ đồ này mà không cải biến các điều kiện dẫn đến sự tạo thành các hợp chất có công thức **1-3**.

Sơ đồ 8

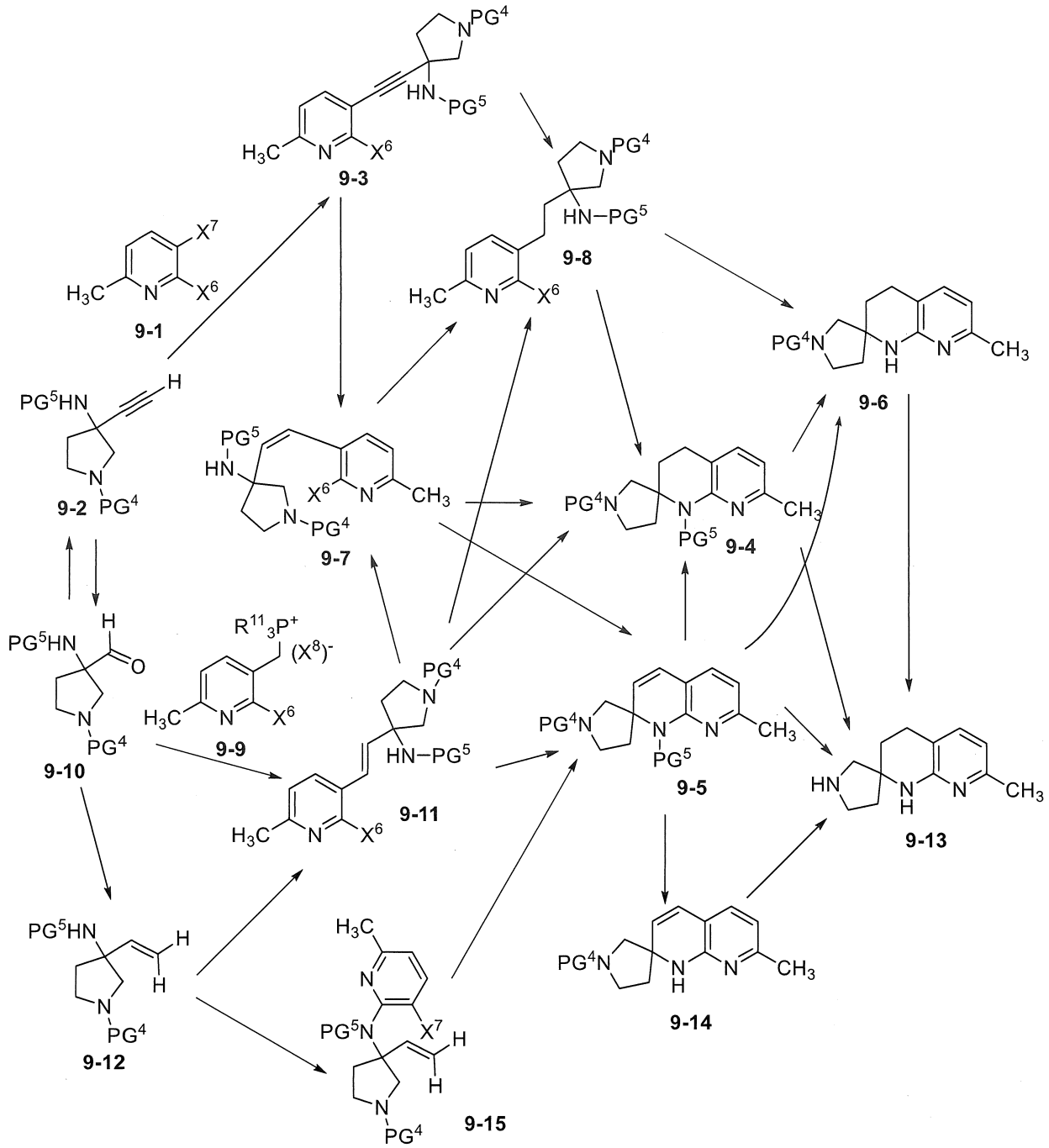


Sơ đồ 9 đề cập đến quá trình tổng hợp hợp chất có công thức **9-13**. Các hợp chất có công thức **9-1** (trong đó X^7 là có khả năng phản ứng cao hơn so với X^6; ví dụ, X^7 = Br, X^6 = Cl hoặc X^7 = I, X^6 = Br hoặc Cl, hoặc các tổ hợp tương tự khác) có thể được phản ứng với hợp chất có công thức **9-2** dưới các điều kiện Sonogashira sử dụng chất xúc tác đồng và paladi để tạo thành các hợp chất có công thức **9-3**. Các hợp chất có công thức **9-3** có thể được xử lý bằng nhiều chất xúc tác trong số các chất xúc tác paladi, platin, hoặc rodi (trên cacbon hoặc nhôm oxit hoặc tự do) và hydro, các trialkylsilan, axit formic để tạo thành các hợp chất có công thức **9-8**. Các hợp chất của **9-8** có thể được xử lý với các điều kiện thuộc kiểu S_NAr hoặc với paladi hoặc đồng với các phối tử thích hợp dưới các điều kiện ghép cặp chéo C-N thông thường để tạo thành các hợp chất có công thức **9-4**. Dưới các điều kiện

tương tự với các nhóm PG^5 nhất định như carbamat và bazơ mạnh hơn như natri hoặc kali *tert*-butoxit, các hợp chất có công thức **9-8** có thể được biến đổi trực tiếp thành các hợp chất có công thức **9-6**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **9-9** (trong đó R^{11} có thể là aren như phenyl hoặc nhóm alkyl như etyl hoặc butyl, hoặc rượu như etanol, hoặc các chất khác; và $(X^8)^-$ có thể là các OM^-, OT^-, OTf^-, Cl^-, Br^-, I^-, hoặc loại tương tự) và các hợp chất có công thức **9-10** có thể được phản ứng với nhau dưới điều kiện Wittig (như được mô tả trong *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3359) hoặc các điều kiện tương tự với các bazơ như kali cacbonat, natri *tert*-butoxit, *n*-butyllithi, hoặc các bazơ tương tự để tạo thành các hợp chất có công thức **9-11**. Các hợp chất có công thức **9-11** có thể được biến đổi thành các hợp chất có công thức **9-8** sử dụng các điều kiện tương tự cho sự biến đổi được mô tả cho các hợp chất có công thức **9-3** thành các hợp chất có công thức **9-8**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **9-10** có thể được biến đổi thành các hợp chất có công thức **9-12** với muối Wittig metylen thích hợp theo cách tương tự cho sự biến đổi của **9-10** thành **9-11**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **9-11** có thể được phản ứng dưới các điều kiện đồng phân hóa oxy hóa khử quang hóa với các chất xúc tác như iridi hoặc các chất khác với các phối tử thích hợp và ánh sáng đèn LED xanh dương để tạo thành các hợp chất có công thức **9-7**. Theo cách khác, sự chuyển hóa của các hợp chất có công thức **9-11** có thể được phản ứng dưới cùng các điều kiện oxy hóa khử quang hóa với chất xúc tác thứ hai, luôn là paladi, được bổ sung để tác động đến quá trình tạo vòng sau quá trình đồng phân hóa, tạo thành các hợp chất có công thức **9-5**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **9-3** có thể được xử lý với các chất xúc tác được tẩm độc như chất xúc tác Lindlar (như các phương pháp trong tài liệu *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3634) hoặc paladi trên bari sulfat với nguồn hydro, hoặc các phương pháp được mô tả trong *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2839 để tạo thành các hợp chất có công thức **9-7**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **9-7** có thể được xử lý đến các điều kiện hydro hóa tương tự như các điều kiện được mô tả cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **9-11** thành **9-8** để tạo thành các hợp chất có công thức **9-8**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **9-10** và **9-2** có thể được chuyển hóa qua lại bằng cách sử dụng các điều kiện tạo thành alkyn như Corey Fuchs hoặc các điều kiện khác để tạo thành các hợp chất có công thức **9-2** hoặc được xử lý dưới các điều kiện phân tách oxy hóa để tạo thành các hợp chất có công thức **9-10**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **9-7** có thể được phản ứng dưới các điều kiện tương tự được mô tả cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **9-8** thành các hợp chất có công thức **9-6**

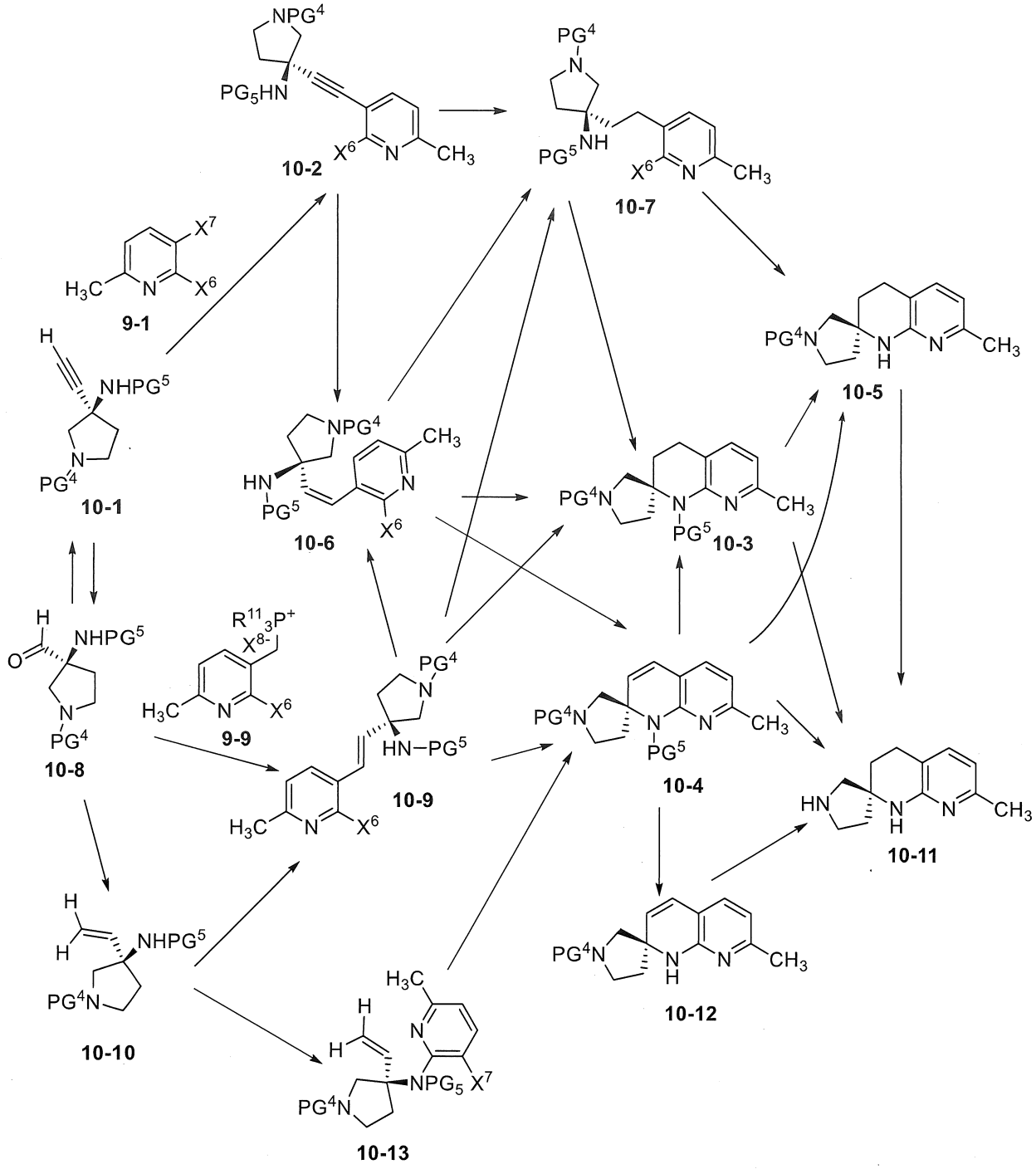
để tạo thành các hợp chất có công thức **9-5**. Các hợp chất có công thức **9-5** có thể được phản ứng dưới các điều kiện tương tự cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **9-11** thành các hợp chất có công thức **9-8** để tạo thành các hợp chất có công thức **9-4**, **9-13,** hoặc **9-6** tùy thuộc vào sự lựa chọn các nhóm bảo vệ được sử dụng. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **9-5** có thể được phản ứng dưới các điều kiện tiêu chuẩn để loại bỏ PG^5 để tạo thành các hợp chất có công thức **9-14**. Các hợp chất có công thức **9-14** sau đó có thể được phản ứng dưới các điều kiện tương tự cho sự tạo thành của các hợp chất có công thức **9-5** thành các hợp chất có công thức **9-6** để tạo thành các hợp chất có công thức **9-6** hoặc **9-13** tùy thuộc vào sự lựa chọn nhóm bảo vệ. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **9-12** có thể được biến đổi thành các hợp chất có công thức **9-11** bằng cách sử dụng các điều kiện ghép cặp chéo thuộc kiểu Heck với các hợp chất có công thức **9-1**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **9-12** và **9-1** có thể được biến đổi thành các hợp chất có công thức **9-15** bằng cách sử dụng các điều kiện của kiểu ghép cặp chéo S_NAr hoặc C-N (khi X^6 có khả năng phản ứng nhiều hơn so với X^7, ví dụ, X^7 = Cl, X^6 = Cl hoặc Br hoặc X^7 = Br, X^6 = Br hoặc I, hoặc các tổ hợp tương tự khác). Các hợp chất có công thức **9-15** có thể được phản ứng dưới các điều kiện tương tự với các điều kiện được mô tả cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **9-12** thành các hợp chất có công thức **9-11** để tạo thành các hợp chất có công thức **9-5**.

Sơ đồ 9



Sơ đồ 10 mô tả quá trình tổng hợp hợp chất có công thức **10-11**, loại phụ của hợp chất có công thức **9-13** trong đó hóa học lập thể được xác định. Tất cả các biến đổi được thể hiện có thể được thực hiện như được mô tả cho các hợp chất và các chất trung gian tương tự được mô tả trong Sơ đồ 9 và không yêu cầu các cải biến hoặc sử dụng các điều kiện khác.

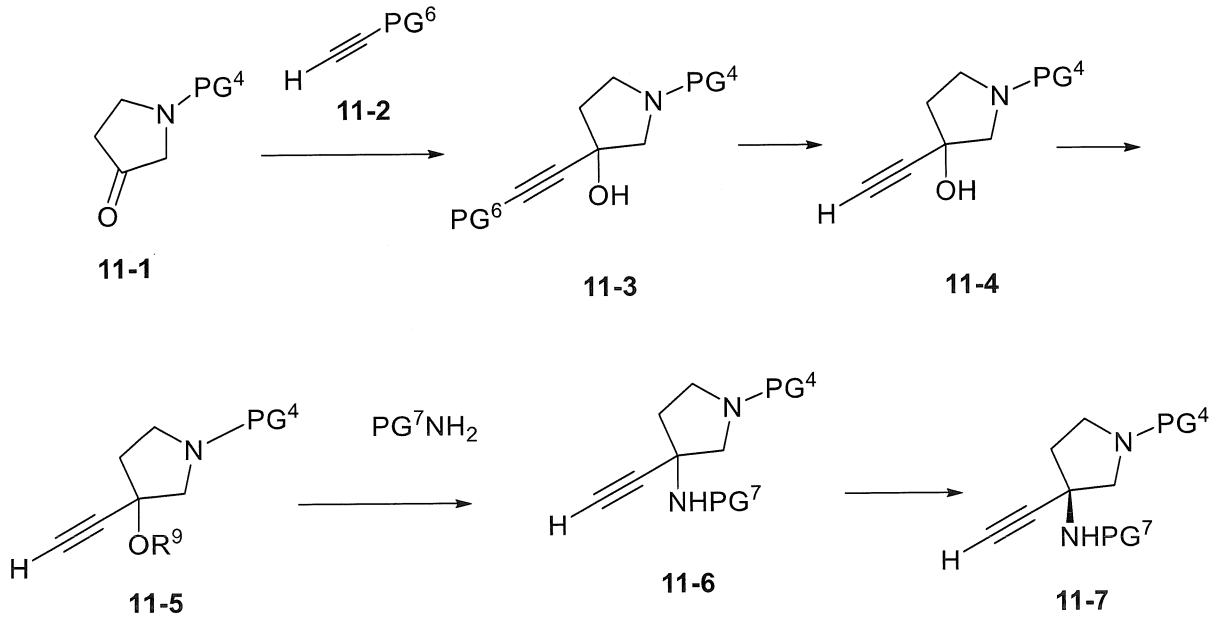
Sơ đồ 10



Sơ đồ 11 mô tả quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức **11-6** và **11-7** (loại phụ của các hợp chất có công thức **9-2** và **10-1**, tương ứng, trong đó PG^7 là nhóm bảo vệ mà cho phép nitơ liền kề duy trì tính ái nhân như benzyl, *p*-metoxybenzyl, hoặc các loại khác, hoặc có khả năng không có nhóm bảo vệ). Các hợp chất có công thức **11-1** có thể được mua hoặc được tổng hợp theo các phương pháp được mô tả trong tài liệu và được phản ứng với các hợp chất có công thức **11-2** (trong đó PG^6 là trimetylsilyl hoặc nhóm bảo vệ alkyn thích hợp khác) mà đã được khử proton bằng tác động của bazơ như kali *tert*-butoxit, lithi

diisopropylamit, natri hydrua, *n*-butyllithi, kim loại kẽm hoặc magie, để cung cấp hợp chất có công thức **11-3**. Các hợp chất có công thức **11-3** sau đó có thể được khử bảo vệ đối với alkyn ở đầu cùng bằng các chất phản ứng như tetrabutylamoni florua, kali cacbonat, kali hydroxit, hoặc các chất khác để cung cấp hợp chất có công thức **11-4**. Hydroxyl của các hợp chất có công thức **11-4** có thể được hoạt hóa để trở thành nhóm rời đi OR^9 (trong đó R^9 là axetyl, benzoyl, *tert*-butoxycacbonyl, dialkyl phosphat [P(O)(OAlk)$_2$] hoặc loại tương tự} với axetyl clorua, benzoyl clorua, các axyl halogenua khác, các axit amin được hoạt hóa một cách thích hợp khác, hoặc các nhóm hoạt hóa khác như các haloformat, dialkyl halophosphat, hoặc các chất khác và bazơ như trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, pyridin, 4-(dimetylamino)pyridin, hoặc loại tương tự, để tạo thành các hợp chất được hoạt hóa có công thức **11-5**. Các hợp chất có công thức **11-5** có thể được phản ứng với các amin được bảo vệ với *p*-metoxybenzyl, benzyl, hoặc các chất khác trong phản ứng được xúc tác bằng đồng(I) clorua, đồng(I) bromit (như trong tài liệu *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5647), các chất xúc tác ruteni (như trong tài liệu *New J. Chem.* **2011**, *35*, 2427) và loại tương tự để tạo thành các hợp chất có công thức **11-6**. Nếu các hợp chất có công thức **11-6** chứa các hỗn hợp của hóa học lập thể hoặc có tính triệt quang, chúng có thể được tách thành các đồng phân đối ảnh đơn sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn hoặc sắc ký pha đảo với cột bất đối xứng hoặc ở dạng muối đồng phân không đối quang với axit bất đối xứng thích hợp dưới các điều kiện phân giải cổ điển và được tách để tạo thành các hợp chất có công thức **11-7** ở độ dư đồng phân đối ảnh cao.

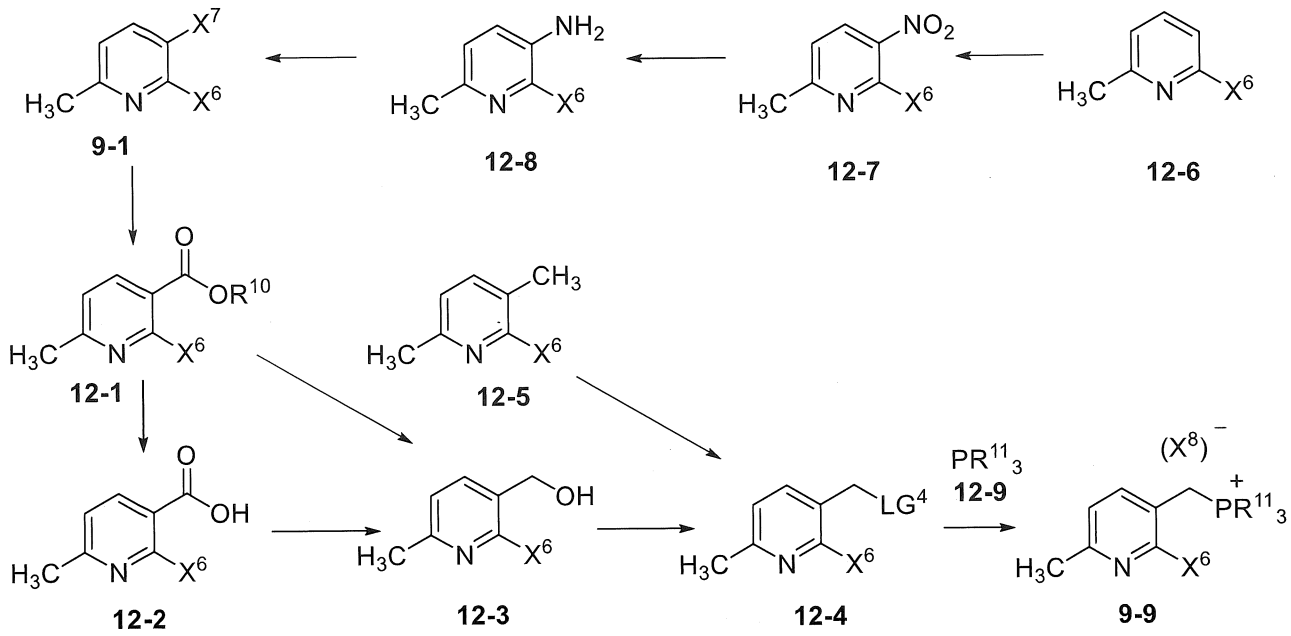
Sơ đồ 11



Sơ đồ 12 mô tả quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức **9-1** và **9-9** (trong đó R^{11} có thể là các nhóm alkyl, các nhóm aryl, các nhóm alkoxy, hoặc các tổ hợp của chúng hoặc là phiên bản oxit của chúng). Các hợp chất có công thức **12-1** (mà có thể được mua hoặc được tổng hợp từ **12-6** hoặc các phương pháp khác được mô tả trong tài liệu) có thể được xử lý với chất khử như các hydrua dựa trên nhôm (lithi nhôm hydrua, natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm dihydrua, diisobutyl nhôm hydrua, hoặc các chất khác) hoặc dựa trên borohydrua (như lithi borohydrua, natri borohydrua, hoặc các chất khác) để tạo thành các hợp chất có công thức **12-3**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **12-2** (mà có thể được mua hoặc được tạo thành từ các hợp chất có công thức **12-1** sử dụng các điều kiện thủy phân chuẩn hoặc các phương pháp khác được mô tả trong tài liệu) có thể được biến đổi bằng cách sử dụng cùng các chất phản ứng, nhưng cũng bằng cách sử dụng boran hoặc các chất phản ứng được dẫn xuất từ boran để tạo thành các hợp chất có công thức **12-3**. OH của các hợp chất có công thức **12-3** có thể được hoạt hóa thành nhóm rời đi (LG^4, mà có thể là các OM, OT, OTf, Cl, Br, I, hoặc các chất khác) bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp như metansulfonyl clorua, *p*-toluensulfonyl clorua, triflic anhydrua, phospho oxyclorua hoặc thionyl clorua, phospho oxybromit hoặc phospho tribromit, iodin với triphenylphosphin hoặc imidazol, các axit như axit hydrobromic hoặc axit hydrocloric, hoặc bằng cách sử dụng tổ hợp các phương pháp như metansulfonyl clorua sau đó là natri iodua, natri clorua, natri bromit, kali iodua, kali clorua, kali bromit, hoặc các chất khác để sản xuất các hợp chất có công thức **12-4**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **12-5** có thể được halogen hóa dưới các điều kiện halogen hóa gốc như các điều kiện được mô tả đối với sự biến đổi của các hợp chất của **6-1** thành **6-8** để tạo thành các hợp chất có công thức **12-4**. Hợp chất có công thức **12-4** có thể được phản ứng với hợp chất có công thức **12-9** (ví dụ triphenylphosphin, trietylphosphin, trietylphosphit, hoặc các chất ái nhân phospho khác) để sản xuất các hợp chất có công thức **9-9**. Các hợp chất có công thức **12-6** có thể được nitrat hóa dưới các điều kiện nitrat hóa tiêu chuẩn như axit nitric dễ bốc khói để tạo thành các hợp chất có công thức **12-7**. Nhóm nitro của các hợp chất có công thức **12-7** có thể được khử thành amin sử dụng nhiều điều kiện như paladi trên cacbon với hydro, kẽm hoặc sắt với axit axetic hoặc axit hydrocloric, thiếc(II)clorua, hoặc các loại khác để tạo thành các hợp chất có công thức **12-8**. Các hợp chất có công thức **12-8** có thể được xử lý với natri nitrit hoặc isoamyl nitrit với axit hydrobromic, kali bromit, kali iodua, hoặc các điều kiện thuộc loại Sandmeyer tiêu chuẩn khác để tạo thành các hợp chất có công thức **9-**

1. Các hợp chất có công thức **9-1** có thể được xử lý với các điều kiện cacbonyl hóa như paladi với phối tử thích hợp như 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen, nguồn cacbon monoxit, và rượu như etanol hoặc metanol hoặc có thể được xử lý với các điều kiện trao đổi kim loại-halogen và được dừng bằng nguồn axyl như dietyl cacbonat, cacbon dioxit, etyl cloroformat, hoặc các loại khác để tạo thành các hợp chất có công thức **12-1**.

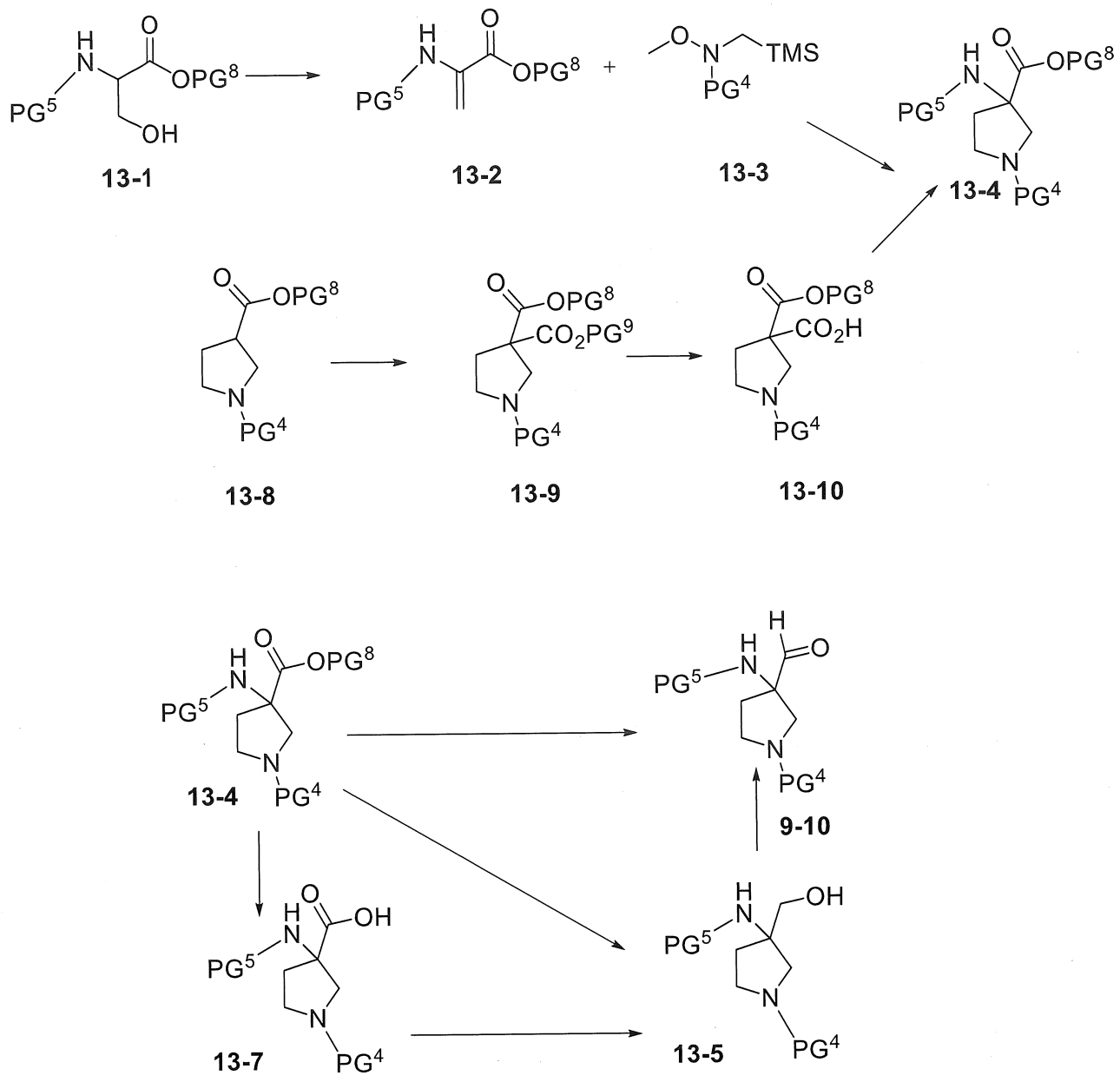
Sơ đồ 12



Sơ đồ 13 mô tả phương pháp để tổng hợp các hợp chất có công thức **9-10**. Các hợp chất có công thức **13-1** (trong đó PG^8 có thể là alkyl hoặc aryl được liên kết ở C bất kỳ, và có thể được mua hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu) có thể được xử lý bằng các điều kiện để loại bỏ nhóm hydroxyl như với metansulfonyl clorua hoặc *p*-toluensulfonyl clorua, như được mô tả trong *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1812, hoặc các điều kiện tiêu chuẩn khác để tạo ra các hợp chất có công thức **13-2**. Các hợp chất có công thức **13-2** có thể được phản ứng trong việc bổ sung vòng 3+2 với các hợp chất có bán sẵn có công thức **13-3** để tạo thành các hợp chất có công thức **13-4**. Các hợp chất có công thức **13-4** có thể được khử trực tiếp thành các hợp chất có công thức **9-10** sử dụng các điều kiện như diisobutyl nhôm hydrua hoặc các chất khử khác mà tránh sự khử quá mức. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **13-4** có thể được khử thành các hợp chất có công thức **13-5** sử dụng các điều kiện tương tự với các điều kiện đối với sự biến đổi của các hợp chất có công thức **12-1** thành **12-3**. Các hợp chất có công thức **13-5** sau đó

có thể được oxy hóa sử dụng nhiều chất phản ứng đã biết rõ như chất phản ứng crom Collins, chất phản ứng Dess-Martin periodinan, chất phản ứng Parikh-Doering, chất phản ứng thuộc kiểu Swern dựa trên DMSO được hoạt hóa, hoặc nhiều chất khác để cung cấp các hợp chất có công thức **9-10**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **13-8** có thể được xử lý với lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, *n*-butyllithi, hoặc nhiều bazơ mạnh tương tự khác, và các chất phản ứng axyl hóa thích hợp như etyl cloroformat, etyl xyanoformat, hoặc dietyl cacbonat để tạo thành các hợp chất có công thức **13-9** (trong đó PG^9 có thể là giống như PG^8 hoặc có thể là nhóm alkyl hoặc aryl khác sao cho nó có thể được loại bỏ một cách trực giao dưới các điều kiện chọn lọc). Các hợp chất có công thức **13-9** có thể được thủy phân hóa một cách chọn lọc sử dụng một đương lượng của bazơ như natri hydroxit hoặc lithi hydroxit, hoặc nhiều loại khác, hoặc bằng cách sử dụng PG^9 chọn lọc như benzyl mà có thể được loại bỏ qua việc xử lý bằng paladi trên cacbon và hydro để tạo thành các hợp chất có công thức **13-10**. Các hợp chất có công thức **13-10** có thể được biến đổi thành các hợp chất có công thức **13-4** sử dụng các phản ứng như sự sắp xếp lại Curtius (như được mô tả trong *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2006) hoặc các phản ứng tương tự khác mà tái sắp xếp axit hoặc nhóm axyl có liên kết thành amin được khử tương đồng hóa hoặc amin được bảo vệ như sự tái sắp xếp Hoffmann, sự tái sắp xếp Lossen, hoặc phản ứng Schmidt.

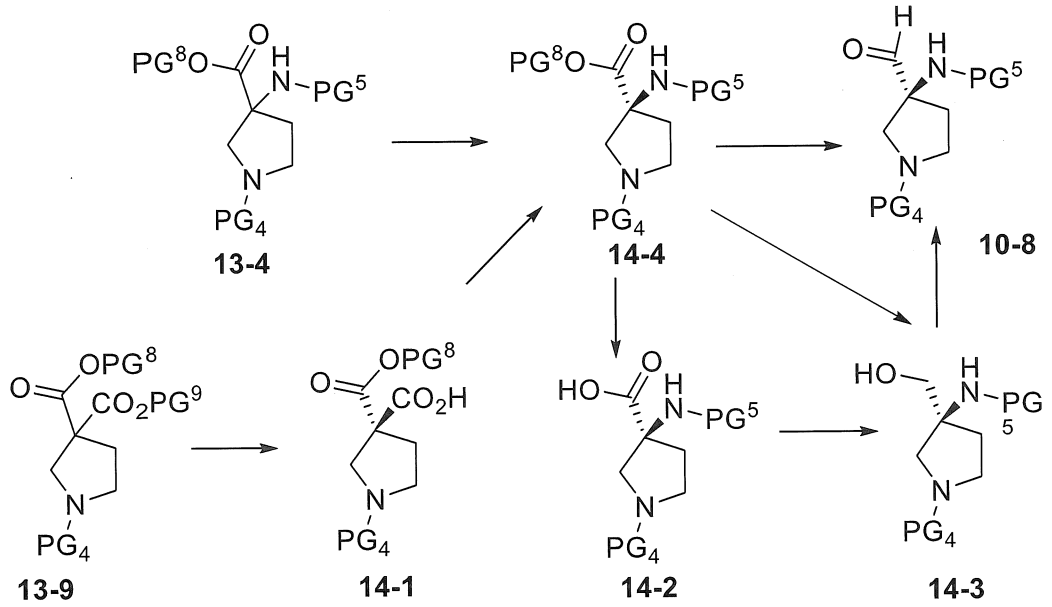
Sơ đồ 13



Sơ đồ 14 mô tả phương pháp để tổng hợp các hợp chất có công thức **10-8** (loại phụ của **9-10** trong đó hóa học lập thể được xác định) và các chất trung gian có liên quan. Các phiên bản hoặc các hỗn hợp triệt quang của các hợp chất có công thức **13-4** có thể được tách thành các đồng phân đối ảnh đơn sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn hoặc sắc ký pha đảo với cột bất đối xứng hoặc khi PG^4 hoặc PG^5 là nhóm bảo vệ mà không loại bỏ tính bazơ của nitơ, nó được kết nối để có thể cũng được tách bằng cách sử dụng axit bất đối xứng dưới các điều kiện phân giải cổ điển để cung cấp các hợp chất có công thức **14-4**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **13-9** có thể được tiếp xúc với nhiều điều kiện xúc tác sinh học như Esterase ECS03 (AB 503574) từ Enzymicals hoặc sử dụng các điều kiện được mô tả trong *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2663 để tạo thành các hợp chất

có công thức chung **14-1** (loại phụ của các hợp chất có công thức **13-10**). Các hợp chất có công thức chung **14-1** và **14-4** có thể được biến đổi thành các hợp chất tương tự của chúng được mô tả trong Sơ đồ 13 sử dụng các điều kiện được mô tả mà không cần các cải biến hoặc thay đổi bất kỳ đối với các điều kiện phản ứng.

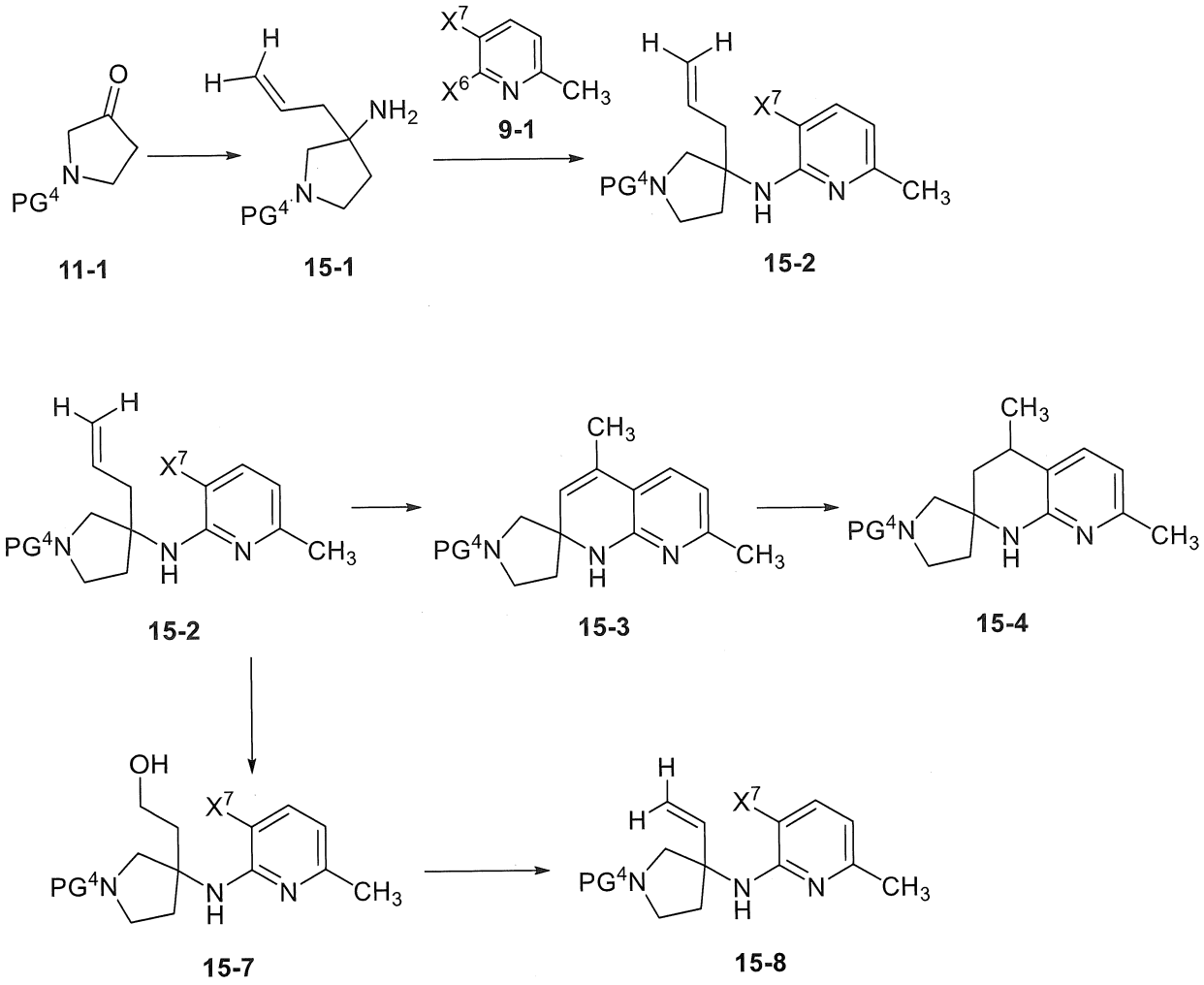
Sơ đồ 14



Sơ đồ 15 mô tả quá trình tổng hợp của **15-4** (loại phụ của các hợp chất có công thức **8-4** trong đó X^1 là CH-CH_3). Các hợp chất có công thức **11-1** có thể được phản ứng với amoniac và chất phản ứng allylbo như được mô tả trong *Chem. Commun.* **2005**, *44*, 5551 để tạo thành các hợp chất có công thức **15-1**. Các hợp chất có công thức **15-1** có thể được phản ứng trong phương pháp tương tự như được mô tả cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **9-12** thành **9-15** để cung cấp các hợp chất có công thức **15-2**. Các hợp chất của **15-2** có thể được phản ứng trong phương pháp tương tự cho sự biến đổi của các hợp chất cho các công thức **9-15** thành **9-5** để cung cấp các hợp chất có công thức **15-3** với sự tái sắp xếp đồng thời đối với olefin bên trong như được thể hiện. Các hợp chất có công thức **15-3** có thể được biến đổi thành các hợp chất có công thức **15-4** sử dụng các phương pháp tương tự như được mô tả cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **9-5** thành **9-4.** Theo cách khác, các hợp chất có công thức **15-2** có thể được phản ứng với các điều kiện phân giải ozon trong sự có mặt của natri borohydrua hoặc các điều kiện phân tách oxy hóa khác để cung cấp các hợp chất có công thức **15-7**. Các hợp chất có công thức **15-7** có thể được phản ứng dưới các điều kiện mà loại bỏ nhóm hydroxyl đối với olefin như sử dụng metansulfonyl clorua hoặc *p*-toluensulfonyl clorua sau đó là bazơ mạnh, hoặc bằng cách

sử dụng các điều kiện loại bỏ Grieco với arylselenoxyanat trong sự có mặt của trialkylphopshin để cung cấp các hợp chất có công thức **15-8** (mà là loại phụ của các hợp chất có công thức **9-15** trong đó PG^5 là H).

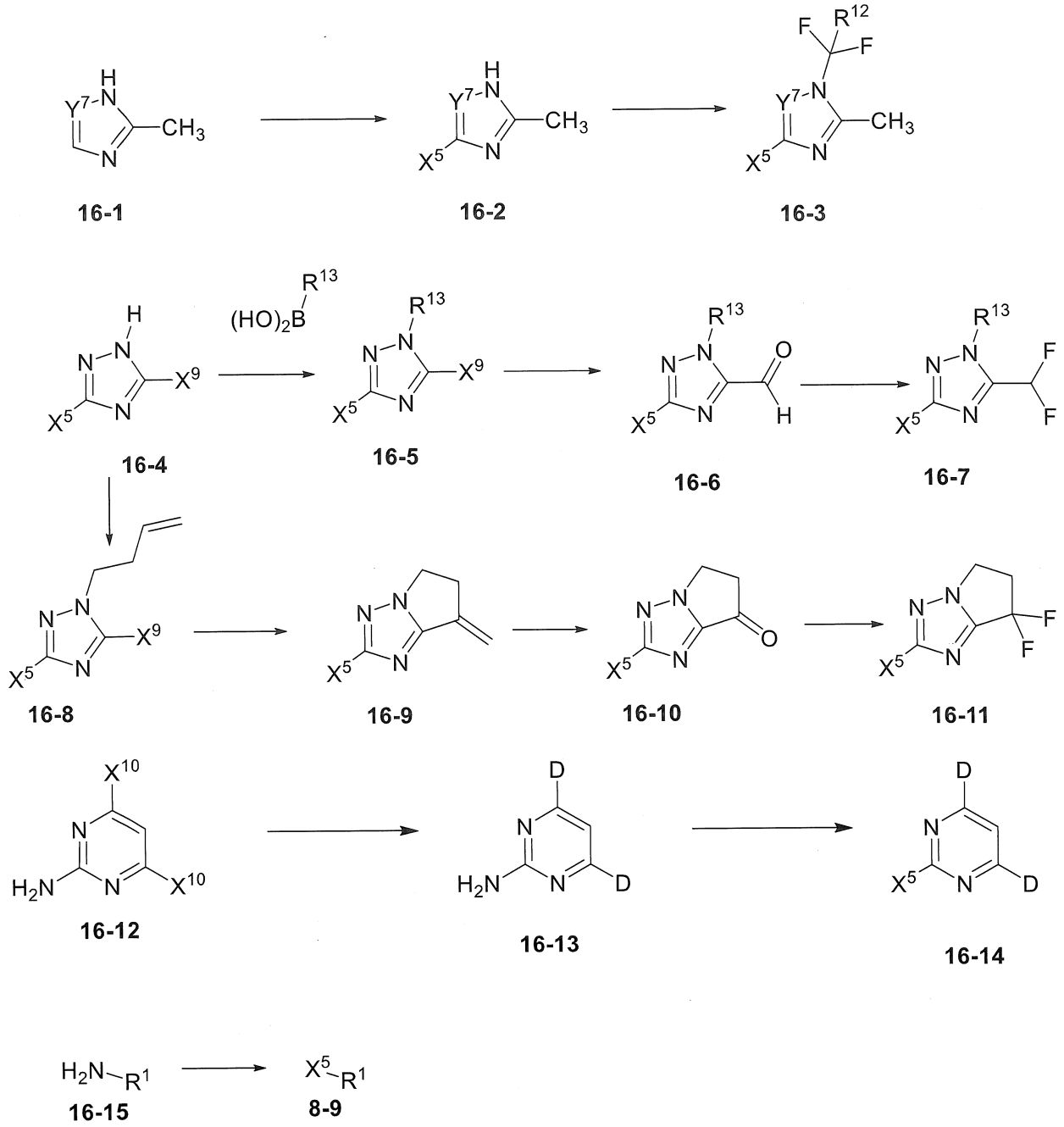
Sơ đồ 15



Sơ đồ 16 mô tả quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức **16-3** (trong đó Y^7 là N hoặc CH), **16-7, 16-11,** và **16-14** mà tất cả đều là loại phụ của **8-9** mà có thể không có bán sẵn. Các hợp chất có công thức **16-1** có thể được phản ứng với nguồn halogen ái điện tử theo cách tương tự cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **8-1** thành **8-3** để tạo thành các hợp chất có công thức **16-2**. Các hợp chất có công thức **16-2** có thể được phản ứng dưới các điều kiện tương tự cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **7-2** thành **7-3** (khi R^{12} là H) hoặc các hợp chất có công thức **7-2** thành **7-4** (khi R^{12} là F) để tạo thành các hợp chất có công thức **16-3**. Các hợp chất có công thức **16-4** (trong đó X^9 có thể là halogen mà giống như X^5 hoặc có thể có tính phản ứng hơn sao cho X^9 là Br khi X^5 là Cl, hoặc X^9 là I khi X^5 là Br hoặc Cl) có thể được phản ứng dưới các điều kiện thuộc loại Chan-

Lam với axit xyclopropylboronic (khi R^{13} là xyclopropyl) và nguồn đồng như đồng(II) axetat hoặc các loại khác và các phối tử thích hợp như 2,2'-bipyridin, và nhiều bazơ bất kỳ như các cacbonat hoặc amin và chất đồng oxy hóa như oxy mà có thể được bổ sung hoặc đến từ không khí để tạo thành các hợp chất có công thức **16-5**. Các hợp chất có công thức **16-5** (mà có thể được mua như khi R^{13} là metyl hoặc được tạo ra như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu) có thể được phản ứng dưới các điều kiện trao đổi kim loại-halogen như isopropylmagie clorua, *n*-butyllithi, magie, hoặc các loại khác và được dừng với nguồn cacbonyl như *N,N*-dimetylformamit, morpholin-4-carbaldehyt, hoặc các loại khác để tạo ra các hợp chất có công thức **16-6**. Các hợp chất có công thức **16-6** có thể được phản ứng dưới các điều kiện tương tự như sự biến đổi của các hợp chất có công thức **7-7** thành **7-8** để tạo ra các hợp chất có công thức **16-7**. Các hợp chất có công thức **16-4** có thể được phản ứng với 4-halo-1-buten trong sự có mặt của bazơ như kali cacbonat, natri bicacbonat, natri hydrua, lithi diisopropylamit, hoặc các loại khác để tạo ra các hợp chất có công thức **16-8**. Các hợp chất có công thức **16-8** có thể được phản ứng dưới các điều kiện như Heck như được mô tả cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **9-15** thành **9-5** để tạo ra các hợp chất có công thức **16-9**. Các hợp chất có công thức **16-9** có thể được phản ứng qua một số bước theo cách tương tự như được mô tả cho trình tự mà biến đổi các hợp chất có công thức **7-6** thành **7-7** sau đó là **7-8** để tạo thành các hợp chất có công thức **16-10** và **16-11**. Các hợp chất có công thức **16-12** (trong đó X^{10} có thể là Cl, Br, hoặc I, OTf, hoặc các loại khác) có thể được phản ứng với paladi trên cacbon hoặc các chất xúc tác thông thường khác và khí đơteri (hoặc nguồn đơteri khác như format được đơteri hóa dưới các điều kiện hydro hóa biến đổi) để tạo thành các hợp chất có công thức **16-13**. Các hợp chất có công thức **16-13** có thể được phản ứng dưới các điều kiện thuộc loại Sandmeyer tương tự như được mô tả cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **12-8** thành **9-1** để tạo ra các hợp chất có công thức **16-14**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **16-15** có thể được phản ứng dưới các điều kiện thuộc loại Sandmeyer tương tự như được mô tả cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **12-8** thành **9-1**.

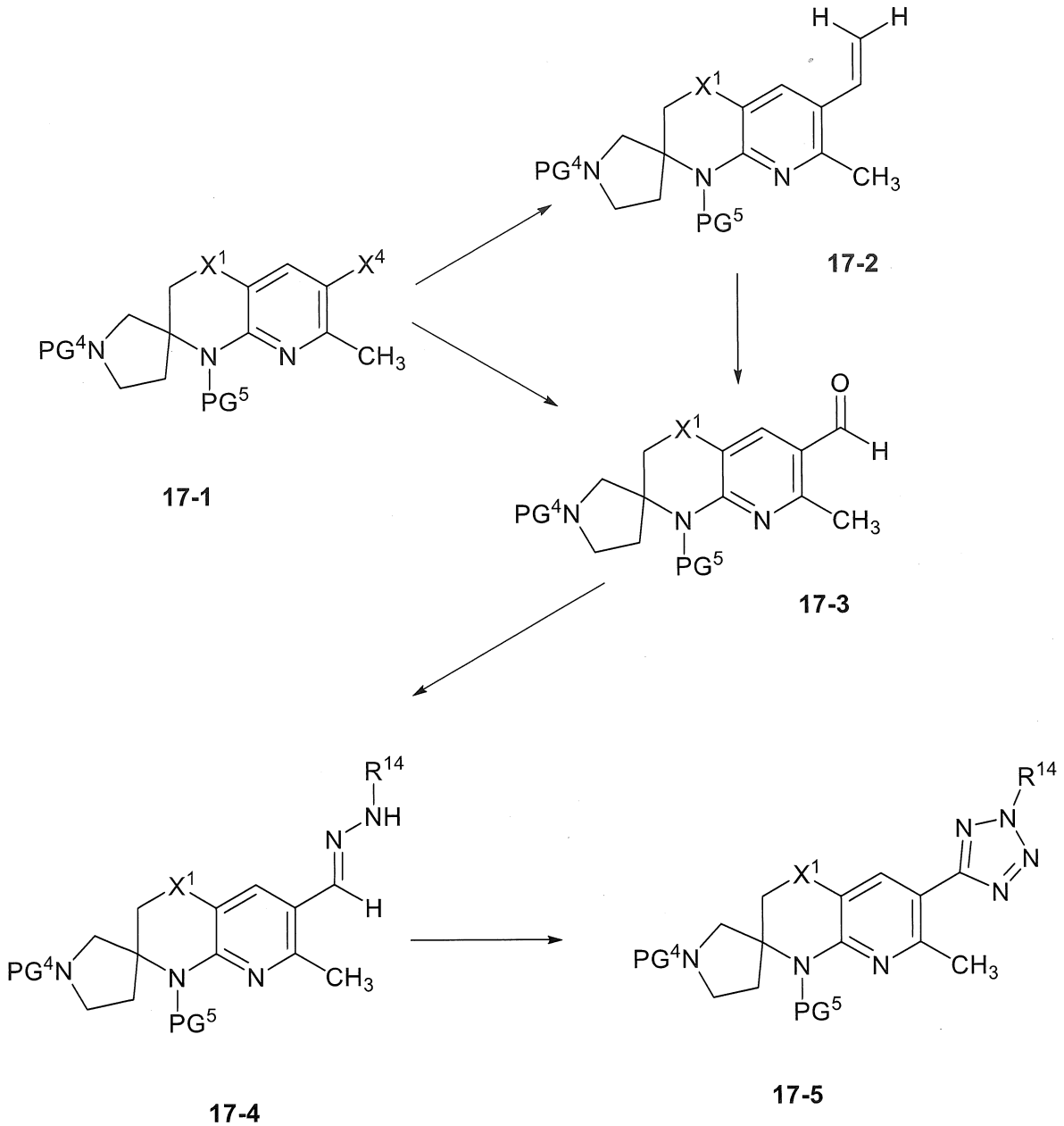
Sơ đồ 16



Sơ đồ 17 mô tả phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức **17-5** mà là loại phụ của các hợp chất có công thức **8-4** trong đó R^1 là tetrazol được thế bằng R^{14} mà có thể là nhóm alkyl hoặc aryl được thế tùy ý. Các hợp chất có công thức **17-1** có thể được phản ứng qua sự biến đổi tương tự như được mô tả đối với các quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức **7-5** thành **7-6** và **7-7** để tạo thành các hợp chất có công thức **17-2** và **17-3**. Theo cách khác, các hợp chất có công thức **17-1** có thể được biến đổi thành các hợp chất có công thức **17-3** một cách trực tiếp theo cách tương tự cho sự biến đổi của các hợp chất có công thức **16-5** thành các hợp chất có công thức **16-6**. Các hợp chất có công thức **17-3**

có thể được phản ứng với các hydrazin được thế dưới các điều kiện ngưng tụ tiêu chuẩn sử dụng sự xúc tác axit hoặc bazơ để tạo thành các hợp chất có công thức **17-4**. Các hợp chất có công thức **17-4** có thể được phản ứng với các hợp chất diazo như dietyl hoặc di-*tert*-butyl azodicarboxylat trong sự có mặt của các nguồn iodin siêu hóa trị như [bis(trifloacetoxy)iodo]benzen hoặc các loại khác để tạo ra các hợp chất có công thức **17-5**.

Sơ đồ 17



Phần mô tả chi tiết của các bước phản ứng riêng rẽ được đưa ra trong phần ví dụ dưới đây. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy được rằng các phương pháp tổng hợp khác có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất. Mặc dù các nguyên liệu

ban đầu và chất phản ứng cụ thể được bàn luận dưới đây, các nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng khác cũng có thể dễ dàng được thay thế để tạo ra nhiều dẫn xuất và/hoặc điều kiện phản ứng. Ngoài ra, nhiều hợp chất được điều chế bằng các phương pháp được mô tả dưới đây có thể còn được cải biến theo sáng chế sử dụng hóa học thông thường đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các tác nhân hỗn hợp

Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Thuật ngữ "được sử dụng kết hợp" hoặc "liệu pháp kết hợp" nghĩa là hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được sử dụng đồng thời cho động vật có vú được điều trị. Khi được sử dụng kết hợp, mỗi thành phần có thể được sử dụng ở cùng thời điểm hoặc lần lượt theo trật tự bất kỳ ở các thời điểm khác nhau. Do đó, mỗi thành phần có thể được sử dụng riêng rẽ nhưng đủ gần thời điểm với nhau sao cho tạo ra tác dụng điều trị mong muốn. Các cụm từ “dùng cùng lúc”, “đồng sử dụng”, “dùng đồng thời”, và “được dùng một cách đồng thời” có nghĩa là các hợp chất được dùng kết hợp. Do đó, phương pháp ngăn ngừa và điều trị được mô tả trong bản mô tả bao gồm việc sử dụng các tác nhân kết hợp.

Các tác nhân kết hợp được sử dụng cho động vật có vú với lượng hữu hiệu điều trị. Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" có nghĩa là lượng của hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng một mình hoặc kết hợp với chất trị liệu bổ sung cho động vật có vú, có tác dụng điều trị bệnh/rối loạn/tình trạng bệnh mong muốn (ví dụ, chứng suy giảm sức khỏe, chứng chán ăn, chứng chán ăn tâm thần, buồn nôn; nôn, chậm tăng cân, chứng thiểu cơ, sự tàn phá cơ, hội chứng dễ bị tổn thương, chứng loãng xương, sự mất xương, chứng đau, chứng lo âu, chứng trầm cảm, hoặc chứng tăng huyết áp).

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được đồng sử dụng với một hoặc nhiều chất khác như Orlistat, TZD và chất làm nhạy insulin khác, các chất tương tự FGF21, Metformin, các este etyl của axit Omega-3 (ví dụ, Lovaza), Fibrat, các chất ức chế HMG CoA-reductaza, Ezetimibe, Probucol, axit Ursodeoxycholic, chất chủ vận TGR5, chất chủ vận FXR, Vitamin E, Betain, Pentoxifyllin, các chất đối kháng CB1, Carnitin, *N*-axetylxystein, glutathion được khử, lorcaserin, sự kết hợp của naltrexon với buproprion, các chất ức chế SGLT2 (bao gồm dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin, ertugliflozin, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 và LX4211 cũng như các chất

trong WO2010023594), Phentermin, Topiramat, chất chủ vận thụ thể GLP-1, chất chủ vận thụ thể GIP, các chất chủ vận thụ thể GLP-1/thụ thể glucagon kép (ví dụ, OPK88003, MEDI0382, JNJ-64565111, NN9277, BI 456906), các chất chủ vận thụ thể GLP-1/thụ thể GIP kép [ví dụ, Tirzepatit (LY3298176), NN9423], các chất phong bế thụ thể Angiotensin, chất ức chế axetyl-CoA carboxylaza (ACC), chất ức chế BCKDK, chất ức chế ketohexokinaza (KHK), các chất ức chế ASK1, các chất ức chế dehydroaza kinaza axit alpha-keto mạch nhánh (các chất ức chế BCKDK), các chất ức chế của CCR2 và/hoặc CCR5, các chất ức chế PNPLA3, các chất ức chế DGAT1, các chất ức chế DGAT2, chất tương tự FGF21, các chất tương tự FGF19, các chất chủ vận PPAR, các chất chủ vận FXR, các chất kích hoạt AMPK [ví dụ, ETC-1002 (axit bempedoic)], các chất ức chế SCD1 hoặc các chất ức chế MPO.

Các chất đối vận thụ thể GLP-1 làm ví dụ bao gồm liraglutit, albiglutit, exenatit, albiglutit, lixisenatit, dulaglutit, semaglutit, HM15211, LY3298176, Medi-0382, NN-9924, TTP-054, TTP-273, efpeglenatit, chúng được mô tả trong WO2018109607, chúng được mô tả trong PCT/IB2019/054867 nộp ngày 11 tháng 6 năm 2019, và chúng được mô tả trong PCT/IB2019/054961 nộp ngày 13 tháng 6 năm 2019, gồm cả các hợp chất sau:

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clo-2-flophenyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-3-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-3*H*-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-1H-benzimidazol-6- carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-5-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)metyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-clo-2-flophenyl)-7-flo-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-7-flo-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*S*)-2-(4-xyano-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*S*)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*S*)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*R*)-2-(4-clo-2-flophenyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(1-etyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*S*)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[(2*R*)-2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-({4-[2-(5-clopyridin-2-yl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-4-yl]piperidin-1-yl}metyl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic, DIAST-X2;

axit 2-[(4-{2-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-3-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{2-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyridin-3-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{2-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-3-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{2-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-3-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{3-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyrazin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-(6-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-6-azaspiro[2.5]oct-1-yl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-(6-{2-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyrimidin-4-yl}-6-azaspiro[2.5]oct-1-yl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-(6-{2-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyrimidin-4-yl}-6-azaspiro[2.5]oct-1-yl)-1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-(6-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyridin-2-yl}-6-azaspiro[2.5]oct-1-yl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-(6-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]-3-flopyridin-2-yl}-6-azaspiro[2.5]oct-1-yl)-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-[(4-{2-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2*S*)-4-{2-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]-5-flopyrimidin-4-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic;

axit 2-{[(2*S*)-4-{2-[(4-clo-2-flobenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}-2-metylpiperazin-1-yl]metyl}-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic; và

axit 2-[(4-{6-[(4-xyano-2-flobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}piperidin-1-yl)metyl]-1-[(2*S*)-oxetan-2-ylmetyl]-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic, và các muối dược dụng của chúng.

Các chất ức chế ACC làm ví dụ bao gồm axit 4-(4-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'*H*-spiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-yl)cacbonyl]-6-metoxypyridin-2-yl)benzoic, gemcaben, và firsocostat (GS-0976) và các muối dược dụng của chúng.

Các chất chủ vận FXR làm ví dụ bao gồm tropifexor (axit 2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-({5-xyclopropyl-3-[2-(triflorometoxy)phenyl]-1,2-oxazol-4-yl}metoxy)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-4-flo-1,3-benzothiazol-6-carboxylic), xilofexor (GS-9674), axit obeticholic, LY2562175, Met409, TERN-101 và EDP-305 và các muối dược dụng của chúng.

Các chất ức chế KHK làm ví dụ bao gồm axit [(1*R*,5*S*,6*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-metylazetidin-1-yl]-6-(trifloromethyl)pyrimidin-4-yl}-3-azabixyclo[3.1.0]hex-6-yl]axetic và các muối dược dụng của chúng.

Các chất ức chế DGAT2 làm ví dụ bao gồm (S)-2-(5-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)pyridin-3-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-5-carboxamit [bao gồm các dạng rắn kết tinh của nó (Dạng 1 và Dạng 2)]. Xem Bằng sáng chế Mỹ số 10,071,992.

Các chất ức chế BCKDK làm ví dụ bao gồm các chất được mô tả trong đơn sáng chế Mỹ số 62/868,057 nộp ngày 28 tháng 6 năm 2019 và đơn sáng chế Mỹ số 62/868,542 nộp ngày 28 tháng 6 năm 2019 gồm cả các hợp chất sau:

5-(5-clo-4-flo 3-metylthiophen-2-yl)-1*H*-tetrazol;

5-(5-clo-3-diflometylthiophen-2-yl)-1*H*-tetrazol;

5-(5-flo-3-metylthiophen-2-yl)-1*H*-tetrazol;

5-(5-clo-3-metylthiophen-2-yl)-1*H*-tetrazol;

5-(3,5-diclothiophen-2-yl)-1*H*-tetrazol;

5-(4-bromo-3-metylthiophen-2-yl)-1*H*-tetrazol;

5-(4-bromo-3-etylthiophen-2-yl)-1*H*-tetrazol;

5-(4-clo-3-etylthiophen-2-yl)-1*H*-tetrazol;

axit 3-clo-5-flothieno[3,2-b]thiophen-2-carboxylic;

axit 3-bromo-5-flothieno[3,2- b]thiophen-2-carboxylic;

axit 3-(diflometyl)-5-flothieno[3,2-b]thiophen-2-carboxylic;

axit 5,6-diflothieno[3,2-b]thiophen-2-carboxylic; và

axit 3,5-diflothieno[3,2-b]thiophen-2-carboxylic;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được đồng sử dụng với một hoặc nhiều chất chống tiểu đường. Các chất chống tiểu đường thích hợp bao gồm insulin, metformin, các chất đối kháng thụ thể GLP-1 (được mô tả ở trên đây), chất ức chế axetyl-CoA carboxylaza (ACC) (được mô tả ở trên đây), các chất ức chế SGLT2 (được mô tả ở trên đây), các chất ức chế monoaxylglyxerol O-axyltransferaza, các chất ức chế phosphodiesteraza (PDE)-10, các chất kích hoạt AMPK [ví dụ, ETC-1002 (axit bempedoic)], các sulfonylure (ví dụ, axetohexamit, clorpropamit, diabineza, glibenclamit, glipizit, glyburit, glimepirit, gliclazit, glipentit, gliquidon, glisolamit, tolazamit, và tolbutamit), các meglitinit, các chất ức chế α-amylaza (ví dụ, tendamistat, trestatin và AL-3688), chất ức chế α-glucosit hydrolaza (ví dụ, acarboza), các chất ức chế α-glucosidaza (ví dụ, adiposin, camigliboza, emiglitat, miglitol, vogliboza, pradimicin-Q, và salbostatin), các chất chủ vận PPARγ (ví dụ, balaglitazon, xiglitazon, darglitazon, englitazon, isaglitazon, pioglitazon và rosiglitazon), các chất ức chế PPAR α/γ (ví dụ, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 và SB-219994), các chất ức chế protein tyrosin phosphataza-1B (PTP-1B) [ví dụ, trodusquemin, chất chiết hyrtiosal, và các hợp chất được bộc lộ bằng Zhang, S. et al., *Drug Discovery Today*, 12(9/10), 373-381 (2007)], các chất hoạt hóa SIRT-1 (ví dụ, resveratrol, GSK2245840 hoặc GSK184072), các chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (DPP-IV) (ví dụ, các chất trong WO2005116014, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin và saxagliptin), chất kích thích bài tiết insulin, các chất ức chế oxy hóa axit béo, các chất đối

kháng A2, các chất ức chế đầu cùng c-jun amino (JNK), các chất hoạt hóa glucokinaza (GKa) như các chất được mô tả trong WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 hoặc GKM-001, insulin, các chất giả insulin, các chất ức chế glycogen phosphorylaza (ví dụ, GSK1362885), các chất chủ vận thụ thể VPAC2, các chất điều biến thụ thể glucagon như các chất được mô tả trong Demong, D.E. et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137, các chất điều biến GPR119, cụ thể là chất chủ vận, như các chất được mô tả trong WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2009, 44, 149-170 (ví dụ, MBX-2982, GSK1292263, APD597 và PSN821), các dẫn xuất hoặc các chất tương tự FGF21 như các chất được mô tả trong Kharitonenkov, A. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4)359-364, các chất điều biến thụ thể TGR5 (còn được gọi là GPBAR1), cụ thể là các chất chủ vận, như các chất được mô tả trong Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396 và INT777, các chất chủ vận GPR40, như các chất được mô tả trong Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các chất điều biến TAK-875, GPR120, cụ thể là các chất chủ vận, các chất hoạt hóa thụ thể axit nicotinic ái lực cao (HM74A), và các chất ức chế SGLT1, như GSK1614235. Danh mục các chất chống đái tháo đường đại diện khác mà có thể kết hợp với các hợp chất theo sáng chế có thể xem trong, ví dụ, trang 28, dòng 35 đến trang 30, dòng 19 của WO2011005611.

Các chất chống tiểu đường khác có thể bao gồm chất ức chế hoặc chất điều biến các enzym carnitin palmitoyl transferaza, chất ức chế fructoza 1,6-diphosphataza, chất ức chế aldoza reductaza, chất ức chế thụ thể mineralocorticoid, chất ức chế TORC2, chất ức chế CCR2 và/hoặc CCR5, chất ức chế các dạng tương đồng PKC (ví dụ, PKCα, PKCβ, PKCγ), chất ức chế synthetaza của axit béo, chất ức chế serin palmitoyl transferaza, chất điều biến GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, protein 4 liên kết retinol, thụ thể glucocorticoit, thụ thể somatostain (ví dụ, SSTR1, SSTR2, SSTR3 và SSTR5), chất ức chế hoặc chất điều biến PDHK2 hoặc PDHK4, chất ức chế MAP4K4, chất điều biến họ IL1 bao gồm IL1beta và chất điều biến RXRalpha. Ngoài ra, các tác nhân chống tiểu đường thích hợp bao gồm các cơ chế do Carpino, P.A., Goodwin, B. liệt kê trong Expert Opin. *Ther. Pat.*, 2010, 20(12), 1627-51.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với các chất chống suy tim như chất ức chế ACE (ví dụ, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril), chất phong bế thụ thể Angiotensin II (ví dụ, candesartan, losartan, valsartan), chất ức chế neprilysin thụ thể Angiotensin (sacubitril/valsartan), chất phong bế kênh I_f, tác nhân phong bế Beta-Adrenergic (ví dụ, bisoprolol, metoprolol sucxinat, carvedilol), chất đối kháng Aldosterone (ví dụ, spironolacton, eplerenon), hydralazin và isosorbua dinitrat, chất lợi tiểu (ví dụ, furosemit, bumetanit, torsemit, chlorothiazit, amilorit, hydroclothiazit, Indapamit, Metolazon, Triamteren), hoặc digoxin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng được dùng đồng thời với chất làm giảm cholesteol hoặc lipid gồm cả các tác nhân làm ví dụ sau: chất ức chế HMG CoA reductaza (ví dụ, pravastatin, pitavastatin, lovastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, NK-104 (a.k.a. itavastatin, hoặc nisvastatin hoặc nisbastatin) và ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatin, hoặc atavastatin hoặc visastatin); chất ức chế squalen synthetaza; fibrat (ví dụ, gemfibrozil, pemafibrat, fenofibrat, clofibrat); chất kìm hãm axit mật (như questran, colestipol, colesevelam); chất ức chế ACAT; chất ức chế MTP; chất ức chế lipooxygenaza; chất ức chế hấp thu cholesterol (ví dụ, ezetimibe); tác nhân axit nicotinic (ví dụ, niacin, niacor, slo-niacin); axit béo omega-3 (ví dụ, epanova, dầu cá, axit eicosapentaenoic); chất ức chế protein chuyển cholesteyl este (ví dụ, obicetrapib) và chất điều biến PCSK9 (ví dụ, alirocumab, evolocumab, bococizumab, ALN-PCS (inclisiran)).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với chất chống tăng huyết áp và hoạt tính chống tăng như vậy dễ dàng xác định được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này bằng các thử nghiệm chuẩn (ví dụ, đo huyết áp). Ví dụ về các chất chống tăng huyết áp thích hợp bao gồm: chất phong bế alpha adrenergic; chất phong bế beta adrenergic; chất phong bế kênh canxi (ví dụ, diltiazem, verapamil, nifedipin và amlodipin); chất gây giãn mạch (ví dụ, hydralazin), chất lợi tiểu (ví dụ, clothiazit, hydroclothiazit, flumethiazit, hydroflumethiazit, bendroflumethiazit, metylclothiazit, triclomethiazit, polythiazit, benzthiazit, ethacrynic axit tricrynafen, chlorthalidon, torsemit, furosemit, musolimin, bumetanit, triamtrenen, amilorit, spironolacton); chất ức chế renin; chất ức chế ACE (ví dụ, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); chất đối kháng thụ thể AT-1 (ví dụ, losartan, irbesartan, valsartan); chất đối kháng thụ thể ET (ví dụ, sitaxsentan, atrasentan và các hợp chất được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,612,359 và 6,043,265); chất đối kháng ET/AII kép

(ví dụ, các hợp chất được bộc lộ trong WO 00/01389); chất ức chế endopeptidaza trung tính (NEP); chất ức chế vasopeptidaza (chất ức chế NEP-ACE kép) (ví dụ, gemopatrilat và nitrat). Chất chống đau thắt ngực làm ví dụ là ivabradin.

Ví dụ về các chất phong bế kênh canxi thích hợp (typ L hoặc typ T) bao gồm diltiazem, verapamil, nifedipin và amlodipin và mybefradil.

Ví dụ về các glycosit tim thích hợp bao gồm digitalis và ouabain.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với một hoặc nhiều chất lợi tiểu. Ví dụ về các chất lợi tiểu thích hợp bao gồm (a) các chất lợi tiểu vòng như furosemit (như LASIX™), torsemit (như DEMADEX™), bemetanit (như BUMEX™), và axit ethacrynic (như EDECRIN™); (b) chất lợi tiểu loại thiazit như clothiazit (như DIURIL™, ESIDRIX™ hoặc HYDRODIURIL™), hydroclothiazit (như MICROZIDE™ hoặc ORETIC™), benzthiazit, hydroflumethiazit (như SALURON™), bendroflumethiazit, methychlorthiazit, polythiazit, triclomethiazit, và indapamit (như LOZOL™); (c) chất lợi tiểu loại phtalimidin như clothalidon (như HYGROTON™), và metolazon (như ZAROXOLYN™); (d) chất lợi tiểu loại quinazolin như quinethazon và (e) chất lợi tiểu loại dư kali như triamteren (như DYRENIUM™), và amilorit (như MIDAMOR™ hoặc MODURETIC™).

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được cùng sử dụng đồng thời với chất lợi tiểu vòng. Theo một phương án khác nữa, chất lợi tiểu vòng được chọn từ furosemit và torsemit. Theo phương án khác nữa, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức I hoặc các muối dược dụng của chúng có thể được đồng sử dụng với furosemit. Theo phương án khác nữa, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức I hoặc các muối dược dụng của chúng có thể được đồng sử dụng với torsemit mà có thể tùy ý là dạng giải phóng có kiểm soát hoặc được cải biến của torsemit.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được cùng sử dụng với chất lợi tiểu loại thiazit. Theo một phương án khác nữa, chất lợi tiểu loại thiazit được chọn từ nhóm bao gồm clothiazit và hydroclothiazit. Theo phương án khác nữa, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức I hoặc các muối dược dụng của chúng có thể được đồng sử dụng với clothiazit. Theo phương án khác nữa, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức I hoặc các muối dược dụng của chúng có thể được đồng sử dụng với hydroclothiazit.

Theo phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất có Công thức I hoặc các muối dược dụng của chúng có thể được đồng sử dụng với chất lợi tiểu loại phtalimidin. Theo một phương án khác nữa, chất lợi tiểu loại phtalimidin là clorthalidon.

Ví dụ về các chất đối kháng thụ thể mineralocorticoit thích hợp bao gồm sprionolacton và eplerenon.

Ví dụ về các chất ức chế phosphodiesteraza thích hợp bao gồm: chất ức chế PDE III (như cilostazol); và chất ức chế PDE V (như sildenafil).

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị tim mạch hoặc mạch não khác bao gồm PCI, đặt stent, stent phủ thuốc, liệu pháp tế bào gốc và các dụng cụ y tế như máy tạo nhịp tim được cấy ghép, máy khử rung, hoặc liệu pháp tái đồng bộ tim.

Cụ thể, khi được tạo ra ở dạng đơn vị liều đơn, có thể tồn tại tương tác hóa học giữa các thành phần hoạt tính được kết hợp. Đối với lý do này, khi hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu thứ hai được kết hợp trong đơn vị liều đơn, chúng được bào chế sao cho mặc dù các thành phần hoạt tính được kết hợp trong một đơn vị liều đơn, sự tiếp xúc vật lý giữa các thành phần hoạt tính được giảm thiểu (tức là, được giảm). Ví dụ, một thành phần hoạt tính có thể được phủ ruột. Bằng cách phủ ruột một trong số các thành phần hoạt tính, không chỉ có thể giảm thiểu được tiếp xúc giữa các thành phần hoạt tính được kết hợp, mà còn có thể kiểm soát sự giải phóng của một trong số các hợp phần này trong đường dạ dày ruột sao cho một trong số các hợp phần này không được giải phóng trong dạ dày nhưng lại được giải trong trong ruột. Một trong số các thành phần hoạt tính cũng có thể được phủ bằng nguyên liệu ảnh hưởng tới quá trình giải phóng chậm qua đường dạ dày ruột và cũng làm giảm thiểu sự tương tác vật lý giữa các thành phần hoạt tính được kết hợp. Hơn thế nữa, hợp phần giải phóng chậm có thể còn được phủ ruột sao cho quá trình giải phóng hợp phần này chỉ xảy ra ở ruột. Cách tiếp cận khác có thể liên quan đến việc bào chế sản phẩm kết hợp trong đó một thành phần được phủ bằng polyme giải phóng chậm và/hoặc trong ruột, và thành phần khác cũng được phủ bằng polyme như hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) với độ nhớt thấp hoặc các nguyên liệu thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, để tách tiếp các thành phần hoạt tính. Lớp phủ polyme đóng vai trò tạo ra hàng rào bổ sung để tương tác với thành phần khác.

Các cách này cũng như các cách khác để giảm thiểu sự tương tác giữa các thành phần của sản phẩm kết hợp theo sáng chế, mà được dùng ở dạng liều đơn hoặc được dùng ở dạng riêng biệt nhưng ở cùng thời điểm theo cách tương tự, sẽ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, khi được hỗ trợ bởi sáng chế.

Trong việc điều trị trị liệu kết hợp, cả hai hợp chất theo sáng chế này và các liệu pháp dùng thuốc khác được dùng cho động vật có vú (ví dụ, người, nam giới hoặc nữ giới) bằng các phương pháp thông thường. Hợp chất có Công thức I hoặc muối của nó được làm thích ứng để sử dụng trị liệu ở dạng các chất mà tạo đối kháng (bao gồm ức chế) MC4R trong động vật có vú, cụ thể là người, và do đó hữu dụng cho sự điều trị các điều kiện khác nhau (ví dụ, các điều kiện được mô tả ở đây) trong đó hoạt động như vậy được kèm theo.

Bệnh/rối loạn/tình trạng bệnh mà có thể được xử lý theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở chứng suy giảm sức khỏe (ví dụ, chứng suy giảm sức khỏe liên quan đến bệnh ung thư, AIDS, CHF, và/hoặc CKD); chứng chán ăn/chứng chán ăn tâm thần (ví dụ, chứng chán ăn do tuổi già, chứng chán ăn liên quan đến hóa trị liệu và/hoặc xạ trị); buồn nôn; nôn; giảm cân (ví dụ, giảm cân không tự chủ); chậm tăng cân; chứng thiểu cơ; sự tàn phá cơ; hội chứng dễ bị tổn thương; chứng loãng xương; các rối loạn xương (ví dụ, sự mất xương); chứng đau; chứng đau do bệnh lý thần kinh; chứng lo âu; chứng trầm cảm; chứng tăng huyết áp; chứng suy dinh dưỡng; chứng béo phì; suy giảm tình dục; và bệnh viêm.

Việc dùng các hợp chất theo sáng chế này có thể thông qua phương pháp bất kỳ mà phân phối toàn thân và/hoặc tại chỗ hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp này bao gồm đường miệng, ngoài được tiêu hóa, trong tá tràng, má, trong mũi v.v.. Nhìn chung, các hợp chất theo sáng chế này được dùng theo đường miệng, mà còn dùng ngoài được tiêu hóa (ví dụ, tĩnh mạch, trong cơ, dưới da hoặc trong tủy xương) có thể được sử dụng, ví dụ, trong đó việc dùng qua đường miệng là không thích hợp cho đích hoặc trong đó bệnh nhân không thể uống thuốc.

Để sử dụng cho người bệnh, liều hàng ngày qua đường miệng của các hợp chất ở đây có thể là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 5000 mg, dĩ nhiên tùy thuộc vào chế độ và tần suất sử dụng, trạng thái bệnh, và tuổi và tình trạng của bệnh nhân, v.v.. Liều hàng ngày qua đường miệng là nằm trong khoảng từ 1 mg đến 2000 mg (ví dụ, 3 mg đến 2000

mg) có thể được sử dụng. Liều hàng ngày qua được miệng khác là nằm trong khoảng từ 5 mg đến 1000 mg. Cho thuận tiện, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng liều đơn vị. Nếu muốn, nhiều liều trong ngày của dạng liều đơn vị có thể được sử dụng để làm tăng tổng liều hàng ngày. Dạng liều đơn vị, ví dụ, có thể là viên nén hoặc viên nang chứa khoảng 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 500, hoặc 1000 mg của hợp chất theo sáng chế. Tổng liều hằng ngày có thể được sử dụng dưới dạng liều đơn hoặc các liều chia nhỏ và có thể, tùy theo bác sĩ điều trị, nằm ngoài khoảng thông thường đưa ra ở đây.

Để sử dụng cho người bệnh, liều truyền hàng ngày của các hợp chất ở đây có thể là nằm trong khoảng 1 mg đến 2000 mg, dĩ nhiên, tùy thuộc vào chế độ và tần suất sử dụng, tình trạng bệnh, và tuổi và tình trạng của bệnh nhân, v.v.. Liều truyền hàng ngày là nằm trong khoảng từ 5 mg đến 1000 mg. Tổng liều hàng ngày có thể được sử dụng ở các liều đơn hoặc liều chia và có thể, tùy theo bác sĩ điều trị, nằm ngoài khoảng thông thường được đưa ra ở đây.

Theo các phương pháp điều trị của sáng chế, hợp chất hoặc tổ hợp theo sáng chế của hợp chất theo sáng chế và ít nhất một dược chất bổ sung (ở đây còn gọi là "chế phẩm kết hợp") được dùng cho đối tượng cần điều trị, tốt hơn là ở dạng dược phẩm. Trong khía cạnh chế phẩm kết hợp của sáng chế, hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất dược lý khác (ví dụ, chất chống suy giảm sức khỏe hoặc chất chống chứng chán ăn khác) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc trong dược phẩm bao gồm cả hai. Thường ưu tiên sử dụng qua đường miệng.

Khi dược phẩm phối hợp của hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất điều trị khác được sử dụng cùng nhau, việc sử dụng như vậy có thể là tuần tự theo thời gian hoặc đồng thời. Theo một số phương án, sử dụng việc dùng đồng thời các tổ hợp dược chất. Đối với sử dụng riêng rẽ hoặc tuần tự, hợp chất theo sáng chế và chất dược lý bổ sung có thể được sử dụng theo thứ tự bất kỳ và mỗi trong số chúng có thể được dùng trong tần suất hoặc chế độ liều độc lập. Theo một số phương án, việc dùng này là qua đường miệng. Theo một số phương án, việc dùng như vậy có thể là qua đường miệng và đồng thời. Khi hợp chất theo sáng chế và dược chất bổ sung được sử dụng tuần tự, việc sử dụng mỗi thành phần có thể theo cùng phương pháp hoặc theo các phương pháp khác nhau.

Theo các phương pháp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế hoặc chế phẩm kết hợp có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm. Theo đó, hợp chất hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh nhân theo cách riêng rẽ hoặc cùng nhau thuận tiện qua đường miệng, đường trực tràng, qua da, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, đường tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da), trong bể, trong âm đạo, trong màng bụng, khu trú (ví dụ, dạng bột, thuốc mỡ, kem, khí dung hoặc thuốc xức), dạng liều dùng trong má hoặc đường mũi (ví dụ, phun mù, giọt hoặc dạng hít).

Các hợp chất theo sáng chế hoặc các chế phẩm kết hợp có thể được dùng một mình hoặc được dùng trong hỗn hợp với một hoặc nhiều tá dược, chất bổ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược lý thích hợp đã biết trong lĩnh vực và được chọn liên quan đến đường dùng được dự tính và thực hành dược lý chuẩn. Hợp chất theo sáng chế hoặc chế phẩm kết hợp có thể được bào chế để tạo ra dạng liều giải phóng tức thời, giải phóng chậm, giải phóng có điều chỉnh, giải phóng kéo dài, giải phóng theo xung hoặc giải phóng có kiểm soát tùy thuộc vào đường dùng mong muốn và tính đặc hiệu của đặc tính giải phóng, tương ứng với nhu cầu điều trị.

Dược phẩm chứa hợp chất hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế với lượng thường nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 75%, 80%, 85%, 90% hoặc thậm chí 95% (khối lượng) của dược phẩm, thường nằm trong khoảng từ khoảng 1%, 2% hoặc 3% đến khoảng 50%, 60% hoặc 70%, phổ biến hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 1%, 2% hoặc 3% đến dưới 50% như khoảng 25%, 30% hoặc 35%.

Phương pháp điều chế các dược phẩm khác nhau với lượng hoạt chất cụ thể là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Ví dụ, xem Remington, J.P., The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, Md. 20th ed., 2000.

Các dược phẩm thích hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa thường bao gồm các dung dịch thể phân tán, hỗn dịch hoặc nhũ dịch chứa nước hoặc không chứa nước vô trùng dược dụng, và bột vô trùng để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc thể phân tán tiêm được vô trùng. Ví dụ về các chất mang hoặc chất pha loãng chứa nước và không chứa nước thích hợp (bao gồm dung môi và chất dẫn) bao gồm nước, etanol, rượu đa chức (propylen glycol, polyetylen glycol, glyxerol, và tương tự), hỗn hợp thích hợp của chúng, triglyxerit bao gồm dầu thực vật như dầu ôliu, và các este hữu cơ tiêm được như etyl oleat. Chất mang được

ưu tiên là este của axit caprylic/capric với glyxerin hoặc propylen glycol hiệu Miglyol.RTM.(ví dụ, Miglyol.RTM. 812, Miglyol.RTM. 829, Miglyol.RTM. 840) có sẵn từ Condea Vista Co., Cranford, N.J. Độ chảy lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng màng bao như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần thiết trong trường hợp thể phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Các dược phẩm để tiêm ngoài đường tiêu hóa cũng có thể chứa các tá dược như chất bảo quản, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, và chất phân tán. Việc ngăn ngừa việc nhiễm vi sinh vật vào dược phẩm có thể được thực hiện bằng các chất chống vi khuẩn và chống nấm, ví dụ, paraben, clorobutanol, axit phenol sorbic và các chất tương tự. Cũng có thể mong muốn bổ sung vào các chất đẳng trương, ví dụ, đường, natri clorua và các chất tương tự. Khả năng hấp thụ kéo dài của các dược phẩm dạng tiêm có thể có được bằng cách sử dụng các chất có khả năng làm chậm sự hấp thụ chẳng hạn nhôm monostearat và gelatin.

Các dạng liều rắn để dùng đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên nhai, viên ngậm, viên tròn, bột và các chế phẩm đa hạt (viên cốm). Trong các dạng liều rắn, hợp chất hoặc chế phẩm phối hợp theo sáng chế được trộn với ít nhất một tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang trơ. Các tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang thích hợp bao gồm các nguyên liệu như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc (a) một hoặc nhiều chất độn hoặc chất điền đầy (ví dụ, xenluloza vi tinh thể (có bán với tên thương mại Avicel.TM. của hãng FMC Corp.) tinh bột, lactoza, sacaroza, manitol, axit silixic, xylitol, sorbitol, dextroza, canxi hydro phosphat, dextrin, alpha-xyclodextrin, beta-xyclodextrin, polyetylen glycol, các axit béo mạch trung bình, titan oxit, magie xit, nhôm oxit và các chất tương tự); (b) một hoặc nhiều chất kết dính (ví dụ, carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, gelatin, gôm arabic, etyl xenluloza, rượu polyvinylic, pullulan, tinh bột được gelatin hóa trước, thạch, tragacan, alginat, gelatin, polyvinylpyrolidon, sacaroza, acaxia và các chất tương tự); (c) một hoặc nhiều chất làm ẩm (ví dụ, glyxerol và các chất tương tự); (d) một hoặc nhiều chất gây rã (ví dụ, thạch-thạch, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, các silicat phức nhất định, natri cacbonat, natri lauryl sulphat, natri tinh bột glycolat (có bán với tên thương mại Explotab.TM. của hãng Edward Mendell Co.), polyvinyl pyrolidon liên kết ngang, croscarmelloza natri loại A (có bán với tên thương mại Ac-di-sol.TM.), polyacrilin kali (nhựa trao đổi ion) và các chất tương tự); (e) một hoặc nhiều chất làm chậm dung dịch (ví dụ, parafin và các chất tương tự); (f) một hoặc nhiều chất tăng tốc độ hấp thụ

(ví dụ, các hợp chất amoni bậc bốn và các chất tương tự); (g) một hoặc nhiều chất làm ướt (ví dụ, rượu xetylic, glyxerol monostearat và các chất tương tự); (h) một hoặc nhiều chất hấp phụ (ví dụ, cao lanh, bentonit và các chất tương tự); và/hoặc (i)một hoặc nhiều chất làm trơn (ví dụ, đá talc, canxi stearat, magie stearat, axit stearic, polyoxyl stearat, xetanol, đá talc, dầu thầu dầu hydro hóa, este sacaroza của axit béo, dimetylpolysiloxan, sáp vi tinh thể, sáp ong vàng, sáp ong trắng, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat và các chất tương tự). Trong trường hợp viên nang và viên nén, dạng liều cũng có thể chứa chất đệm.

Các chế phẩm rắn loại tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong nang gelatin được nạp mềm hoặc cứng bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như các polyetylen glycol có khối lượng phân tử cao và các chất tương tự.

Các dạng liều rắn như viên nén, viên trứng, viên nang, và viên cốm có thể được bào chế với lớp bao hoặc vỏ như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã biết rõ trong lĩnh vực này. Chúng cũng có thể chứa các chất cản quang, và cũng có thể là dược phẩm mà giải phóng chậm hợp chất theo sáng chế và/hoặc dược chất bổ sung. Ví dụ về các dược phẩm gắn cố định mà có thể được sử dụng là các chất polyme và sáp. Thuốc cũng có thể ở dạng được bao vi nang, nếu thích hợp, bằng một hoặc nhiều tác dược nêu trên.

Đối với viên nén, hoạt chất sẽ thường chiếm dưới 50% (khối lượng) của dạng bào chế, ví dụ nhỏ hơn khoảng 10% như 5% hoặc 2,5% khối lượng. Phần chủ yếu của dạng bào chế bao gồm chất độn, chất pha loãng, chất gây rã, chất làm trơn và tùy ý, chất tạo hương vị. Thành phần các tá dược này là đã biết trong lĩnh vực. Thông thường, chất độn/chất pha loãng sẽ bao gồm hỗn hợp hai hoặc nhiều thành phần sau: xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza (tất cả các loại), tinh bột, và di-canxi phosphat. Hỗn hợp chất độn/chất pha loãng thường chiếm dưới 98% của dạng bào chế và tốt hơn là nhỏ hơn 95%, ví dụ 93,5%. Chất gây rã được ưu tiên bao gồm Ac-di-sol.TM., Explotab.TM., tinh bột và natri lauryl sulphat. Nếu có mặt, chất gây rã thường chiếm dưới 10% của dạng bào chế và tốt hơn là nhỏ hơn 5%, ví dụ 3%. Chất làm trơn được ưu tiên là magie stearat. Nếu có mặt, chất làm trơn thường chiếm dưới 5% của dạng bào chế và tốt hơn là nhỏ hơn 3%, ví dụ 1%.

Viên nén có thể được sản xuất bằng các quy trình ép viên chuẩn, ví dụ, ép trực tiếp hoặc nghiền ướt, khô hoặc chảy, quy trình làm đông vật chất chảy và ép đùn. Lõi viên nén

có thể gồm một lớp hoặc nhiều lớp và có thể được phủ bằng lớp phủ thích hợp đã biết trong lĩnh vực này.

Các dạng liều lỏng để dùng đường miệng bao gồm nhũ dịch, dung dịch, hỗn dịch, sirô và cồn ngọt dược dụng. Ngoài hợp chất hoặc chế phẩm phối hợp theo sáng chế, dạng liều rắn còn có thể chứa chất pha loãng trơ thường dùng trong lĩnh vực này, như nước hoặc các dung môi khác, tác nhân hòa tan và chất nhũ hóa, như ví dụ, rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, các dầu (ví dụ, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu ôliu, dầu thầu dầu, dầu hạt vừng và tương tự), Miglyole.RTM. (có bán bởi hãng CONDEA Vista Co., Cranford, N.J.), glyxerol, rượu tetrahydrofurfurylic, polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan, hoặc hỗn hợp các chất này, và tương tự.

Ngoài các chất pha loãng trơ như vậy, dược phẩm cũng có thể bao gồm các tác dược như chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, chất tạo vị và chất tạo hương.

Các dạng lỏng dùng qua đường miệng chứa các hợp chất hoặc chế phẩm phối hợp theo sáng chế bao gồm dung dịch, trong đó hoạt chất được hòa tan hoàn toàn. Ví dụ về các dung môi bao gồm tất cả các dung môi dược dụng thích hợp để dùng qua đường miệng, đặc biệt là các dung môi trong đó các hợp chất theo sáng chế thể hiện độ hòa tan tốt, ví dụ, polyetylen glycol, polypropylen glycol, các dầu ăn được và các hệ dựa trên glyxeryl- và glyxerit-. Các hệ dựa trên glyxeryl- và glyxerit- có thể bao gồm, ví dụ, các sản phẩm có nhãn hiệu sau (và các sản phẩm cùng loại tương ứng): Captex.TM. 355 EP (glyxeryl tricaprylat/caprat, của hãng Abitec, Columbus Ohio), Crodamol.TM. GTC/C (triglyxerit mạch trung bình, của hãng Croda, Cowick Hall, UK) hoặc Labrafac.TM. CC (triglyxerit mạch trung bình của hãng Gattefosse), Captex.TM. 500P (glyxeryl triaxetat tức là triaxetin, của hãng Abitec), Capmul.TM. MCM (các mono- và diglyxerit mạch trung bình, từ Abitec), Migyol.TM. 812 (caprylic/capric triglyxerit, của hãng Condea, Cranford N.J.), Migyol.TM. 829 (caprylic/capric/suxinic triglyxerit, của hãng Condea), Migyol.TM. 840 (propylen glycol dicaprylat/dicaprat, của hãng Condea), Labrafil.TM. M1944CS (oleoyl macrogol-6 glyxerit, của hãng Gattefosse), Peceol.TM. (glyxeryl monooleat, của hãng Gattefosse) và Maisine.TM. 35-1 (glyxeryl monooleat, của hãng Gattefosse). Được đặc biệt quan tâm là các dầu triglyxerit mạch trung bình (khoảng C_8 đến C_{10}). Các dung môi này thường tạo ra phần chủ yếu của chế phẩm, tức là, lớn hơn khoảng 50%, thường là lớn

hơn khoảng 80%, ví dụ khoảng 95% hoặc 99%. Các tá dược và chất phụ trợ cũng có thể có trong dung môi chủ yếu dưới dạng chất che vị, chất tạo vị và tạo hương, chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất thay đổi kết cấu và độ nhớt và chất hòa tan.

Các hỗn dịch, ngoài hợp chất hoặc chế phẩm phối hợp theo sáng chế, có thể chứa thêm các chất mang như chất tạo huyền phù, ví dụ, các rượu isostearylic được etoxy hóa, polyoxyetylen sorbitol và este sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, thạch-thạch, và tragacan, hoặc hỗn hợp của các chất này, và các chất tương tự.

Các chế phẩm để sử dụng qua trực tràng hoặc âm đạo tốt hơn là bao gồm thuốc đạn, mà có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế hoặc chế phẩm kết hợp với các tá dược hoặc chất mang không kích thích thích hợp, như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp đạn mà là chất rắn ở nhiệt độ phòng thông thường, nhưng là chất lỏng ở nhiệt độ cơ thể, và do đó, nóng chảy trong khoang trực tràng hoặc âm đạo nhờ đó giải phóng (các) thành phần hoạt tính.

Dạng liều để dùng khu trú chứa các hợp chất theo sáng chế hoặc chế phẩm phối hợp bao gồm thuốc bôi, kem, thuốc xức, bột và khí dung. Các thuốc được trộn với tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, và chất bảo quản, chất đệm, hoặc chất đẩy bất kỳ mà có thể được đòi hỏi.

Một số trong số các hợp chất theo sáng chế có thể hòa tan kém trong nước, ví dụ, nhỏ hơn khoảng 1 μg/mL. Do đó, các dược phẩm dạng lỏng trong dung môi hòa tan không chứa nước như các dầu triglyxerit mạch trung bình được thảo luận trên đây là dạng liều được ưu tiên đối với các hợp chất này.

Các thể phân tán vô định hình rắn, bao gồm các thể phân tán được tạo ra bằng quy trình sấy phun, cũng là dạng liều được ưu tiên cho các hợp chất kém tan theo sáng chế. Thuật ngữ "thể phân tán vô định hình rắn" nghĩa là nguyên liệu rắn trong đó ít nhất một phần hợp chất kém tan ở dạng vô định hình và được phân tán trong polyme tan trong nước. “Vô định hình" nghĩa là hợp chất kém tan này không phải là tinh thể. “Tinh thể" nghĩa là hợp chất thể hiện trật tự xa theo ba chiều ít nhất là 100 đơn vị lặp mỗi chiều. Do đó, thuật ngữ vô định hình được dự định để bao gồm không chỉ chất liệu mà chủ yếu không có trật tự, mà cả chất liệu mà có thể có trật tự ở mức độ thấp, nhưng trật tự này theo ít hơn ba chiều và/hoặc chỉ trong khoảng cách ngắn. Vật liệu vô định hình có thể được xác định bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này như tinh thể đồ nhiễu xạ bột tia X (powder x-ray

diffraction - PXRD), NMR trạng thái rắn, hoặc các kỹ thuật nhiệt như đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC).

Tốt hơn, nếu ít nhất một phần chính (tức là, ít nhất khoảng 60% khối lượng) hợp chất kém tan trong thể phân tán vô định hình rắn là vô định hình. Hợp chất này có thể tồn tại trong thể phân tán vô định hình rắn ở các miền hoặc vùng vô định hình tương đối tinh khiết, dưới dạng dung dịch chứa hợp chất được phân bố đồng nhất trong polyme hoặc sự kết hợp bất kỳ của các trạng thái này hoặc các trạng thái mà chứa hợp chất trung gian giữa chúng. Tốt hơn, nếu thể phân tán vô định hình rắn gần như đồng nhất sao cho hợp chất vô định hình được phân tán càng đồng nhất càng tốt trong polyme. Như được sử dụng ở đây, "gần như đồng nhất" nghĩa là phân đoạn hợp chất là có mặt ở miền hoặc vùng vô định hình tương đối tinh khiết trong thể phân tán vô định hình rắn là tương đối nhỏ, ở mức thấp hơn 20% khối lượng và tốt hơn là thấp hơn 10% khối lượng tính theo tổng lượng thuốc.

Các polyme tan trong nước thích hợp để sử dụng trong thể phân tán vô định hình rắn cần phải trơ, theo nghĩa là chúng không phản ứng hóa học với hợp chất kém tan theo cách bất lợi, dược dụng, và có độ tan nhất định trong dung dịch nước ở độ pH thích hợp về mặt sinh lý (ví dụ, 1-8). Polyme có thể là trung tính hoặc ion hóa được, và cần phải có độ tan trong nước ít nhất là mg/mL trong ít nhất một phần của khoảng pH 1-8.

Các polyme tan trong nước thích hợp để sử dụng với sáng chế có thể thuộc loại xenluloza hoặc không thuộc loại xenluloza. Các polyme có thể là trung tính hoặc ion hóa được trong dung dịch nước. Trong số đó, các polyme ion hóa được và thuộc loại xenluloza được ưu tiên, với các polyme ion hóa được thuộc loại xenluloza được ưu tiên hơn.

Các polyme tan trong nước làm ví dụ bao gồm hydroxypropyl metyl xenluloza axetat suxinat (HPMCAS), hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), hydroxypropyl metyl xenluloza phtalat (HPMCP), carboxy metyl etyl xenluloza (CMEC), xenluloza axetat phtalat (CAP), xenluloza axetat trimellitat (CAT), polyvinylpyrolidon (PVP), hydroxypropyl xenluloza (HPC), metyl xenluloza (MC), copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit (PEO/PPO, còn gọi là poloxame), và hỗn hợp của chúng. Các polyme được đặc biệt ưu tiên bao gồm HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxame, và hỗn hợp của chúng. HPMCAS được ưu tiên nhất. Xem đơn công bố đơn sáng chế châu Âu số 0 901 786 A2, phần mô tả của tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Thể phân tán vô định hình rắn có thể được điều chế theo quy trình bất kỳ để tạo ra thể phân tán vô định hình rắn mà làm cho ít nhất phần chính (ít nhất 60%) của hợp chất kém tan trở thành trạng thái vô định hình. Các quy trình như vậy bao gồm quy trình cơ khí, nhiệt và dung môi. Ví dụ về các quy trình cơ khí bao gồm nghiền và ép đùn; quy trình làm tan bao gồm làm tan ở nhiệt độ cao, làm tan bằng cách biến đổi bằng dung môi và quy trình làm đông vật chất tan; và quy trình dung môi bao gồm kết tủa không dùng dung môi, phủ phun và sấy phun. Xem, ví dụ các bằng sáng chế Mỹ sau, phần mô tả thích hợp của chúng được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn: 5,456,923 và 5,939,099, mô tả việc tạo ra các thể phân tán bằng quy trình ép đùn; 5,340,591 và 4,673,564, mô tả việc tạo ra các thể phân tán bằng quy trình nghiền; và 5,707,646 và 4,894,235, mô tả việc tạo ra các thể phân tán bằng quy trình làm đông vật chất chảy. Theo quy trình được ưu tiên, thể phân tán vô định hình rắn được tạo ra bằng cách sấy phun, như bộc lộ trong công bố đơn sáng chế châu Âu số 0 901 786 A2. Trong quy trình này, hợp chất và polyme được hòa tan trong dung môi, như axeton hoặc metanol, và dung môi sau đó được nhanh chóng loại bỏ khỏi dung dịch bằng cách sấy phun để tạo ra thể phân tán vô định hình rắn. Các thể phân tán vô định hình rắn có thể được điều chế để chứa hợp chất với lượng lên đến khoảng 99% khối lượng, ví dụ, 1% khối lượng, 5% khối lượng, 10% khối lượng, 25% khối lượng, 50% khối lượng, 75% khối lượng, 95% khối lượng, hoặc 98% khối lượng nếu muốn.

Thế phân tán rắn bản thân nó có thể được dùng làm dạng liều hoặc có thể dùng làm sản phẩm dùng trong sản xuất (manufacturing-use-product - MUP) trong bào chế của các dạng liều khác như viên nang, viên nén, dung dịch hoặc hỗn dịch. Ví dụ về hỗn dịch nước là hỗn dịch nước chứa hợp chất/thể phân tán được sấy phun HPMCAS-HF với tỷ lệ 1:1 (khối lượng/khối lượng) chứa 2,5 mg/mL hợp chất trong 2% polysorbat-80. Các thể phân tán rắn để dùng trong viên nén hoặc viên nang sẽ thường được trộn với các tá dược hoặc chất phụ phụ gia khác thường thấy trong các dạng liều như vậy. Ví dụ, chất độn làm ví dụ cho viên nang chứa hợp chất/thể phân tán được sấy phun HPMCAS-MF với tỷ lệ 2:1 (khối lượng/khối lượng) (60%), lactoza (chảy nhanh) (15%), xenluloza vi tinh thể (ví dụ, Avicel.sup.(R0-102) (15,8%), tinh bột natri (7%), natri lauryl sulfat (2%) và magie stearat (1%).

Các polyme HPMCAS có bán ở độ tinh khiết thấp, trung bình và cao lần lượt là Aqoa.sup.(R)-LF, Aqoat.sup.(R)-MF và Aqoat.sup.(R)-HF của hãng Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Tokyo, Nhật Bản. Ưu tiên MF và HF có độ tinh khiết cao.

Thuận lợi là, hợp chất theo sáng chế (hoặc chế phẩm phối hợp) có thể được pha vào nước uống sao cho liều điều trị của hợp chất được đưa vào cơ thể cùng với nguồn nước hằng ngày. Hợp chất này có thể được định lượng trực tiếp vào nước uống, tốt hơn là ở dạng lỏng, thể đặc tan trong nước (như dung dịch nước chứa muối tan trong nước).

Các hợp chất này cũng có thể được dùng cho động vật không phải người, ví dụ, cho các chỉ định được nêu chi tiết ở trên. Liều chính xác được dùng của mỗi thành phần hoạt tính sẽ thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố bất kỳ, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, loại động vật và loại tình trạng bệnh cần điều trị, độ tuổi của động vật, và (các) đường dùng.

Liều lượng của các dược phẩm kết hợp để được sử dụng kết hợp với các hợp chất có Công thức I hoặc các muối của chúng được sử dụng mà có hiệu quả đối với sự chỉ định được điều trị. Các liều như vậy có thể được xác định bằng các thử nghiệm tiêu chuẩn như các thử nghiệm được viện dẫn ở trên và đưa ra trong bản mô tả này. Các tác nhân kết hợp có thể được dùng đồng thời hoặc lần lượt theo thứ tự bất kỳ.

Các liều lượng này là dựa trên đối tượng người trung bình có thể trọng nằm trong khoảng từ 60 kg đến 70 kg. Bác sĩ điều trị sẽ dễ dàng xác định liều cho các đối tượng mà thể trọng nằm ngoài khoảng này, như trẻ sơ sinh và người già.

Chế độ liều có thể được điều chỉnh để mang lại đáp ứng mong muốn tối ưu. Ví dụ, liều bolus đơn có thể được sử dụng, một số liều chia nhỏ có thể được sử dụng theo thời gian hoặc liều có thể được giảm hoặc tăng từng phần khi được chỉ định trong tình huống điều trị khẩn cấp. Đặc biệt có lợi khi bào chế các chế phẩm gốc thành dạng đơn vị liều để dễ sử dụng và đồng nhất về liều lượng. Dạng đơn vị liều như được sử dụng ở đây dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt theo cách tự nhiên thích hợp ở dạng liều lượng đơn vị cho đối tượng động vật có vú cần được điều trị; mỗi một đơn vị chứa một lượng xác định trước hoạt chất được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn kết hợp với chất mang dược dụng cần thiết. Mô tả về các dạng đơn vị liều theo sáng chế được tuyên bố bởi và phụ thuộc trực tiếp vào (a) đặc tính duy nhất của chất hóa trị liệu và tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa cụ thể cần đạt được, và (b) các hạn chế vốn có đã biết của hợp chất để dùng làm hợp chất có hoạt tính để điều trị cho các cá nhân mẫn cảm.

Do đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, trên cơ sở nội dung được nêu ở đây, sẽ hiểu rằng, liều lượng và phác đồ định liều được điều chỉnh theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực trị liệu. Tức là liều lượng tối đa có thể dung nạp có thể được xác định

dễ dàng, và lượng hữu hiệu tạo ra tác dụng chữa bệnh nhận biết được cho bệnh nhân cũng có thể được xác định, theo những yêu cầu về thời gian cung cấp mỗi chất để tạo ra tác dụng chữa bệnh nhận biết được cho bệnh nhân. Theo đó, trong khi một số chế độ cung cấp và liều lượng nhất định được nêu làm ví dụ ở đây, các ví dụ này không làm giới hạn phạm vi của chế độ cung cấp và liều lượng mà có thể được cung cấp cho bệnh nhân khi thực hiện sáng chế.

Cần lưu ý rằng các giá trị liều lượng có thể thay đổi theo loại và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần làm thuyên giảm, và có thể bao gồm liều đơn hoặc liều đa. Cũng cần phải hiểu rằng đối với mỗi đối tượng cụ thể, chế độ liều đặc trưng cần phải được điều chỉnh theo thời gian tùy thuộc vào nhu cầu cá nhân và quyết định chuyên môn của người cho sử dụng hoặc giám sát việc sử dụng chế phẩm, và khoảng liều lượng nêu trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích ví dụ và không nhằm giới hạn phạm vi hoặc thực tiễn của chế phẩm được bảo hộ. Ví dụ, các liều có thể được điều chỉnh dựa trên các thông số dược động hoặc dược lực, mà có thể bao gồm các hiệu quả lâm sàng như hiệu quả gây độc và/hoặc các giá trị phòng thí nghiệm. Do đó, sáng chế cũng bao gồm sự tăng liều kiểu bậc thang trong bệnh nhân như được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực. Việc xác định liều lượng và phác đồ liều dùng thích hợp để dùng tác nhân hóa trị liệu là đã biết trong lĩnh vực và có thể được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dựa trên bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế còn bao gồm việc sử dụng hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng làm thuốc (như viên nén liều đơn vị hoặc viên nang liều đơn vị). Theo phương án khác, sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc (như viên nén liều đơn vị hoặc viên nang liều đơn vị) để điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh được xác định trước đó trong phần trên thảo luận về các phương pháp điều trị.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế, đóng gói hoặc bán với số lượng lớn, dưới dạng một liều đơn vị hoặc dưới dạng nhiều liều đơn vị. Như được sử dụng ở đây, "liều đơn vị" là lượng dược phẩm rời rạc chứa lượng hoạt chất được xác định trước. Lượng thành phần hoạt tính nói chung bằng liều lượng của thành phần hoạt tính mà sẽ được dùng cho đối tượng hoặc phần thuận tiện của liều lượng như vậy như, ví dụ, một nửa hoặc một phần ba liều lượng như vậy.

Các chất này và các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tá dược lỏng dược dụng như nước muối, dung dịch Ringer, dung dịch dextroza, và các chất tương tự. Chế độ dùng liều cụ thể, tức là, liều lượng, thời gian dùng và sự dùng lặp lại, sẽ tùy thuộc vào đối tượng cụ thể và bệnh sử của đối tượng đó.

Các chất mang, các tá dược, hoặc các chất ổn định hóa chấp nhận được là không độc đối với người nhận ở mức liều lượng và nồng độ được sử dụng, và có thể bao gồm các chất đệm như phosphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; các muối như natri clorua; các chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic và methionin; các chất bảo quản (như octadexyldimetylbenzyl amoni clorua; hexamethoni clorua; benzalkoni clorua, benzethoni clorua; phenol, butyl hoặc rượu benzylic; alkyl paraben, như methyl hoặc propyl paraben; catechol; resorcinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); các polypeptit trọng lượng phân tử thấp (nhỏ hơn khoảng 10 gốc); các protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc Igs; các polyme ưa nước như polyvinylpyrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin, hoặc lysin; các monosacarit, các disacarit, và các hydrat cacbon khác bao gồm glucoza, manoza, hoặc dextrin; các chất chelat hóa như EDTA; các đường như sucroza, manitol, trehaloza hoặc sorbitol; các ion trái dấu tạo thành muối như natri; các phức chất kim loại (ví dụ, các phức chất Zn-protein); và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion như TWEEN™, PLURONICS™ hoặc polyetylen glycol (PEG).

Các liposom chứa các chất này và/hoặc các hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 4,485,045 và 4,544,545. Các liposom có vòng tuần hoàn tăng cường được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ số 5,013,556. Các liposom đặc biệt hữu ích có thể được tạo ra bằng phương pháp làm bay hơi pha đảo với thành phần lipit bao gồm phosphatidylcholin, cholesterol và phosphatidyletanolamin được tạo dẫn xuất PEG (PEG-PE). Các liposom được đùn qua máy lọc có kích thước lỗ xác định để tạo ra các liposom có đường kính mong muốn.

Các chất và/hoặc các hợp chất này theo sáng chế có thể được bẫy vào các vi nang được điều chế, ví dụ, bằng các kỹ thuật tụ giọt hoặc bằng cách trùng hợp bề mặt chung, ví dụ, lần lượt, các vi nang hydroxymetylxenluloza hoặc gelatin và các vi nang poly-(metylmetacrylat), trong các hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, các liposom, các vi cầu albumin, các vi nhũ tương, các hạt nano và các nang nano) hoặc trong các hệ đại nhũ tương.

Các kỹ thuật này được bộc lộ trong Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Mack Publishing (2000).

Các dạng bào chế giải phóng kéo dài có thể được sử dụng. Các ví dụ thích hợp về các dạng bào chế giải phóng kéo dài bao gồm các nền bán thấm của polyme kỵ nước rắn chứa hợp chất theo sáng chế, trong đó các nền này ở dạng các vật được tạo hình, ví dụ, màng, hoặc vi nang. Ví dụ về các nền giải phóng kéo dài bao gồm các polyeste, các hydrogel (ví dụ, poly(2-hydroxyetyl-methacrylat), hoặc 'poly(vinylalcohol)), polylactit (bằng sáng chế Mỹ số 3,773,919), copolyme của axit L-glutamic và etyl-L-glutamat, etylene-vinyl axetat không thể phân hủy, các copolyme axit lactic-axit glycolic có thể phân hủy như các chất được sử dụng trong LUPRON DEPOT™ (các vi cầu tiêm được gồm copolyme axit lactic-axit glycolic và leuprolit axetat), sucroza axetat isobutyrat, và poly-axit D-(-)-3-hydroxybutyric.

Các dược phẩm được dùng trong tĩnh mạch phải là vô trùng. Điều này dễ dàng đạt được bằng cách, ví dụ, lọc qua màng lọc vô trùng. Các hợp chất theo sáng chế thường được đặt vào đồ chứa có cửa vào vô trùng, ví dụ, túi hoặc lọ dung dịch dùng trong tĩnh mạch có nút có thể xuyên qua bằng kim tiêm dưới da.

Các nhũ dịch thích hợp có thể được bào chế bằng cách sử dụng các nhũ dịch mỡ có bán trên thị trường, như Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ và Lipiphysan™. Thành phần hoạt tính có thể được hòa tan trong chế phẩm nhũ dịch được trộn trước hoặc cách khác, nó có thể được hòa tan trong dầu (ví dụ, dầu đậu nành, dầu cây rum, dầu hạt bông, dầu vừng hoặc dầu quả hạnh) và nhũ dịch được tạo thành khi trộn với phospholipit (ví dụ, các phospholipit của trứng, các phospholipit của đậu nành lexithin đậu nành) và nước. Cần hiểu rõ là, các thành phần khác có thể được bổ sung, ví dụ, glyxerol hoặc glucoza, để điều chỉnh tính trương của nhũ dịch. Các nhũ dịch thích hợp sẽ thường chứa tới 20% dầu, ví dụ từ 5 đến 20%. Nhũ dịch mỡ có thể chứa các giọt mỡ có kích cỡ từ 0,1 đến 1,0 μm, đặc biệt là từ 0,1 đến 0,5 μm, và có độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 8,0.

Các chế phẩm nhũ dịch có thể là các chế phẩm được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với Intralipid™ hoặc các thành phần của nó (dầu đậu nành, phospholipit của trứng, glyxerol và nước).

Các chế phẩm để xông hít hoặc bơm bao gồm dung dịch và hỗn dịch dược dụng, dung dịch nước hoặc các dung môi hữu cơ, hoặc các hỗn hợp của chúng, và bột. Các chế phẩm dạng lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược dược dụng thích hợp nêu trên. Theo một số phương án, các chế phẩm được dùng bằng đường miệng, đường hô hấp qua mũi để có tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các chế phẩm trong các dung môi dược dụng vô trùng ưu tiên có thể được phun bằng cách sử dụng khí. Các dung dịch được phun có thể được hít trực tiếp từ thiết bị khí dung hoặc thiết bị khí dung có thể được gắn kèm mặt nạ, máy thở áp suất dương tháo rời hoặc gián đoạn. Các chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù hoặc bột có thể được dùng, tốt hơn là qua đường miệng hoặc đường mũi, từ thiết bị mà phân phát chế phẩm theo cách thức thích hợp.

Các hợp chất trong bản mô tả này có thể được bào chế để dùng theo đường miệng, má, trong mũi, ngoài được tiêu hóa (ví dụ, tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da) hoặc dùng theo đường trực tràng hoặc ở dạng thích hợp để dùng bằng cách xông hít. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế để phân phối kéo dài.

Các phương pháp bào chế các dược phẩm khác nhau với lượng nhất định của thành phần hoạt tính là đã biết, hoặc là hiển nhiên theo sáng chế đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ về các phương pháp bào chế dược phẩm, xem tài liệu Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000).

Các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa từ 0,1% đến 95% (các) hợp chất theo sáng chế, tốt hơn là từ 1% đến 70%. Trong trường hợp bất kỳ, dược phẩm cần được dùng sẽ chứa lượng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh/tình trạng của đối tượng cần điều trị.

Vì sáng chế có một khía cạnh mà đề cập đến việc điều trị bệnh/tình trạng được mô tả trong bản mô tả này với tổ hợp của các thành phần hoạt tính mà được dùng một cách riêng rẽ, sáng chế cũng đề cập đến việc kết hợp các dược phẩm riêng rẽ ở dạng kit. Kit bao gồm hai dược phẩm riêng rẽ: hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó hoặc tiền dược chất của nó hoặc muối của hợp chất hoặc tiền dược chất này và hợp chất thứ hai như được mô tả ở trên. Kit bao gồm dụng cụ chứa các dược phẩm riêng rẽ như đồ chứa, chai được phân chia hoặc gói nhôm được phân chia. Thông thường, kit bao gồm các hướng dẫn sử dụng của các thành phần riêng rẽ. Dạng kit là đặc biệt có lợi khi các hợp

phần riêng rẽ tốt hơn là được dùng ở các dạng liều dùng khác nhau (ví dụ, đường miệng và đường ngoài đường tiêu hóa), được sử dụng ở các thời điểm dùng khác nhau, hoặc khi việc định lượng của các hợp phần trong tổ hợp được mong muốn bởi bác sĩ chỉ định.

Ví dụ về kit như vậy được gọi là vỉ phồng. Các vỉ phồng là đã biết rõ trong lĩnh vực đóng gói và được sử dụng một cách rộng rãi để đóng gói các dạng liều dùng đơn vị (viên nén, viên nang, và dạng tương tự). Các vỉ phồng bao gồm tấm vật liệu tương đối cứng được bao bởi lá tốt hơn là bằng nhựa trong. Trong quy trình đóng gói, các rãnh được tạo trong lá nhựa. Các rãnh có kích thước và hình dạng của viên nén hoặc viên nang được đóng gói. Tiếp đó, viên nén hoặc viên nang được đặt vào trong các rãnh và tấm vật liệu tương đối cứng được bọc lại về phía tấm nhựa ở bề mặt của tấm mà đối diện với hướng trong đó các rãnh được tạo ra. Kết quả là các viên nén hoặc viên nang được bọc trong các rãnh giữa tấm nhựa và tấm vật liệu. Tốt hơn là độ cứng của tấm là sao cho các viên nén hoặc viên nang có thể được lấy ra từ vỉ phồng bằng cách áp dụng áp lực một cách thủ công lên các rãnh nhờ đó lỗ hổng được tạo trên tấm vật liệu ở chỗ rãnh. Viên nén hoặc viên nang sau đó có thể được lấy thông qua lỗ.

Có thể mong muốn để tạo ra phương tiện hỗ trợ trí nhớ trong kit, ví dụ, ở dạng số thứ tự cạnh viên nén hoặc viên nang trong đó các số thứ tự tương ứng với ngày của chế độ điều trị trong đó viên nén hoặc viên nang được chỉ định nên được dùng. Ví dụ khác về phương tiện hỗ trợ trí nhớ là lịch in trên thẻ, ví dụ, như sau "tuần đầu tiên, thứ hai, thứ ba, v.v.. Tuần thứ hai, thứ hai, thứ ba,..." v.v.. Các phương án khác của phương tiện hỗ trợ trí nhớ có thể được thấy một cách dễ dàng. "Liều hàng ngày" có thể là viên nén hoặc viên nang đơn hoặc vài viên tròn hoặc viên nang được dùng vào ngày chỉ định. Còn nữa, liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể gồm một viên nén hoặc viên nang trong khi liều hàng ngày của hợp chất thứ hai có thể gồm một số viên nén hoặc viên nang và ngược lại. Phương tiện hỗ trợ trí nhớ nên thể hiện điều này.

Theo phương án cụ thể khác, bộ phân phối được thiết kế để phân phối các liều hàng ngày ở thời điểm theo thứ tự của việc sử dụng định hướng được đưa ra. Tốt hơn là, bộ phân tán được gắn với phương tiện hỗ trợ trí nhớ, để hỗ trợ việc tuân thủ chế độ điều trị. Ví dụ về phương tiện hỗ trợ trí nhớ như vậy là bộ đếm cơ chỉ ra số liều dùng hàng ngày mà đã được phân tán. Ví dụ về phương tiện hỗ trợ trí nhớ như vậy là bộ nhớ gắn chip nhỏ dùng pin được gắn với đầu đọc dạng màn hình tinh thể lỏng, hoặc tín hiệu nhắc nghe được, ví dụ, đọc ngày mà liều cuối được dùng và/hoặc nhắc khi nào liều tiếp theo được dùng.

Cũng như vậy, vì sáng chế có khía cạnh mà đề cập đến việc điều trị bệnh/tình trạng được mô tả trong bản mô tả này với tổ hợp gồm các thành phần hoạt tính mà có thể được dùng cùng nhau, nên sáng chế cũng đề cập đến việc kết hợp các dược phẩm riêng rẽ dưới dạng liều đơn, như (nhưng không chỉ giới hạn ở) viên nén hoặc viên nang đơn, viên nén hoặc viên nang hai lớp hoặc nhiều lớp, hoặc thông qua việc sử dụng các hợp phần hoặc phần đã tách riêng trong viên nén hoặc viên nang.

Thành phần hoạt tính có thể được phân phối ở dạng dung dịch trong tá dược trong nước hoặc không phải trong nước, có hoặc không có dung môi bổ sung, đồng dung môi, tá dược, hoặc chất tạo phức được chọn từ chất pha loãng, tá dược, chất dẫn, hoặc chất mang dược dụng.

Thành phần hoạt tính có thể được bào chế ở dạng phân tán rắn hoặc hệ phân phối thuốc tự tạo nhũ tương (self emulsified drug delivery system - SEDDS) với tá dược dược dụng.

Thành phần hoạt tính có thể được phối chế ở dạng viên nén hoặc viên nang giải phóng tức thì hoặc giải phóng có kiểm soát (ví dụ trì hoãn, trễ lại, hoặc kéo dài). Theo cách khác, thành phần hoạt tính có thể được phân phối làm thành phần hoạt tính đơn lẻ trong vỏ viên nang, mà không có tá dược bổ sung.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần sau đây minh họa sự tổng hợp các hợp chất khác nhau theo sáng chế. Các hợp chất khác thuộc phạm vi của sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp được minh họa trong các ví dụ này, độc lập hoặc kết hợp với các kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tất cả các nguyên liệu ban đầu trong các Ví dụ điều chế và Ví dụ là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này hoặc như được mô tả trong bản mô tả này.

Các phản ứng được tiến hành trong không khí hoặc, khi các chất phản ứng hoặc hợp chất trung gian nhạy với oxy hoặc độ ẩm được sử dụng, trong khí quyển trơ (nitơ hoặc argon). Nếu thích hợp, các thiết bị phản ứng được làm khô trong chân không động lực bằng cách sử dụng súng bắn nhiệt, và dung môi khan (các sản phẩm Sure-Seal™ của Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin hoặc các sản phẩm DriSolv™ của EMD Chemicals, Gibbstown, NJ) được sử dụng. Trong một số trường hợp, các dung môi có bán

trên thị trường được cho qua các cột chứa sàng phân tử 4Å (0,4nm), cho đến khi đạt các tiêu chuẩn QC dưới đây đối với nước: a) <100 ppm đối với diclometan, toluen, *N,N*-dimetylformamit , và tetrahydrofuran; b) <180 ppm đối với metanol, etanol, 1,4-dioxan, và diisopropylamin. Đối với các phản ứng rất nhạy, các dung môi được xử lý thêm bằng natri kim loại, canxi hydrua , hoặc sàng phân tử, và chưng cất ngay trước khi sử dụng. Các dung môi và chất phản ứng thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Đối với các quy trình tổng hợp tham chiếu đến các quy trình trong các ví dụ hoặc phương pháp khác, thì điều kiện phản ứng (thời gian và nhiệt độ phản ứng) có thể thay đổi. Nói chung, các sản phẩm được làm khô trong chân không trước khi đem dùng cho các phản ứng tiếp theo hoặc để thử nghiệm sinh học.

Khi được chỉ định, các phản ứng được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng bằng cách sử dụng lò vi sóng Biotage Initiator hoặc Personal Chemistry Emrys Optimizer. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp phân tích sắc ký - lớp mỏng (thin layer chromatography - TLC), phương pháp phổ khối- sắc ký lỏng (liquid chromatography-mass spectrometry - LCMS), phương pháp sắc ký lỏng - hiệu năng cao (high performance liquid chromatography - HPLC), và/hoặc phương pháp phổ khối-sắc ký khí (gas chromatography-mass spectrometry - GCMS). TLC được thực hiện trên các đĩa silica gel được phủ trước bằng chất chỉ thị phát huỳnh quang (bước sóng kích thích 254 nm) và được nhìn thấy dưới đèn UV và/hoặc với iốt, kali permanganat, coban(II) clorua, axit phosphomolybdic, và/hoặc các chất nhuộm amoni molybdat có xeri. Dữ liệu LCMS thu được trên thiết bị Agilent 1100 Series với thiết bị lấy mẫu tự động Leap Technologies, cột Gemini C18, gradien axetonitril/nước, và chất cải biến axit trifloaxetic, axit formic, hoặc amoni hydroxit. Chất rửa giải cột được phân tích bằng thiết bị phổ khối Waters ZQ quét ở cả hai chế độ ion dương và ion âm từ 100 đến 1200 Da. Các thiết bị tương tự khác cũng được sử dụng. Dữ liệu HPLC tổng quan thu được trên thiết bị Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột chỉ báo, gradien axetonitril/nước, và chất cải biến axit trifloaxetic hoặc amoni hydroxit. Dữ liệu GCMS thu được bằng cách sử dụng lò Hewlett Packard 6890 với thiết bị tiêm mẫu HP 6890, cột HP-1 (12 m x 0,2 mm x 0,33 μm), và chất mang khí heli. Mẫu được phân tích trên bộ phát hiện chọn lọc khối lượng HP 5973 quét từ 50 đến 550 Da bằng cách ion hóa electron. Việc tinh chế được thực hiện bằng phương pháp sắc ký hiệu năng trung bình (medium performance liquid chromatography - MPLC) bằng cách sử dụng các thiết bị Isco CombiFlash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1, hoặc Biotage Isolera

One và cột silic oxit được nhồi trước Isco RediSep hoặc Biotage Snap. Việc tinh chế bất đối được thực hiện bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Fluid Chromatography- SFC) bất đối bằng cách sử dụng các thiết bị Berger hoặc Thar; cột như cột ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD, hoặc –OJ; và hỗn hợp CO_2 với metanol, etanol, 2-propanol, hoặc axetonitril, riêng rẽ hoặc được cải biến bằng axit trifloaxetic hoặc propan-2-amin. Phương pháp phát hiện bằng UV được dùng để thu phân đoạn. Đối với các quy trình tham khảo tổng hợp trong các Ví dụ và Phương pháp, việc tinh chế có thể khác nhau: nói chung, các dung môi và tỷ lệ dung môi được dùng để giải hấp/gradien được chọn sao cho tạo ra R_fs hoặc thời gian giữ thích hợp.

Dữ liệu phổi khối được thông báo từ phép phân tích LCMS. Phương pháp phổ khối (Mass spectrometry - MS) được thực hiện bằng cách ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization - APCI), các nguồn ion hóa phun điện tử (electrospray Ionization - ESI), ion hóa tác động điện tử (electron impact ionization - EI) hoặc ion hóa tán xạ điện tử (electron scatter - ES). Độ dịch chuyển hóa học trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Proton nuclear magnetic spectroscopy - ^{1}H NMR) được đưa ra với đơn vị phần triệu trường thấp từ tetrametylsilan và được ghi lại trên các phổ kế Varian, Bruker, hoặc Jeol 300, 400, 500, hoặc 600 MHz. Độ dịch chuyển hóa học được tính theo phần triệu (ppm, δ) viện dẫn đến các đỉnh dung môi dư đơteri hóa (cloroform, 7,26 ppm; CD_2HOD, 3,31 ppm; axetonitril-d_2, 1,94 ppm; dimetyl sulfoxit-d_5, 2,50 ppm; DHO, 4,79 ppm). Hình dạng đỉnh được mô tả như sau: s, bộ đơn; d, bộ đôi; t, bộ ba; q, bộ bốn; quin, bộ năm; m, đa bộ; br s, đơn rộng; app, biểu kiến. Dữ liệu SFC phân tích nói chung thu được trên thiết bị phân tích Berger như được mô tả trên đây. Dữ liệu quay quang thu được trên phân cực kế PerkinElmer model 343 bằng cách sử dụng ống 1 dm. Các phép phân tích vi lượng được thực hiện bởi Quantitative Technologies Inc. và nằm trong khoảng 0,4% giá trị tính toán.

Trừ khi được lưu ý khác, các phản ứng hóa học được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 23 độ bách phân).

Trừ khi được lưu ý khác, tất cả các chất phản ứng được mua thương mại và được sử dụng không cần tinh chế tiếp, hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành.

Các thuật ngữ "cô đặc", "bay hơi", và "cô đặc *trong chân không*" chỉ việc loại bỏ dung môi ở áp suất giảm trên thiết bị bay hơi kiểu quay với nhiệt độ bể nhỏ hơn 60°C. Các

chữ viết tắt "min" và "h" lần lượt chỉ "phút" và "giờ". Thuật ngữ "TLC" chỉ phương pháp sắc ký lớp mỏng, "nhiệt độ trong phòng" hoặc "nhiệt độ môi trường" nghĩa là nhiệt độ từ 18 đến 25°C, "GCMS" chỉ phương pháp phổ khối-sắc ký khí, "LCMS" chỉ phương pháp phổ khối-sắc ký lỏng, "UPLC" chỉ phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng, "HPLC" chỉ phương pháp sắc ký lỏng áp suất cao, và "SFC" chỉ phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn.

Việc hydro hóa có thể thực hiện trong thiết bị lắc Parr trong khí hydro có áp, hoặc trong thiết bị hydro hóa kiểu dòng Thales-nano H-Cube nạp đầy hydro và tốc độ dòng nằm trong khoảng 1-2 mL/phút ở nhiệt độ đã định.

Thời gian lưu trong HPLC, UPLC, LCMS, GCMS, và SFC được đo bằng phương pháp được lưu ý trong các quy trình này.

Trong một số ví dụ, việc tách không đối xứng được thực hiện để phân tách các đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang của các hợp chất nhất định theo sáng chế (trong một số ví dụ, các đồng phân đối ảnh được tách được gán là ENT-1 và ENT-2, theo thứ tự rửa giải của chúng, tương tự, các đồng phân không đối quang phân tách được gán là DIAST-1 và DIAST-2, theo thứ tự rửa giải). Trong một số ví dụ, sự quay quang của chất đồng phân đối ảnh được xác định bằng phân cực kế. Theo dữ liệu quay quang xác định được (hoặc dữ liệu quay đặc hiệu), một chất đồng phân đối ảnh quay theo chiều kim đồng hồ được ký hiệu là (+)-chất đồng phân đối ảnh và một chất đồng phân đối ảnh quay ngược chiều kim đồng hồ được ký hiệu là (-)-chất đồng phân đối ảnh. Các hợp chất triệt quang được chỉ định bởi sự không có mặt của hóa học lập thể được vẽ hoặc được mô tả, hoặc bởi sự có mặt của (+/-) gắn liền với cấu trúc; trong trường hợp sau, hóa học lập thể được chỉ định thể hiện chỉ một trong số hai chất đồng phân đối ảnh mà tạo ra hỗn hợp triệt quang.

Các hợp chất và các chất trung gian được mô tả dưới đây được gọi tên bằng quy ước đặt tên theo ACD/ChemSketch 2017.2.1, File Version C40H41, Build 99535 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada). Quy ước đặt tên theo ACD/ChemSketch 2017.2.1 đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rõ và quy ước đặt tên theo ACD/ChemSketch 2017.2.1 được cho thường tuân theo các khuyến nghị của IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) về danh pháp của hóa học hữu cơ và các quy tắc chỉ số CAS.

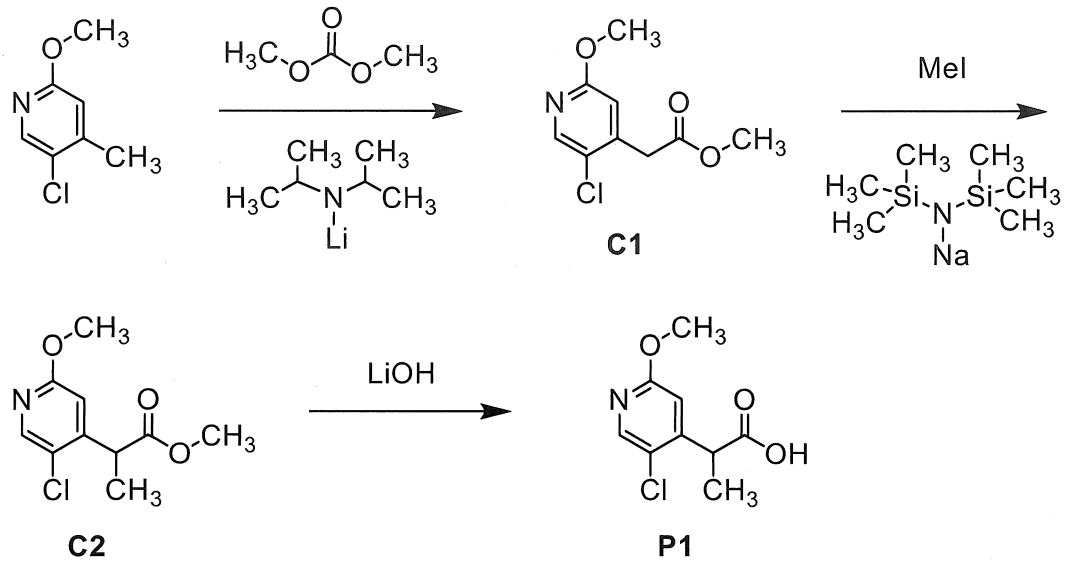
Các phổ ^{1}H NMR của nhiều hợp chất ở đây chỉ ra hỗn hợp của các đồng phân quay quang, do sự có mặt của nhóm chức amit và/hoặc carbamat, và đã được lập bảng để phản ánh sự có mặt của nhiều hơn một đồng phân quay quang.

Ví dụ điều chế

Các ví dụ điều chế ***P1 – P33*** mô tả các quá trình điều chế một số nguyên liệu ban đầu hoặc các chất trung gian được sử dụng để điều chế các hợp chất nhất định theo sáng chế.

Ví dụ điều chế P1

*Axit 2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P1**)*



*Bước 1. Tổng hợp metyl (5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)axetat (**C1**).*

Dung dịch của lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran (2 M; 1,9 L, 3,8 mol) được bổ sung theo giọt vào dung dịch −30 °C của 5-clo-2-metoxy-4-metylpyridin (197 g, 1,25 mol) trong tetrahydrofuran (1,4 L). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại −30 °C trong 1 giờ, dimetyl cacbonat (338 g, 3,75 mol) được bổ sung theo giọt; kết thúc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 1 giờ. Sau đó nó được rót vào trong axit hydrocloric (0,5 M, 7 L, 3,5 mol) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 1,5 L); các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 20% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **C1** ở dạng dầu màu vàng.

Hiệu suất: 203 g, 0,941 mol, 75%. LCMS *m/z* 216,1 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,10 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp metyl 2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoat (**C2**).*

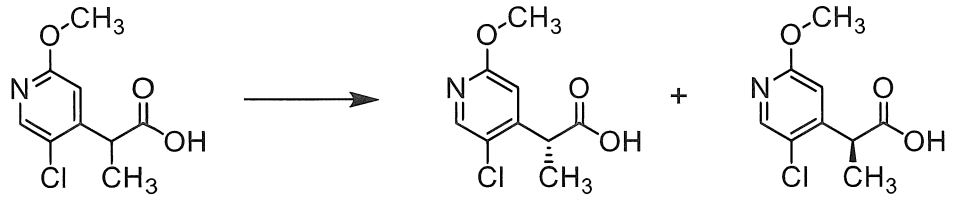
Dung dịch ở −78 °C của **C1** (175 g, 0,812 mol) trong tetrahydrofuran (1,2 L) được bổ sung dung dịch của natri bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (2 M; 455 mL, 0,910 mol) theo giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại −78°C trong 1 giờ, ngay lúc đó dung dịch của iodometan (172,6 g, 1,216 mol) trong tetrahydrofuran (100 mL) được bổ sung theo giọt tại −78°C, và tiếp tục khuấy tại nhiệt độ này trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch amoni clorua nước bão hòa (500 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL); các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không* để cung cấp **C2** ở dạng dầu màu nâu. Bằng phân tích NMR và LCMS, nguyên liệu này bị nhiễm một số của sản phẩm phụ được dimetyl hóa là metyl 2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-2-metylpropanoat. Hiệu suất: 136 g, ≤0,592 mol, ≤73%. LCMS *m/z* 230,1 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4), chỉ duy nhất đỉnh sản phẩm: δ 8,10 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

*Bước 3. Tổng hợp axit 2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P1**).*

Dung dịch ở 25°C của **C2** (168 g, 0,732 mol) trong tetrahydrofuran (1 L) được bổ sung, theo giọt, dung dịch của lithi hydroxit monohydrat (61,4 g, 0,146 mol) trong nước (300 mL) tại 25°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, ngay lúc đó nó được cô *trong chân không*. Cặn có nước được rót vào trong nước (500 mL) và được rửa bằng *tert*-butyl metyl ete (2 x 500 mL). Sau đó, lớp nước được điều chỉnh đến pH 4 bằng cách bổ sung 3 M axit hydrocloric và được chiết bằng etyl axetat (2 x 500 mL); các lớp etyl axetat kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để cung cấp **P1** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 122 g, 0,566 mol, 77%. LCMS *m/z* 216,1 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,10 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Các ví dụ điều chế P2 và P3

*Axit (2R)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P2**) và axit (2S)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P3**)*



P1 P2 P3

Sự phân tách **P1** (5,00 g, 23,2 mmol) thành các đồng phân đối ảnh thành phần của nó được thực hiện qua sắc ký lỏng siêu tới hạn (Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG, 30 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 95:5 cacbon dioxit / metanol; Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar). Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất, dầu mà được hóa rắn khi đứng, được ký hiệu là **P2**, và đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là **P3**.

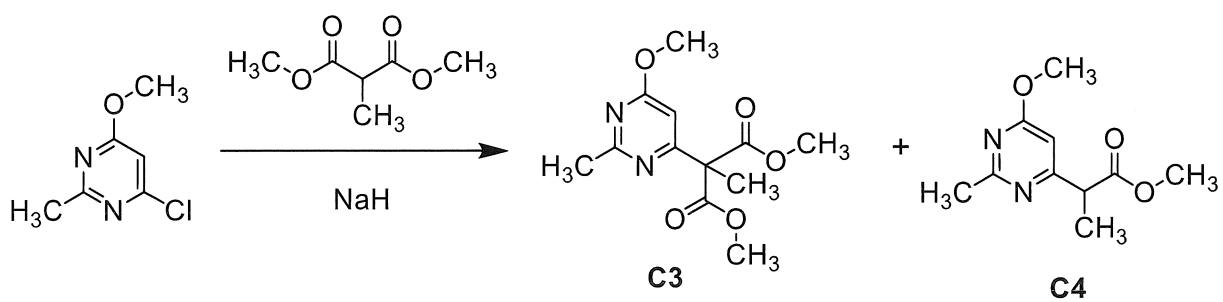
Hóa học lập thể tuyệt đối được chỉ qua sự xác định cấu trúc tinh thể tia X của **15**, mà được tổng hợp sử dụng lô này của **P2** (xem dưới đây, *Ví dụ 15, Bước thay thế 3).*

P2 – Hiệu suất: 2,4 g, 11,1 mmol, 48%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,13 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Thời gian lưu: 3,98 phút (Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol; Gradien: 5% B trong 1,00 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar).

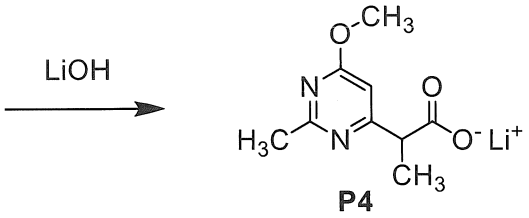
P3 – Hiệu suất: 2,4 g, 11,1 mmol, 48%. Thời gian lưu: 4,22 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **P2**).

Ví dụ điều chế P4

*Lithi 2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)propanoat (**P4**)*



C3 C4



P4

*Bước 1. Tổng hợp dimetyl (6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C3**) và metyl 2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)propanoat (**C4**).*

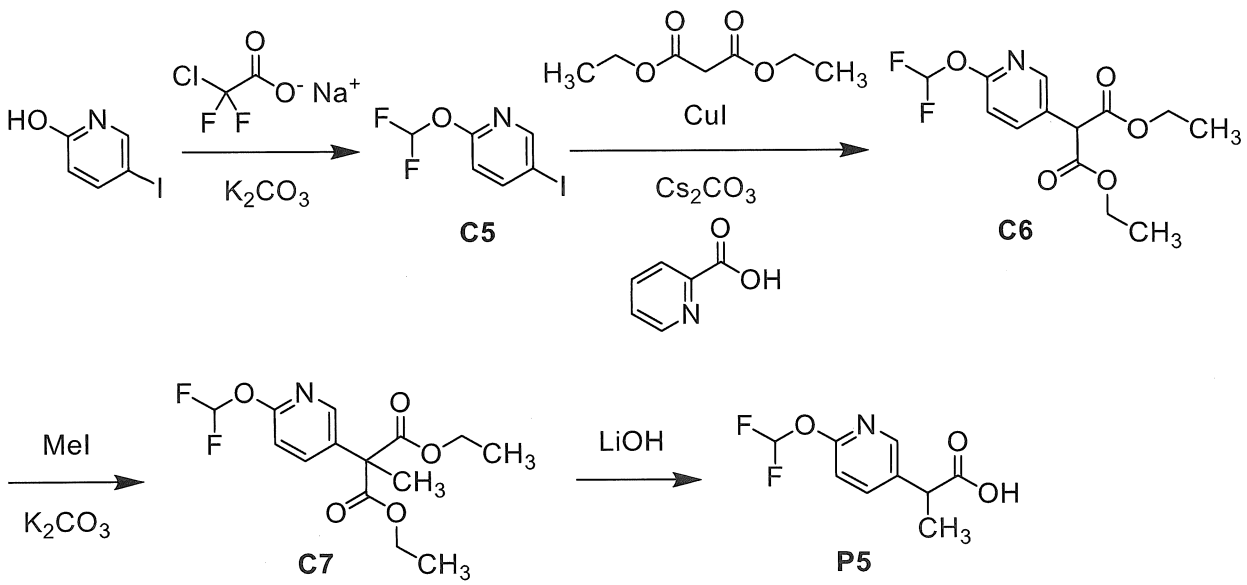
Natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 1,14 g, 28,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch của dimetyl metylpropanedioat (5,53 g, 37,8 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (25 mL). Sau 30 phút, 4-clo-6-metoxy-2-metylpyrimidin (3,00 g, 18,9 mmol) được bổ sung, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 100°C trong 16 giờ. Sau đó nó được pha loãng với nước (150 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL); các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, được cô *trong chân không*, và được tinh chế qua sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% etyl axetat trong ete dầu mỏ), thu được sản phẩm (2,60 g) ở dạng dầu màu vàng. Dựa trên phân tích NMR và LCMS, sản phẩm này được cho rằng là hỗn hợp không tinh khiết gồm **C3** và **C4**, mà được đưa trực tiếp vào bước sau. LCMS *m/z* 211,1 và 269,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4), các đỉnh đặc trưng: δ 6,68 (s), 6,60 (s), 3,96 (s), 3,94 (s), 3,81 (q, J = 7,2 Hz), 3,75 (s), 3,68 (s), 2,54 (s), 2,52 (s), 1,79 (s), 1,47 (d, J = 7,3 Hz).

*Bước 2. Tổng hợp lithi 2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)propanoat (**P4**).*

Dung dịch của **C3** và **C4** (từ bước trước; 2,60 g, ≤18,9 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (1,22 g, 29,1 mmol) trong hỗn hợp của tetrahydrofuran (45 mL) và nước (15 mL) được khuấy tại 45°C trong 3 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được cô *trong chân không*, cặn được cho qua quá trình đông khô, cung cấp **P4** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 2,3 g, 11 mmol, 58% qua 2 bước. LCMS *m/z* 197,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,66 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P5

*Axit 2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]propanoic (**P5**)*



*Bước 1. Tổng hợp 2-(diflometoxy)-5-iodopyridin (**C5**).*

Natri clo(diflo)axetat (4,62 g, 30,3 mmol) và kali cacbonat (5,58 g, 40,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch ở 25°C của 5-iodopyridin-2-ol (4,46 g, 20,2 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (100 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 50°C trong 16 giờ. Sau đó nó được pha loãng với nước (500 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 8% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **C5** ở dạng dầu. Hiệu suất: 2,10 g, 7,75 mmol, 38%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,39 (br d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (t, J_{HF} = 72,6 Hz, 1H), 6,74 (br d, J = 8,6 Hz, 1H).

*Bước 2. Tổng hợp dietyl [6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]propanedioat (**C6**).*

Hỗn hợp của **C5** (1,9 g, 7,0 mmol), dietyl propanedioat (1,68 g, 10,5 mmol), đồng(I) iodua (133 mg, 0,698 mmol), axit pyridin-2-carboxylic (172 mg, 1,40 mmol), và xesi cacbonat (7,42 g, 22,8 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) được khuấy tại 80°C trong 16 giờ, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (100 mL) và được rửa với dung dịch amoni clorua có nước (100 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Tinh chế sử dụng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 15% etyl axetat trong ete dầu mỏ) thu được **C6** ở dạng dầu không màu (2,4 g). Bằng phân tích ^{1}H NMR,

nguyên liệu này chứa dietyl propanedioat dư; một phần của mẫu này được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo. LCMS *m/z* 304,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*), chỉ các đỉnh sản phẩm: δ 8,14 (br s, 1H), 7,90 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J_{HF} = 72,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 4H, được giả định; bị che khuất một phần bởi dietyl propanedioat dư), 1,31 – 1,24 (m, 6H, được giả định; bị che khuất một phần bởi dietyl propanedioat dư).

*Bước 3. Tổng hợp dietyl [6-(diflometoxy)pyridin-3-yl](metyl)propanedioat (**C7**).*

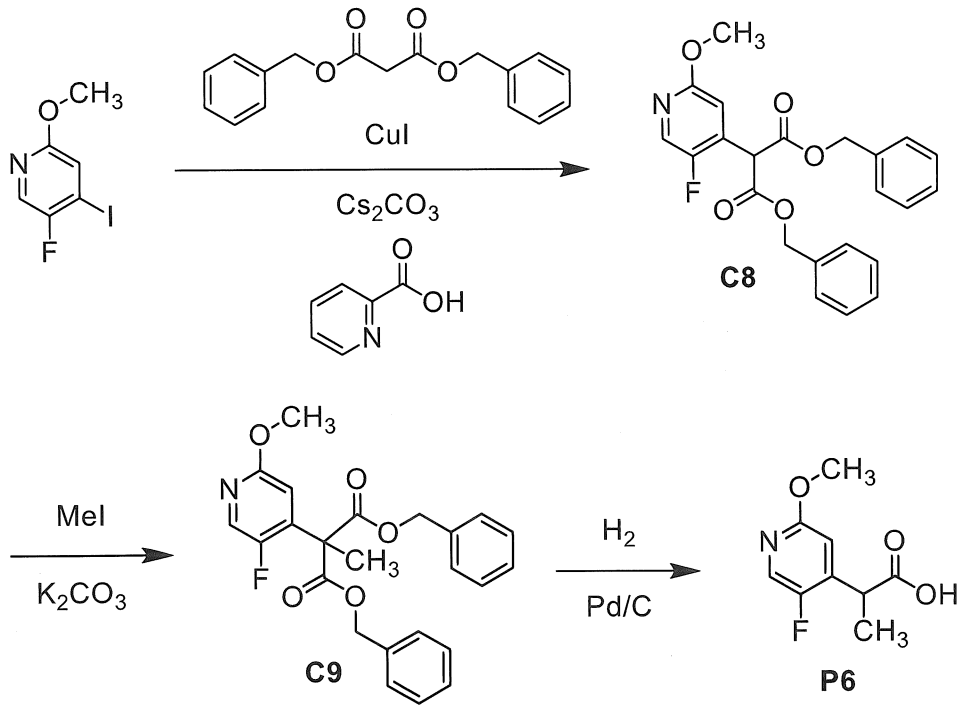
Dung dịch của **C6** (từ bước trước; 750 mg, ≤2,2 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (15 mL) được bổ sung kali cacbonat (1,03 g, 7,45 mmol). Iodometan (527 mg, 3,71 mmol) được bổ sung theo giọt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 4 giờ. Sau đó nó được kết hợp với phản ứng tương tự được thực hiện sử dụng **C6** (250 mg, ≤0,73 mmol), được rót vào trong nước (200 mL), và được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, và được cô *trong chân không*; sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 15% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **C7** ở dạng dầu. Hiệu suất kết hợp: 738 mg, 2,33 mmol, 80% qua 2 bước. LCMS *m/z* 318,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,20 (br s, 1H), 7,81 (br d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J_{HF} = 72,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,30 – 4,18 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

*Bước 4. Tổng hợp axit 2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]propanoic (**P5**).*

Dung dịch ở 25°C của **C7** (738 mg, 2,33 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được bổ sung dung dịch của lithi hydroxit (279 mg, 11,6 mmol) trong nước (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 16 giờ, ngay lúc đó nó được pha loãng với nước (100 mL) và được rửa với diclometan (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ này được loại bỏ. Sau khi lớp nước đã được điều chỉnh đến pH 5 bằng cách bổ sung 5 M axit hydrocloric, nó được chiết bằng diclometan (3 x 50 mL); các lớp hữu cơ kết hợp được cô *trong chân không* để thu được **P5** ở dạng chất rắn. Hiệu suất: 337 mg, 1,55 mmol, 67%. LCMS *m/z* 218,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J_{HF} = 73,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P6

*Axit 2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P6**)*



*Bước 1. Tổng hợp dibenzyl (5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanedioat (**C8**).*

Phản ứng này được thực hiện trong ba mẻ song song. Dung dịch ở 25°C của dibenzyl propanedioat (607 g, 2,13 mol) trong tetrahydrofuran (1,5 L) được bổ sung axit pyridin-2-carboxylic (35,0 g, 284 mmol), sau đó là đồng(I) iodua (27,1 g, 142 mmol), và sau đó là xesi cacbonat được nghiền mới (1,39 kg, 4,27 mol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được gia nhiệt đến 70°C, nó được xử lý theo giọt với dung dịch của 5-flo-4-iodo-2-metoxypyridin (360 g, 1,42 mol) trong tetrahydrofuran (800 mL), ngay lúc đó tiếp tục khuấy trong 16 giờ tại 70°C.

Ba hỗn hợp phản ứng được kết hợp tại điểm này, được làm mát đến 25°C, và được lọc qua đất tảo cát. Tấm lọc được rửa bằng etyl axetat (3 x 500 mL), và các chất lọc kết hợp được cô *trong chân không*, trong khi giữ nhiệt độ bên trong dưới 40°C. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (2 L), được rửa tuần tự bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa (500 mL) và dung dịch natri clorua nước bão hòa (500 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm tại 40°C. Sắc ký trên silica gel (Gradien: 1% đến 8% etyl axetat trong ete dầu mỏ) thu được **C8** (1,87 kg) ở dạng dầu màu vàng. Bằng phân tích ^{1}H NMR, nguyên liệu này nhiễm tạp dibenzyl propanedioat; một phần của nó được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS *m/z* 410,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*), chỉ các đỉnh sản

phẩm: δ 8,01 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 10H, được giả định; bị che khuất một phần bởi dibenzyl propanedioat dư), 6,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,20 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 11,9 Hz, 4H), 5,00 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp dibenzyl (5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C9**).*

Phản ứng này được thực hiện ở hai mẻ song song. Dung dịch của **C8** (từ bước trước; 575 g, ≤1,31 mol) trong axetonitril (1,5 L) được khuấy trong bể nước đá trong 20 phút, ngay lúc đó kali cacbonat (582 g, 4,21 mol) được bổ sung. Tiếp tục khuấy trong thêm 10 phút. Iodometan (302 g, 2,13 mol) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại 0°C, và phản ứng được cho tiến hành tới khi phân tích phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn thành **C9**. Sau khi hai hỗn hợp phản ứng đã được kết hợp, chúng được lọc qua đất tảo cát, và bánh lọc được rửa bằng axetonitril (2 x 1 L). Các chất lọc kết hợp được cô tại 40°C và cặn được tách phần giữa etyl axetat (2 L) và nước (500 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 1 L), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa (1 L), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm tại 40°C. Sản phẩm thô thu được được hòa tan trong ete dầu mỏ (1,5 L) và được khuấy tại 0°C trong 2 giờ; chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Chất lọc được cô *trong chân không*, và cặn được hấp thụ trong ete dầu mỏ (500 mL), sau đó được làm lạnh đến 0°C để cung cấp chất rắn bổ sung, mà được phân tách bằng cách lọc. Hai chất rắn được kết hợp, được tạo huyền phù trong ete dầu mỏ (800 mL), và được khuấy tại 20°C trong 16 giờ. Sau đó thu gom qua việc lọc để thu được **C9** ở dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 670 g, 1,58 mol, 60% qua 2 bước. LCMS *m/z* 423,8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 10H), 6,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 4H), 3,87 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

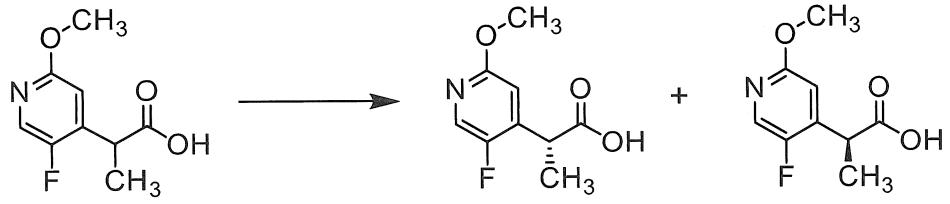
*Bước 3. Tổng hợp axit 2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P6**).*

Phản ứng này được tiến hành trong bốn mẻ song song. Dung dịch ở 25°C của **C9** (200 g, 472 mmol) trong etyl axetat (1 L) được bổ sung 10% paladi trên cacbon (ướt; 40 g). Hỗn hợp được khử khí dưới điều kiện chân không và sau đó được làm sạch với nitơ; chu kỳ bay hơi-làm sạch này được thực hiện tổng cộng ba lần. Hỗn hợp này lại được khử khí trong chân không và sau đó được làm sạch bằng hydro; chu kỳ bay hơi-làm sạch này cũng được thực hiện tổng cộng ba lần. Hỗn hợp này được hydro hóa (30 psi) tại 50°C trong 16 giờ. Bốn hỗn hợp phản ứng được kết hợp và được lọc qua tấm đất tảo cát, và chất lọc

được cô *trong chân không* tại 45°C. Sắc ký trên silica gel (Gradien: 10% đến 20% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **P6** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất kết hợp: 270 g, 1,36 mmol, 72%. LCMS *m/z* 199,7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Các ví dụ điều chế P7 và P8

*Axit (2R)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P7**) và axit (2S)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P8**)*



P6 **P7** **P8**

Sự phân tách **P6** (700 g, 3,51 mol) thành các đồng phân đối ảnh thành phần của nó được thực hiện bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 50 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 9:1 cacbon dioxit / 2-propanol; Tốc độ dòng: 250 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar). Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **P7**, và đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là **P8**; cả hai được phân tách ở dạng các chất rắn.

P7 - Hiệu suất: 260 g, 1,30 mol, 37%. Thời gian lưu: 3,17 phút (Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: 2-propanol; Gradien: 5% B trong 1,00 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar).

P8 - Hiệu suất: 400 g, 2,01 mol, 57%. Thời gian lưu: 3,36 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **P7**).

Các hóa học tỉ lượng tuyệt đối được chỉ ra đối với **P7** và **P8** được gán cho dựa trên sự so sánh với mẫu của **P7** được tổng hợp trong *Ví dụ điều chế thay thế (#1) của **P7***; cấu hình của nguyên liệu đó được thiết lập qua nghiên cứu tinh thể học tia X của hợp chất được dẫn xuất **14** (xem dưới đây).

Thời gian lưu đối với **P7** từ *Ví dụ điều chế P7 và P8*: 2,86 phút.

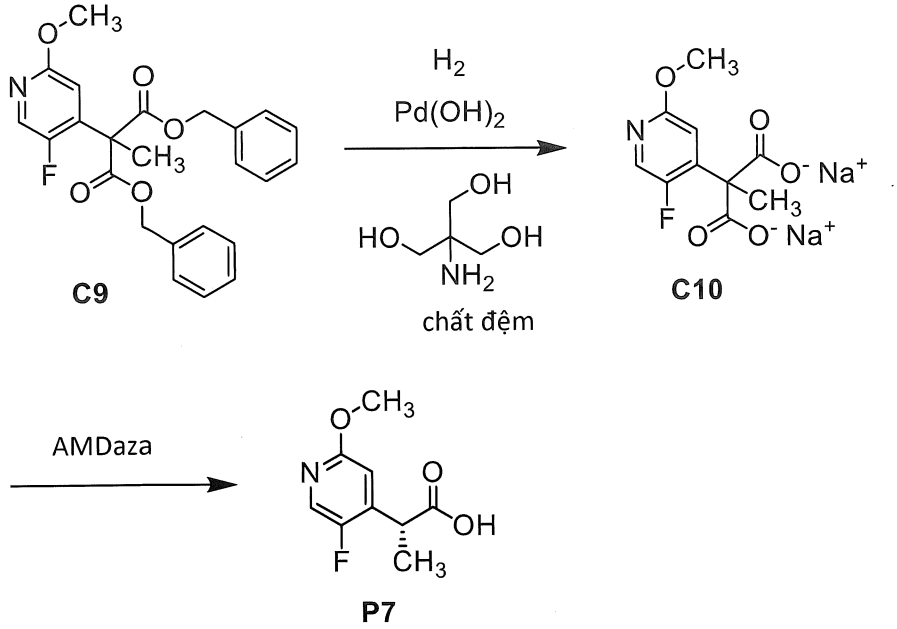
Thời gian lưu đối với **P7** từ *Ví dụ điều chế thay thế (#1) của **P7***: 2,86 phút.

Các thời gian lưu đối với hỗn hợp triệt quang của **P7** và **P8**: 2,87 và 3,16 phút.

Ba phân tích này được thực hiện sử dụng cùng một phương pháp phân tích: [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol; Gradien: 5% B trong 1 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 7 phút; Tốc độ dòng: 3 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar].

Ví dụ điều chế thay thế (#1) của P7

*Axit (2R)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoi (**P7**)*



*Bước 1. Tổng hợp dinatri (5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C10**).*

Dung dịch đệm 1,0 M, pH 8,0 được điều chế theo cách sau đây: dung dịch của 2-amino-2-(hydroxymetyl)propane-1,3-diol (Tris; 121 g, 1,00 mol) trong nước (900 mL) được điều chỉnh đến pH 8,0 bằng cách bổ sung axit hydrocloric (37,5% khối lượng, khoảng 40 mL), và sau đó đưa đến thể tích là 1 L bằng cách bổ sung nước.

Bình phản ứng hydro hóa được nạp paladi hydroxit trên cacbon (10%; 5,00 g). Bình này được bổ sung dung dịch của **C9** (50,0 g, 118 mmol) trong toluen (50 mL, 1 thể tích); toluen bổ sung (50 mL) được sử dụng để rửa bình, và chất này cũng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp của dung dịch natri hydroxit nước (2,0 M, 118 mL, 236 mmol), dung dịch đệm pH 8,0 được mô tả ở trên (1,0 M; 250 mL, 250 mmol), và nước (132 mL)

được bổ sung, và hỗn hợp thu được được làm sạch bằng nitơ (3,5 bar) sau đó là hydro (3,5 bar); quy trình làm sạch này được thực hiện tổng cộng ba lần. Sau khi hỗn hợp đã được đưa đến 20°C, khuấy tại 100 vòng/phút, nó được tạo áp bằng hydro đến 3,45 bar, ngay lúc đó tốc độ khuấy được tăng đến 750 vòng/phút. Sau khi quá trình hydro hóa được thực hiện trong 4 giờ tại 20°C, tốc độ khuấy được giảm xuống 250 vòng/phút và phản ứng được làm sạch ba lần bằng nitơ (3,5 bar). Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, bình phản ứng được rửa bằng nước (100 mL), sau đó nước được sử dụng để rửa bánh lọc. Pha nước của các chất lọc kết hợp (590 mL, pH 8,2), chứa **C10**, được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo. LCMS *m/z* 244,2 $[M+H]^+$.

*Bước 2. Tổng hợp axit (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P7**).*

Bình được bọc ngoài 2 L (được đặt đến nhiệt độ vỏ bọc 20°C) với thanh khuấy ở trên đầu được nạp **C10** (dung dịch nước từ bước trước; ≤118 mmol), và tốc độ khuấy được đặt ở 200 vòng/phút. Dung dịch của bột dịch chiết không chứa tế bào được đông khô AMDase của *Bordetella bronchiseptica* (1,75 gm) [Aryl malonat decarboxylaza (AMDase) này từ *Bordetella bronchiseptica* là enzym kiểu dại được mô tả trong tài liệu với số đăng ký Q05115, mà được biểu hiện theo cách tái tổ hợp trong *E. coli* và được nạp ở dạng dịch chiết không chứa tế bào được đông khô. Tài liệu tham khảo: S. K. Gaßmeyer et al., *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 916 – 921; K. Okrasa et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7691 –7694] trong nước (17,5 mL) sau đó được nạp vào bình phản ứng, cùng với việc rửa bằng nước bình enzym này (5 mL). Sau 15 giờ, tốc độ khuấy được giảm xuống 100 vòng/phút, và độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng cách bổ sung tuần tự axit hydrocloric (4,0 M, các phần 5 mL, 38 mL). Tại thời điểm này, hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ để cho phép khí bốc ra rút xuống, ngay lúc đó nó được axit hóa đến độ pH là ≤2,0 qua việc bổ sung thêm axit hydrocloric (4,0 M, tổng cộng là 85 mL). *tert*-Butyl metyl ete (300 mL) được bổ sung và tiếp tục khuấy tại 200 vòng/phút trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp này được lọc qua đất tảo cát (25 g), sử dụng phễu Büchner và giấy lọc; bình phản ứng được rửa bằng *tert*-butyl metyl ete (100 mL), mà sau đó được sử dụng để rửa bánh lọc. Lớp nước của các chất lọc được kết hợp được chiết theo cùng cách với *tert*-butyl metyl ete (300 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat (50 g) và được lọc; bánh lọc được rửa bằng *tert*-butyl metyl ete (25 mL). Các chất lọc kết hợp được cô *trong chân không* tại 30°C để cung cấp dầu, mà được hóa rắn dưới điều kiện làm khô trong chân không qua đêm để thu được **P7** là chất rắn màu trắng nhờ. Hiệu suất: 18,88 g, 94,8 mmol, 80% qua 2

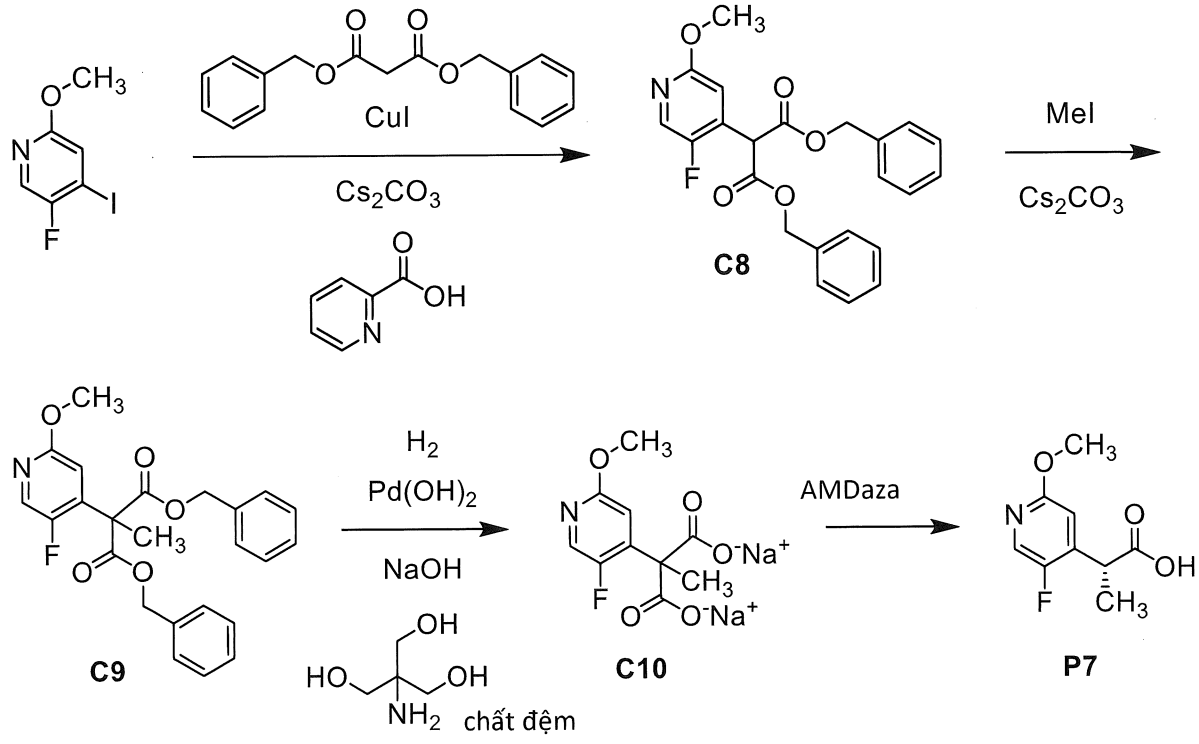
bước. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 11,4 – 10,3 (br s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Sự kết hợp của **P7** từ bước trước (18,6 g, 93,4 mmol) và **P7** (24,9 g, 125 mmol) từ phản ứng tương tự của **C10** với AMDase thu được chất rắn màu hồng nhạt, với độ dư đồng phân đối ảnh là 98,5%. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). Thời gian lưu: 2,86 phút [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol; Gradien: 5% B trong 1 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 7 phút; Tốc độ dòng: 3 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar].

Hóa học lập thể tuyệt đối được chỉ định của **P7** được ấn định dựa trên cơ sở sự chuyển hóa của lô **P7** này thành Ví dụ 14; hóa học lập thể tuyệt đối của **14** được thiết lập qua phân tích tia X đơn tinh thể (xem dưới đây).

Ví dụ điều chế thay thế (#2) của P7

*Axit (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoi (**P7**)*



*Bước 1. Tổng hợp dibenzyl (5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanedioat (**C8**).*

Hỗn hợp của axit pyridin-2-carboxylic (24,6 g, 0,200 mol), đồng(I) iodua (19,1 g, 0,100 mol), và xesi cacbonat (977 g, 3,00 mol) trong tetrahydrofuran (1,26 L; 5 thể tích), được gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong là 60°C đến 70°C, ngay lúc đó dung dịch của 5-flo-4-iodo-2-metoxypyridin (253 g, 1,00 mol) và dibenzyl propanedioat (426 g, 1,50 mol) trong tetrahydrofuran (250 mL, 1 thể tích) được bổ sung. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được gia nhiệt ở 60°C đến 70°C trong khoảng 3 đến 6 giờ, nó được phép làm nguội xuống 15°C đến 30°C và được lọc qua đất tảo cát (250 g). Bánh lọc được rửa bằng tetrahydrofuran (500 mL, 2 thể tích) và các chất lọc kết hợp, chứa **C8**, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. ^{1}H NMR đại diện (500 MHz, cloroform-*d*) δ 8,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 10H, được giả định; bị che khuất một phần bởi dibenzyl propanedioat dư), 6,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,20 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 14,9 Hz, 4H), 4,99 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp dibenzyl (5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C9**).*

Iodometan (284 g, 2,00 mol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp từ 10°C đến 20°C của xesi cacbonat (977 g, 3,00 mol) và dung dịch của **C8** (từ bước trước, dung dịch trong tetrahydrofuran; ≤1,00 mol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 10°C đến 20°C trong khoảng 10 đến 12 giờ, nó được lọc qua đất tảo cát (250 g). Bánh lọc được rửa bằng tetrahydrofuran (500 mL, 1,2 thể tích), và các chất lọc kết hợp được cô đến từ 1 đến 2 thể tích. Hỗn hợp thu được được pha loãng với propan-2-yl axetat (1,25 L, 3,1 thể tích), được rửa lần lượt với nước (750 mL, 1,8 thể tích), dung dịch amoni clorua nước (20%; 750 mL), và dung dịch natri clorua nước (20%; 750 mL), và được cô *trong chân không*. Dung môi còn lại được trao đổi với heptan, và cho phép tiến đến sự kết tủa từ heptan (2 đến 3 thể tích) tại 15°C đến 25°C. Chất rắn tạo thành được thu gom qua việc lọc và được tán nhỏ với hỗn hợp của heptan (450 mL) và propan-2-yl axetat (50 mL) để thu được **C9** ở dạng chất rắn. Ba mẻ hóa học ở các bước 1 và 2 được thực hiện, và các lô cuối cùng của **C9** được kết hợp. Hiệu suất: 675 g, 1,59 mol, khoảng 53% qua 2 bước. ^{1}H NMR đại diện (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 10H), 6,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 4H), 3,81 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

*Bước 3. Tổng hợp dinatri (5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C10**).*

Dung dịch đệm [pH 8,0; 2-amino-2-(hydroxymetyl)propane-1,3-diol (Tris; 121 g, 1,00 mol), và axit hydrocloric đặc (46 mL, 0,23 thể tích) trong nước (1 L, 5 thể tích)], và paladi

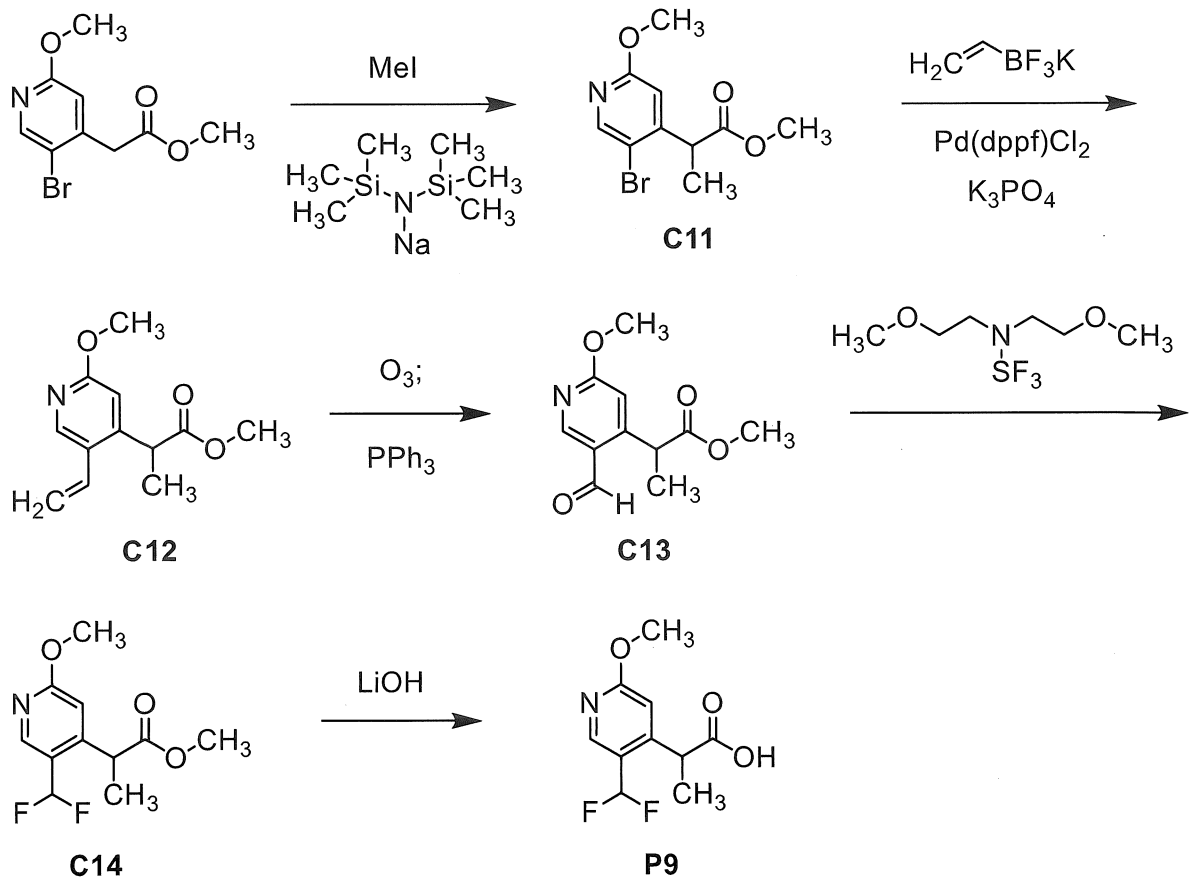
hydroxit trên cacbon (10%, 20 g) được bổ sung vào hỗn hợp từ 15°C đến 25°C của **C9** (200 g, 0,472 mol) trong toluen (400 mL, 2 thể tích). Dung dịch của natri hydroxit (38,8 g, 0,970 mol) trong nước (1 L, 5 thể tích), được bổ sung, ngay lúc đó hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 đến 20 phút. Sau khi bình phản ứng đã được rửa sạch bằng nitơ, sau đó rửa sạch bằng hydro, hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 15°C đến 30°C dưới túi hydro (khoảng 10 L), tới khi phân tích HPLC chỉ ra có mặt ≤0,5% **C9** (khoảng 22 giờ) (Thời gian lưu: 11,44 phút. Các điều kiện HPLC. Cột: Agilent Technologies ZORBAX Eclipse Plus C18, 4,6 x 100 mm, 3,5 µm; Pha động A: 0,1% axit phosphoric trong nước; Pha động B: axetonitril; Gradien: 5% B trong 3 phút, sau đó 5% đến 100% B qua 9 phút, sau đó 100% B trong 3 phút; Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút). Hỗn hợp phản ứng được lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước (2,6 thể tích); lớp nước của chất lọc, chứa **C10**, được đưa trực tiếp đến bước sau.

*Bước 4. Tổng hợp axit (2R)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P7**).*

Hỗn hợp của AMDase (7 g) trong nước (70 mL, 0,35 thể tích) và **C10** (từ bước trước, ở dạng dung dịch trong nước, ≤0,472 mol) được khuấy tại 15°C đến 30 °C tới khi phân tích HPLC chỉ ra rằng có mặt ≤0,5% **C10** (khoảng 16 giờ) [Thời gian lưu: 5,80 phút. Các điều kiện HPLC giống với các điều kiện được mô tả trong Bước 3, *Tổng hợp dinatri (5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C10**)*]. Axit hydrocloric (4,0 M) sau đó được bổ sung từ từ tới khi độ pH của hỗn hợp phản ứng đạt đến 6,0, ngay lúc đó tiếp tục khuấy trong 1,5 giờ. Độ pH sau đó được điều chỉnh đến ≤2,0 (nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,0) bằng cách bổ sung thêm axit hydrocloric (4,0 M). Sau khi bổ sung *tert*-butyl metyl ete (1,2 L, 6 thể tích), hỗn hợp được lọc qua đất tảo cát (100 g), và pha nước của chất lọc được chiết bằng *tert*-butyl metyl ete (800 mL, 4 thể tích). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước (15%; 600 mL, 3 thể tích), và được cô thành từ 2 đến 2,5 thể tích tại nhiệt độ là ≤45°C và áp suất là ≤ −0,08 MPa. *n*-Heptan (600 mL, 3 thể tích) được bổ sung, và hỗn hợp này được cô thành từ 3 đến 5 thể tích tại nhiệt độ là ≤45°C và áp suất là ≤ −0,08 MPa; sự pha loãng/cô đặc heptan được thực hiện tổng cộng 3 lần. Sau khi hỗn hợp tạo thành đã được khuấy tại 0°C đến 10°C trong khoảng 1 đến 2 giờ, chất kết tủa được thu gom qua việc lọc, cung cấp **P7** là chất rắn màu trắng nhờ với độ dư đồng phân đối ảnh là 99,8%. Hiệu suất: 80,0 g, 0,402 mol, 85% qua 2 bước. ^{1}H NMR đại diện (500 MHz, cloroform-*d*) δ 11,68 (v br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 6,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P9

*Axit 2-[5-(diflometyl)-2-metoxypyridin-4-yl]propanoic (**P9**)*



*Bước 1. Tổng hợp metyl 2-(5-bromo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoat (**C11**).*

Dung dịch của natri bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (2 M; 1 mL, 2 mmol) được bổ sung theo giọt vào dung dịch −78°C của metyl (5-bromo-2-metoxypyridin-4-yl)axetat (415 mg, 1,60 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại −78°C trong 1 giờ, dung dịch của iodometan (0,5 mL, 8 mmol) được bổ sung theo giọt. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến −30°C và được phép khuấy tại nhiệt độ đó trong 3 giờ, ngay lúc đó nó được pha loãng với dung dịch amoni clorua nước và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không* trong khi giữ nhiệt độ dưới 45°C. Tinh chế qua sắc ký silica gel (Chất rửa giải: 1:3 etyl axetat / ete dầu mỏ) cung cấp **C11** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 376 mg, 1,37 mmol, 86%. LCMS *m/z* 276,0 (kiểu đồng vị brom được quan

sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,23 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp metyl 2-(5-ethenyl-2-metoxypyridin-4-yl)propanoat (**C12**).*

Hỗn hợp của **C11** (376 mg, 1,37 mmol), kali vinyltrifloborat (460 mg, 3,43 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II) (201 mg, 0,275 mmol), và kali phosphat (872 mg, 4,11 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (20 mL) được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được lọc; chất lọc được rót vào trong nước và được chiết bằng etyl axetat (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, được cô *trong chân không*, và được tinh chế qua sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 30% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để thu được **C12** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 188 mg, 0,850 mmol, 62%. LCMS *m/z* 222,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,21 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 17,3, 10,9 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,56 (br d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,32 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

*Bước 3. Tổng hợp metyl 2-(5-formyl-2-metoxypyridin-4-yl)propanoat (**C13**).*

Dung dịch của **C12** (195 mg, 0,881 mmol) trong diclometan (10 mL) được làm lạnh đến −78°C, và sau đó được xử lý với luồng oxy được làm giàu bằng ozon tới khi màu xanh dương vẫn còn. Sau 5 phút, luồng nitơ khô được làm sủi bọt qua hỗn hợp phản ứng tới khi màu xanh dương đã biến mất, ngay lúc đó triphenylphosphin (439 mg, 1,67 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 2 giờ, tại thời điểm đó, nó được kết hợp với phản ứng tương tự được thực hiện sử dụng **C12** (63 mg, 0,28 mmol) và được cô *trong chân không*. Cặn này được tinh chế sử dụng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 30% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để cung cấp **C13** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất kết hợp: 124 mg, 0,555 mmol, 48%. LCMS *m/z* 224,0 $[M+H]^+$.

*Bước 4. Tổng hợp metyl 2-[5-(diflometyl)-2-metoxypyridin-4-yl]propanoat (**C14**).*

Dung dịch của **C13** (124 mg, 0,555 mmol) trong diclometan (5 mL) được bổ sung [bis(2-metoxyetyl)amino]sulfur triflorua (614 mg, 2,78 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 25°C trong 16 giờ, nó được rót vào trong dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và được chiết bằng diclometan (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 20% etyl axetat trong ete dầu mỏ)

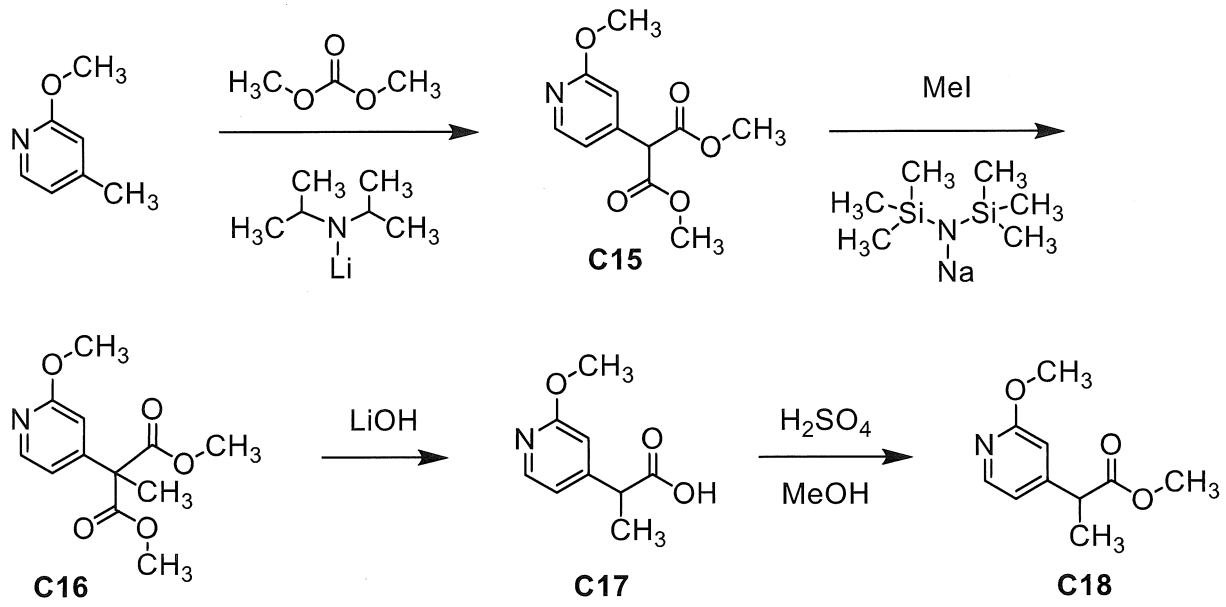
cung cấp **C14** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 110 mg, 0,449 mmol, 81%. LCMS *m/z* 246,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,28 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (t, J_{HF} = 54,5 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

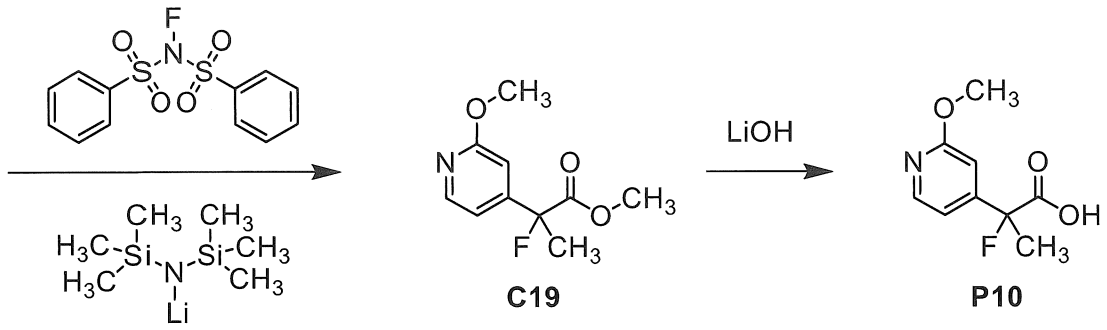
*Bước 5. Tổng hợp axit 2-[5-(diflometyl)-2-metoxypyridin-4-yl]propanoic (**P9**).*

Dung dịch của **C14** (145 mg, 0,591 mmol) trong metanol (10 mL) được bổ sung dung dịch của lithi hydroxit (43 mg, 1,8 mmol) trong nước (4 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 20°C trong 4 giờ, ngay lúc đó nó được cô *trong chân không* và được rửa với *tert*-butyl metyl ete (2 x 5 mL). Lớp nước được điều chỉnh đến pH 5 bằng cách bổ sung 2 M axit hydrocloric và sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 10 mL). Các lớp etyl axetat kết hợp được rửa bằng nước (3 x 10 mL) và với dung dịch natri clorua nước bão hòa (20 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để cung cấp **P9** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 132 mg, 0,571 mmol, 97%. LCMS *m/z* 232,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 6,96 (t, J_{HF} = 54,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P10

*Axit 2-flo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P10**)*





*Bước 1. Tổng hợp dimetyl (2-metoxypyridin-4-yl)propanedioat (**C15**).*

Dung dịch −10°C của 2-metoxy-4-metylpyridin (5,00 g, 40,6 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) được bổ sung lithi diisopropylamit (dung dịch 2 M trong tetrahydrofuran; 81,2 mL, 162 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại −10°C trong 1,5 giờ, dimetyl cacbonat (14,6 g, 162 mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy tại −10°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm đến 25°C và được phép khuấy trong 16 giờ, ngay lúc đó nó được dừng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua nước. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Tinh chế qua sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 20% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **C15** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 4,92 g, 20,6 mmol, 51%. LCMS *m/z* 240,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

Cũng thu được từ sự tinh chế sắc ký là sản phẩm của sự mono-axyl hóa, metyl (2-metoxypyridin-4-yl)axetat. Hiệu suất: 1,29 g, 7,12 mmol, 18%. LCMS *m/z* 182,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,11 (br d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,68 – 6,66 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).

*Bước 2. Tổng hợp dimetyl (2-metoxypyridin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C16**).*

Natri bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 2 M trong tetrahydrofuran; 14,0 mL, 28,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch −78°C của **C15** (4,47 g, 18,7 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại −78°C trong 1 giờ, iodometan (1,40 mL, 22,5 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm đến −40°C, được khuấy trong 2 giờ, được làm ấm đến 25°C, và được khuấy trong thêm 16 giờ, ngay lúc đó nó được dừng bằng dung dịch amoni clorua nước. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng etyl axetat (2 x 30 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat,

được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% etyl axetat trong ete dầu mỏ) thu được **C16** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 3,29 g, 13,0 mmol, 70%. LCMS *m/z* 254,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,88 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,74 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 1,83 (s, 3H).

*Bước 3. Tổng hợp axit 2-(2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**C17**).*

Dung dịch của **C16** (3,28 g, 13,0 mmol) và lithi hydroxit (1,24 g, 51,8 mmol) trong hỗn hợp của tetrahydrofuran (20 mL) và nước (10 mL) được khuấy tại 45°C trong 5 giờ. Phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **C17**: LCMS *m/z* 182,1 $[M+H]^+$, và hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không*, cung cấp **C17** ở dạng chất rắn màu trắng (2,40 g). Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp.

*Bước 4. Tổng hợp metyl 2-(2-metoxypyridin-4-yl)propanoat (**C18**).*

Hỗn hợp của **C17** (từ bước trước; 2,40 g, ≤13,0 mmol) và axit sulfuric (2,5 mL) trong metanol (25 mL) được khuấy tại 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được cô *trong chân không*, được rửa với dung dịch natri bicacbonat nước, và được chiết bằng etyl axetat (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được **C18** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 1,56 g, 7,99 mmol, 61% qua 2 bước. LCMS *m/z* 196,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,10 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (br s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

*Bước 5. Tổng hợp metyl 2-flo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)propanoat (**C19**).*

Dung dịch −78°C của **C18** (500 mg, 2,56 mmol) trong tetrahydrofuran (13 mL) được bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1 M trong tetrahydrofuran 3,33 mL, 3,33 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại −78°C trong 30 phút, dung dịch của *N*-(benzensulfonyl)-*N*-flobenzensulfonamit (969 mg, 3,07 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại −10°C trong 3 giờ, ngay lúc đó nó được dừng bằng dung dịch amoni clorua nước và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*; sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% etyl axetat trong ete dầu mỏ) thu được **C19** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 400 mg, 1,88 mmol, 73%. LCMS *m/z* 214,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,18 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,00 (dd,

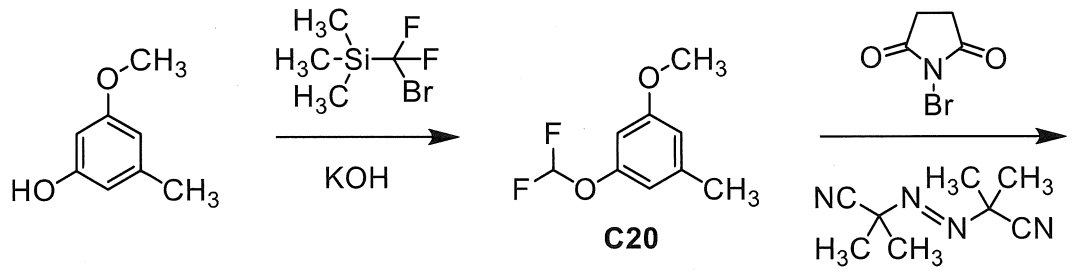
J = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (br d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,89 (d, J_{HF} = 22,3 Hz, 3H).

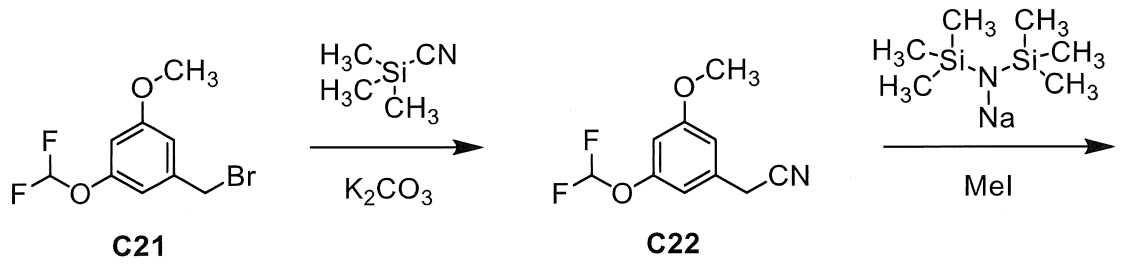
*Bước 6. Tổng hợp axit 2-flo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)propanoic (**P10**).*

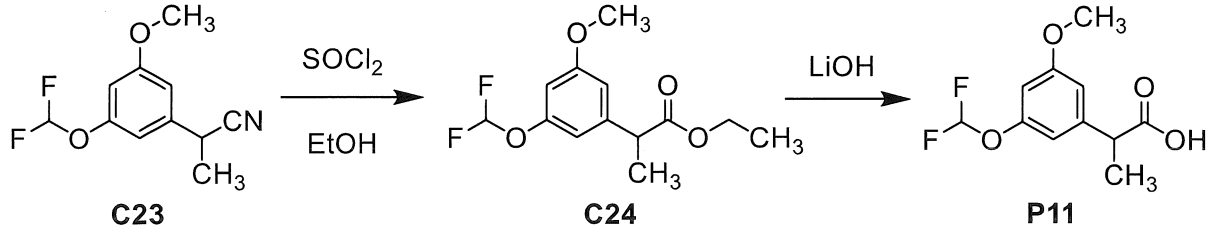
Dung dịch của **C19** (400 mg, 1,88 mmol) và lithi hydroxit (89,9 mg, 3,75 mmol) trong hỗn hợp của tetrahydrofuran (10 mL) và nước (2 mL) được khuấy tại 45°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô *trong chân không*, được pha loãng với nước (12 mL), và được điều chỉnh đến pH 6 bằng cách bổ sung 3 M axit hydrocloric. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng etyl axetat (2 x 20 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để cung cấp **P10** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 300 mg, 1,51 mmol, 80%. LCMS *m/z* 200,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 9,9 – 9,4 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,92 (d, J_{HF} = 22,2 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P11

*Axit 2-[3-(diflometoxy)-5-metoxyphenyl]propanoic (**P11**)*







*Bước 1. Tổng hợp 1-(diflometoxy)-3-metoxy-5-metylbenzen (**C20**).*

Dung dịch kali hydroxit nước (dung dịch 20%; 60,9 g, 217 mmol) và [bromo(diflo)metyl](trimetyl)silan (11,3 mL, 72,7 mmol) được bổ sung tuần tự vào dung dịch 0°C của 3-metoxy-5-metylphenol (5,00 g, 36,2 mmol) trong diclometan (50 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 0°C trong 4,5 giờ, nó được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, được cô *trong chân không*, và được tinh chế qua sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 5% etyl axetat trong ete dầu mỏ), thu được **C20** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 6,27 g, 33,3 mmol, 92%. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,76 (t, J_{HF} = 74,4 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,49 – 6,46 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp 1-(bromometyl)-3-(diflometoxy)-5-metoxybenzen (**C21**).*

Hỗn hợp của **C20** (3,00 g, 15,9 mmol), 2,2'-azobisisobutyronitril (262 mg, 1,60 mmol), và *N*-bromosucxinimit (2,84 g, 15,9 mmol) trong tetraclometan (90 mL) được khuấy tại 80°C trong 8 giờ. Cô đặc *trong chân không* cung cấp **C21** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 4,0 g, 15 mmol, 94%. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4), chỉ các đỉnh sản phẩm, các đỉnh đặc trưng: δ 6,84 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 – 6,60 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

*Bước 3. Tổng hợp [3-(diflometoxy)-5-metoxyphenyl]axetonitril (**C22**).*

Dung dịch của **C21** (4,0 g, 15 mmol) trong axetonitril (150 mL) được bổ sung tuần tự kali cacbonat (3,11 g, 22,5 mmol) và trimetylsilyl xyanua (2,2 g, 22 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy tại 80°C trong 16 giờ, tại thời gian đó phân tích LCMS chỉ ra sự có mặt của **C22**: LCMS *m/z* 214,1 $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được pha loãng với nước (50 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được cô *trong chân không*, và được tinh chế sử dụng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 30% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để thu được **C22** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 1,20 g, 5,63 mmol, 38%. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,84 (t, J_{HF} = 73,9 Hz, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,73 (br s, 1H), 6,68 – 6,66 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

*Bước 4. Tổng hợp 2-[3-(diflometoxy)-5-metoxyphenyl]propanenitril (**C23**).*

Sự chuyển hóa của **C22** (3,00 g, 14,1 mmol) thành **C23** được thực hiện sử dụng quy trình được mô tả cho sự tổng hợp **C16** từ **C15** trong *Ví dụ điều chế P10*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 5% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **C23** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 1,00 g, 4,40 mmol, 31%. LCMS *m/z* 228,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,85 (t, J_{HF} = 73,9 Hz, 1H), 6,84 – 6,82 (m, 1H), 6,77 – 6,74 (m, 1H), 6,69 – 6,66 (m, 1H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,60 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

*Bước 5. Tổng hợp etyl 2-[3-(diflometoxy)-5-metoxyphenyl]propanoat (**C24**).*

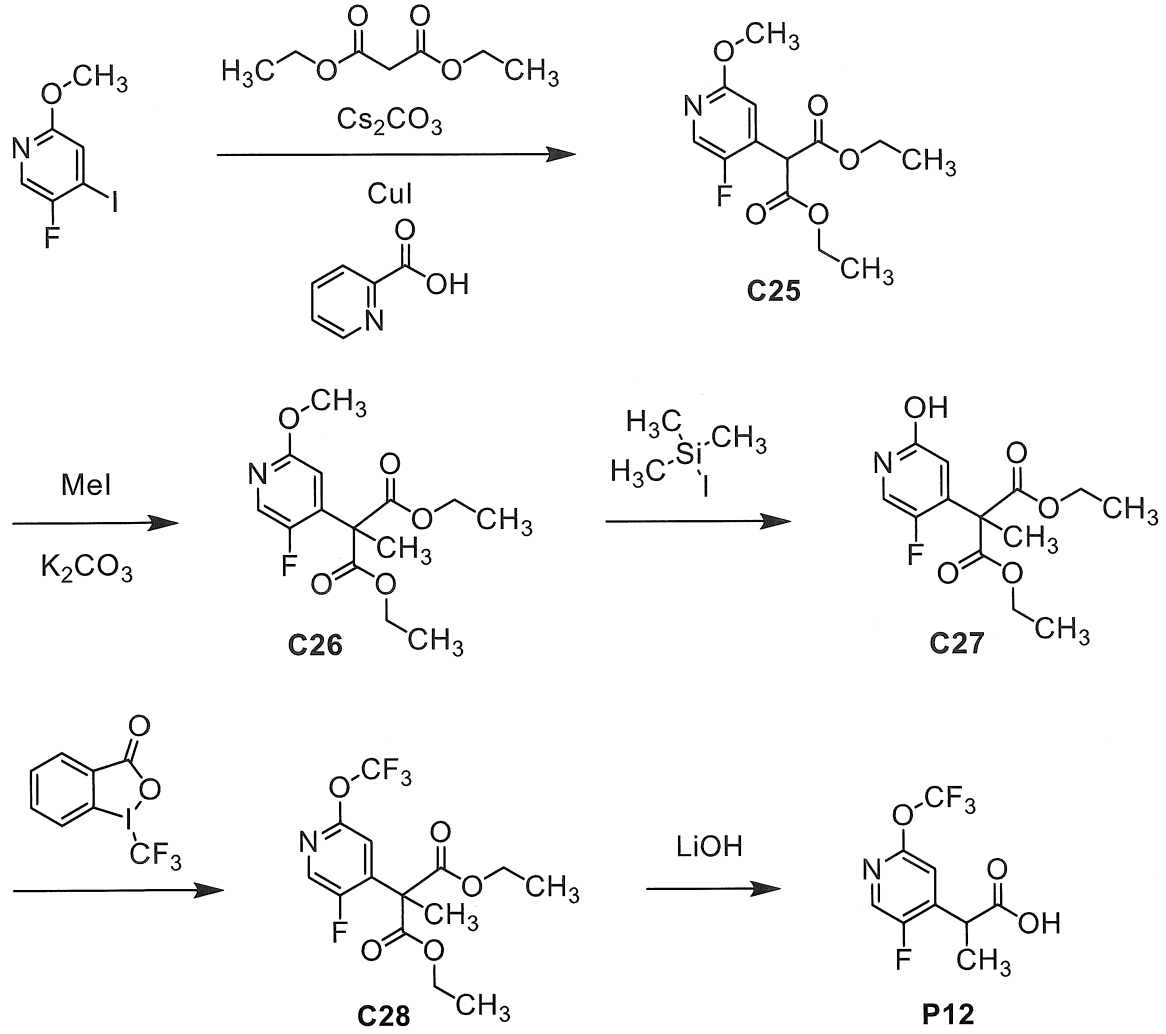
Thionyl clorua (5,3 mL, 73 mmol) được bổ sung theo giọt vào dung dịch 0°C của **C23** (900 mg, 3,96 mmol) trong etanol (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 85°C trong 16 giờ, ngay lúc đó nó được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 6% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **C24** (700 mg, 2,55 mmol, 64%) ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 700 mg, 2,55 mmol, 64%. LCMS *m/z* 275,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,80 (t, J_{HF} = 74,2 Hz, 1H), 6,74 – 6,71 (m, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,59 (dd, J = 2,2, 2,2 Hz, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

*Bước 6. Tổng hợp axit 2-[3-(diflometoxy)-5-metoxyphenyl]propanoic (**P11**).*

Dung dịch của **C24** (700 mg, 2,55 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) được bổ sung dung dịch của lithi hydroxit monohydrat (535 mg, 12,8 mmol) trong nước (10 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 25°C trong 16 giờ, nó được cô *trong chân không*, được pha loãng với nước (20 mL), và được rửa bằng diclometan (3 x 25 mL). Các lớp hữu cơ này được loại bỏ. Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH là khoảng 2 sử dụng 2 M axit hydrocloric; sau đó nó được chiết bằng diclometan (3 x 25 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa (10 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm, thu được **P11** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 628 mg, 2,55 mmol, định lượng. LCMS *m/z* 247,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,79 (t, J_{HF} = 74,2 Hz, 1H), 6,77 – 6,73 (m, 1H), 6,69 – 6,66 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 2,2, 2,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P12

*Axit 2-[5-flo-2-(triflometoxy)pyridin-4-yl]propanoic (**P12**)*



*Bước 1. Tổng hợp dietyl (5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanedioat (**C25**).*

Phản ứng của 5-flo-4-iodo-2-metoxypyridin (3,45 g, 13,6 mmol) với dietyl propanedioat (3,28 g, 20,5 mmol) được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **C6** từ **C5** trong *Ví dụ điều chế P5*. Tinh chế sử dụng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 15% etyl axetat trong ete dầu mỏ) thu được **C25** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 2,80 g, 9,82 mmol, 72%. LCMS *m/z* 286,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,00 (br s, 1H), 6,84 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

*Bước 2. Tổng hợp dietyl (5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C26**).*

Dung dịch của **C25** (2,80 g, 9,82 mmol) trong axetonitril (100 mL) được bổ sung kali cacbonat (4,07 g, 29,4 mmol), sau đó là sự bổ sung theo giọt của iodometan (2,09 g, 14,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 2 ngày, ngay lúc đó phân tích

LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **C26**: LCMS *m/z* 300,1 $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (1 L) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL); các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không* để cung cấp **C26** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 2,25 g, 7,52 mmol, 77%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

*Bước 3. Tổng hợp dietyl (5-flo-2-hydroxypyridin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C27**).*

Trimetylsilyl iodua (7,52 g, 37,6 mmol) được bổ sung theo giọt vào dung dịch của **C26** (2,25 g, 7,52 mmol) trong axetonitril (100 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 100°C trong 4 giờ, tại thời gian đó phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **C27**: LCMS *m/z* 286,1 $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch natri bicacbonat nước (100 mL), và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri dithionit nước (200 mL), được lọc, được cô *trong chân không*, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 15% metanol trong diclometan), cung cấp **C27** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 685 mg, 2,40 mmol, 32%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,29 – 7,26 (m, 1H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 6,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,35 – 4,19 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

*Bước 4. Tổng hợp dietyl [5-flo-2-(triflometoxy)pyridin-4-yl](metyl)propanedioat (**C28**).*

Dung dịch của 1-triflometyl-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on (759 mg, 2,40 mmol) và **C27** (685 mg, 2,40 mmol) trong nitrometan (20 mL) được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi *trong chân không*, cặn được tinh chế qua sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 20% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để thu được **C28** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 283 mg, 0,801 mmol, 33%. LCMS *m/z* 354,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

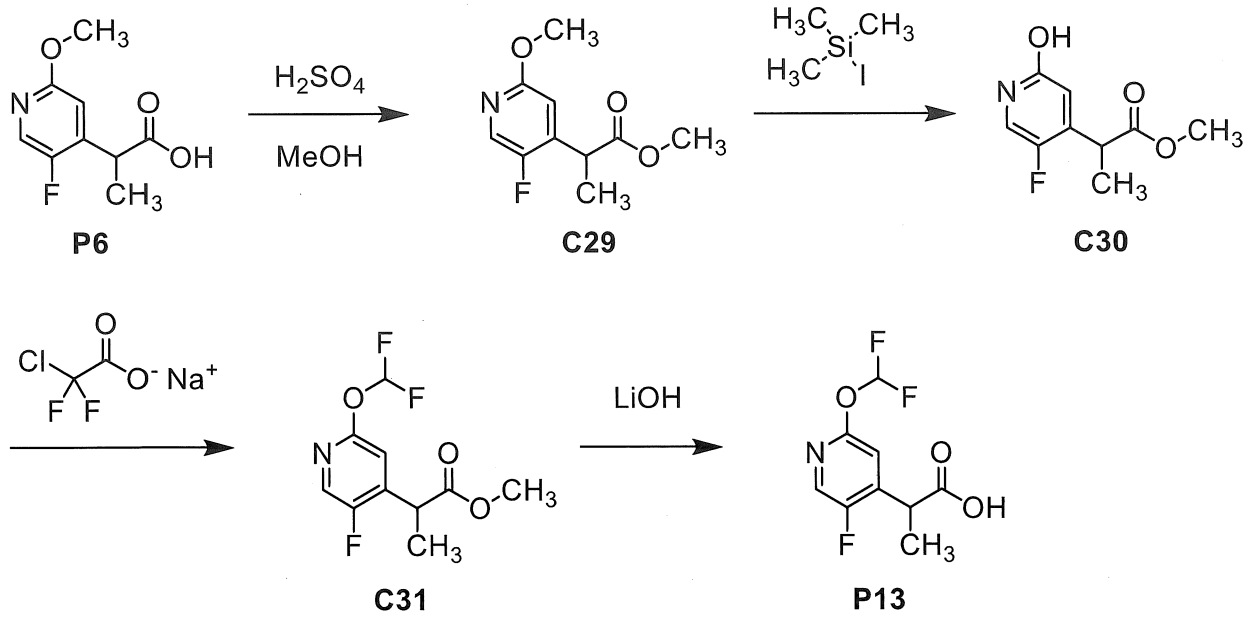
*Bước 5. Tổng hợp axit 2-[5-flo-2-(triflometoxy)pyridin-4-yl]propanoic (**P12**).*

Dung dịch của **C28** (300 mg, 0,849 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được bổ sung dung dịch của lithi hydroxit (102 mg, 4,26 mmol) trong nước (3 mL) tại 25°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 25°C trong 16 giờ, nó được kết hợp với phản ứng tương tự được thực hiện sử dụng **C28** (50 mg, 0,14 mmol), được pha loãng với nước (100

mL), và được rửa bằng diclometan (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ này được loại bỏ. Lớp nước được điều chỉnh đến pH 5 bằng cách bổ sung 5 M axit hydrocloric và được chiết bằng diclometan (3 x 50 mL); các lớp diclometan kết hợp được cô *trong chân không* để cung cấp **P12** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất kết hợp: 230 mg, 0,909 mmol, 92%. LCMS *m/z* 254,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P13

*Axit 2-[2-(diflometoxy)-5-flopyridin-4-yl]propanoic (**P13**)*



*Bước 1. Tổng hợp metyl 2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoat (**C29**).*

Axit sulfuric (0,2 mL) được bổ sung vào dung dịch của dung dịch của **P6** (1,80 g, 9,04 mmol) trong metanol (20 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 70°C trong 12 giờ, ngay lúc đó nó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được xử lý bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (30 mL) tới khi pH đạt đến 8, và sau đó nó được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không* để cung cấp **C29** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 1,85 g, 8,68 mmol, 96%. LCMS *m/z* 214,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,94 (br s, 1H), 6,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,93 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp metyl 2-(5-flo-2-hydroxypyridin-4-yl)propanoat (**C30**).*

Dung dịch của **C29** (700 mg, 3,28 mmol) và trimetylsilyl iodua (1,97 g, 9,85 mmol) trong axetonitril (10 mL) được khuấy tại 80°C trong 4 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được cô *trong chân không*, cặn được tinh chế sử dụng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan), thu được **C30** ở dạng dầu màu nâu nhờ. Hiệu suất: 550 mg, 2,76 mmol, 84%. LCMS *m/z* 200,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

*Bước 3. Tổng hợp metyl 2-[2-(diflometoxy)-5-flopyridin-4-yl]propanoat (**C31**).*

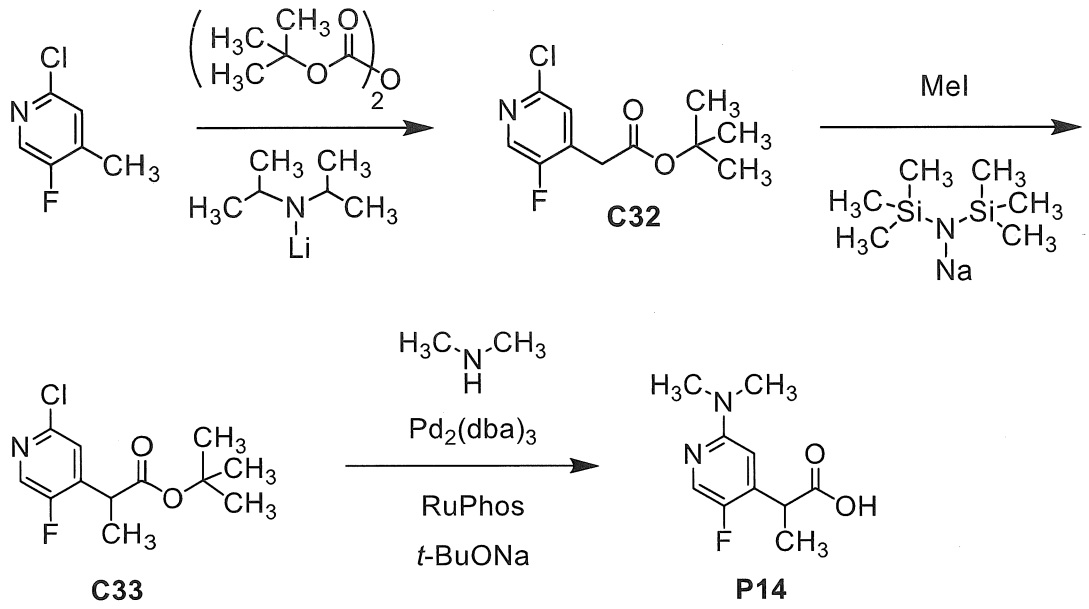
Hỗn hợp của **C30** (580 mg, 2,91 mmol) và natri clo(diflo)axetat (888 mg, 5,82 mmol) trong axetonitril (10,0 mL) được khuấy tại 100°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* và được cho qua sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 30% etyl axetat trong ete dầu mỏ), cung cấp **C31** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 550 mg, 2,21 mmol, 76%. LCMS *m/z* 250,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J_{HF} = 72,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,53 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

*Bước 4. Tổng hợp axit 2-[2-(diflometoxy)-5-flopyridin-4-yl]propanoic (**P13**).*

Dung dịch của lithi hydroxit monohydrat (455 mg, 10,8 mmol) trong nước (5 mL) được bổ sung vào dung dịch của **C31** (1,00 g, 4,01 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 10 giờ, ngay lúc đó nó được cô dưới áp suất giảm, và cặn có nước được rửa bằng diclometan (3 x 10 mL). Lớp nước sau đó được điều chỉnh đến pH 7 bằng cách bổ sung 1 M axit hydroclorua, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL). Các lớp etyl axetat được kết hợp được cô *trong chân không*, cung cấp **P13** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 830 mg, 3,53 mmol, 88%. LCMS *m/z* 236,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,99 (br s, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P14

*Axit 2-[2-(dimetylamino)-5-flopyridin-4-yl]propanoic (**P14**)*



Bước 1. Tổng hợp tert-*butyl (2-clo-5-flopyridin-4-yl)axetat (**C32**).*

Lithi diisopropylamit (dung dịch 2 M trong tetrahydrofuran; 50,5 mL, 101 mmol) được bổ sung vào dung dịch −78°C của 2-clo-5-flo-4-metylpyridin (4,90 g, 33,7 mmol) trong tetrahydrofuran (200 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại −50°C trong 1 giờ, nó được làm lạnh đến −78°C, và dung dịch của di-*tert*-butyl dicacbonat (8,51 mL, 37,0 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm đến −30°C, được khuấy trong 2 giờ, và được pha loãng với nước (100 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL); các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **C32** ở dạng dầu. Hiệu suất: 4,90 g, 19,9 mmol, 59%. LCMS *m/z* 246,1 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,21 (br s, 1H), 7,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

Bước 2. Tổng hợp tert-*butyl 2-(2-clo-5-flopyridin-4-yl)propanoat (**C33**).*

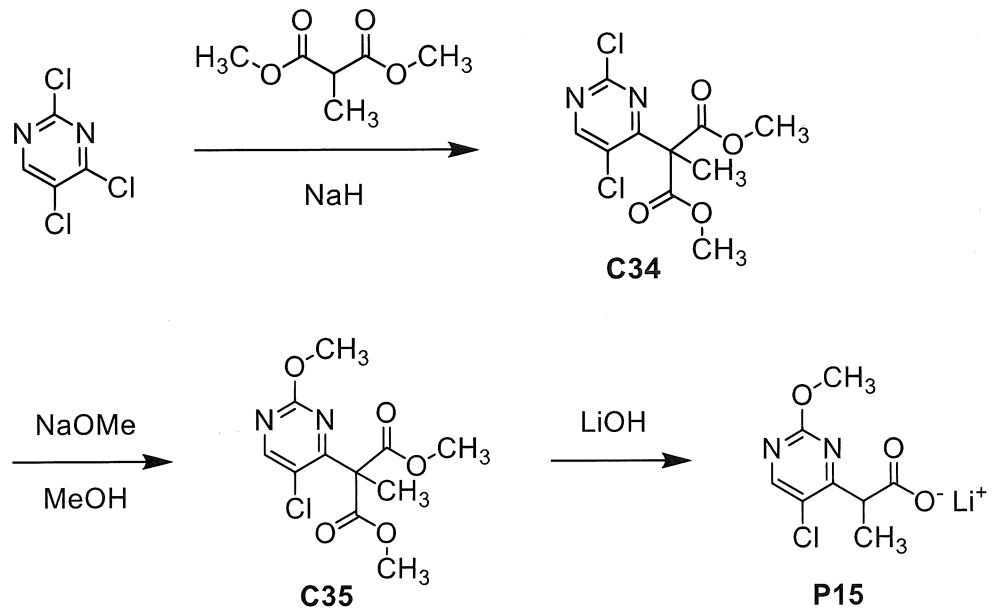
Sự chuyển hóa của **C32** (4,60 g, 18,7 mmol) thành **C33** được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **C16** từ **C15** trong *Ví dụ điều chế P10*. Sắc ký silica gel (Gradien 0% đến 20% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **C33** ở dạng dầu. Hiệu suất: 4,40 g, 16,9 mmol, 90%. LCMS *m/z* 262,1 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,19 (br s, 1H), 7,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,87 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H).

*Bước 3. Tổng hợp axit 2-[2-(dimetylamino)-5-flopyridin-4-yl]propanoic (**P14**).*

Hỗn hợp của **C33** (3,00 g, 11,6 mmol), dimetylamin (dung dịch 2 M trong tetrahydrofuran; 8,66 mL, 17,3 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (1,06 g, 1,16 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxybiphenyl (RuPhos; 1,08 g, 2,31 mmol), và natri *tert*-butoxit (3,33 g, 34,7 mmol) trong toluen (100 mL) được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được cô *trong chân không*, nó được pha loãng với nước và được rửa bằng diclometan (3 x 30 mL). Lớp nước sau đó được điều chỉnh đến pH 5 bằng cách bổ sung 5 M axit hydrocloric, và được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Các lớp etyl axetat kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) thu được **P14** là chất rắn màu xám. Hiệu suất: 700 mg, 3,30 mmol, 28%. LCMS *m/z* 213,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,90 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,04 (s, 6H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P15

*Lithi 2-(5-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)propanoat (**P15**)*



*Bước 1. Tổng hợp dimetyl (2,5-diclopyrimidin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C34**).*

Natri hydrua (60% dispersion trong dầu khoáng; 1,31 g, 33 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch 0°C của dimetyl metylpropanedioat (4,78 g, 32,7 mmol) trong tetrahydrofuran (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 30 phút, ngay lúc

đó dung dịch của 2,4,5-triclopyrimidin (5,00 g, 27,3 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được bổ sung theo giọt tại 0°C. Tiếp tục khuấy tại 0°C trong 30 phút, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến 25°C và được phép khuấy tại nhiệt độ đó trong 30 phút. Sau khi bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa (100 mL), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt với nước và với dung dịch natri clorua nước bão hòa, sau đó được kết hợp với lớp hữu cơ từ phản ứng tương tự được thực hiện sử dụng 2,4,5-triclopyrimidin (500 mg, 2,73 mmol), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không* trong khi giữ nhiệt độ dưới 40°C. Sắc ký silica gel (Gradien: 10% đến 13% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **C34** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất kết hợp: 6,82 g, 23,3 mmol, 78%. LCMS *m/z* 293,0 (kiểu đồng vị diclo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 3,79 (s, 6H), 1,90 (s, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp dimetyl (5-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)(metyl)propanedioat (**C35**).*

Dung dịch của natri methoxit trong metanol (dung dịch 30%; 4,66 g, 26 mmol) được bổ sung theo giọt vào dung dịch của **C34** (6,32 g, 21,6 mmol) trong metanol (120 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 25°C trong 2 giờ, nó được cô *trong chân không* trong khi giữ nhiệt độ dưới 40°C, được pha loãng với nước (50 mL), và được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp với các lớp hữu cơ từ phản ứng tương tự được thực hiện sử dụng **C34** (500 mg, 1,71 mmol), được rửa lần lượt với nước và với dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 11% đến 15% etyl axetat trong ete dầu mỏ) thu được **C35** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất kết hợp: 4,00 g, 13,9 mmol, 60%. LCMS *m/z* 289,0 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 1,88 (s, 3H).

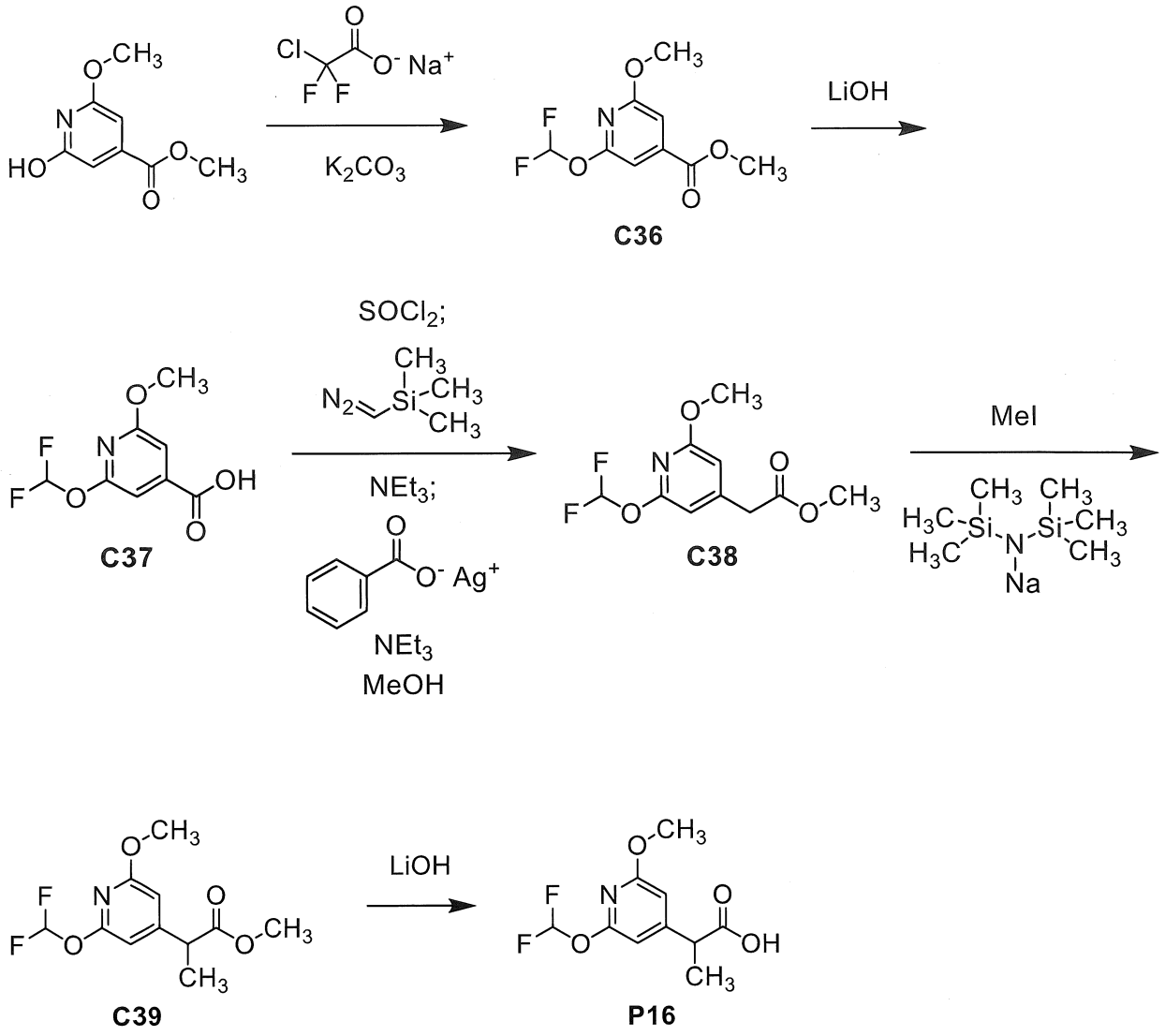
*Bước 3. Tổng hợp lithi 2-(5-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)propanoat (**P15**).*

Dung dịch của lithi hydroxit monohydrat (1,65 g, 39,3 mmol) trong nước (20 mL) được bổ sung theo giọt vào dung dịch của **C35** (3,78 g, 13,1 mmol) trong tetrahydrofuran (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 35°C trong 3 giờ, ngay lúc đó nó được cô *trong chân không*. Hỗn hợp nước tạo thành được rửa bằng diclometan và sau đó được tinh chế qua sắc ký pha đảo (Cột: C18; Gradien: 0% đến 10% axetonitril trong nước), cung cấp **P15** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 1,87 g, 8,40 mmol, 64%. LCMS *m/z* 217,1 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,37 (s, 1H), 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế P16

*Axit 2-[2-(diflometoxy)-6-metoxypyridin-4-yl]propanoic (**P16**)*



*Bước 1. Tổng hợp metyl 2-(diflometoxy)-6-metoxypyridin-4-carboxylat (**C36**).*

Metyl 2-hydroxy-6-metoxypyridin-4-carboxylat (900 mg, 4,91 mmol) được chuyển hóa thành **C36** sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **C5** từ 5-iodopyridin-2-ol trong *Ví dụ điều chế P5*. Sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 8% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **C36** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 720 mg, 3,09 mmol, 63%. LCMS *m/z* 234,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,39 (t, J_{HF} = 73,0 Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp axit 2-(diflometoxy)-6-metoxypyridin-4-carboxylic (**C37**).*

Sử dụng phương pháp được mô tả cho tổng hợp **P11** từ **C24** trong *Ví dụ điều chế P11*, **C36** (1,10 g, 4,72 mmol) được thủy phân, thu được **C37** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 980 mg, 4,47 mmol, 95%. LCMS *m/z* 220,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,41 (t, J_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

*Bước 3. Tổng hợp metyl [2-(diflometoxy)-6-metoxypyridin-4-yl]axetat (**C38**).*

Dung dịch của **C37** (980 mg, 4,47 mmol) trong thionyl clorua (6,49 mL, 89,0 mmol) được khuấy tại 70°C trong 2,5 giờ, ngay lúc đó nó được cô dưới áp suất giảm. Sau khi axyl clorua thu được đã được hòa tan trong hỗn hợp của tetrahydrofuran (8 mL) và axetonitril (8 mL), nó được làm lạnh đến 0°C và được xử lý với trietylamin được cất mới (0,87 mL, 6,2 mmol), sau đó là (diazometyl)(trimetyl)silan (dung dịch 2 M trong dietyl ete; 3,35 mL, 6,70 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 8 giờ, ngay lúc đó nó được pha loãng với dietyl ete (25 mL) và được rửa lần lượt với dung dịch axit xitric nước 10% (5 mL), dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (15 mL), và dung dịch natri clorua nước bão hòa (25 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để cung cấp diazoxeton thô. Nguyên liệu này được tạo huyền phù trong metanol (10 mL) trong bể siêu âm; dung dịch của bạc benzoat (512 mg, 2,24 mmol) trong trietylamin (1,86 mL, 13,3 mmol) được bổ sung từ từ tại nhiệt độ phòng trong khi hỗn hợp phản ứng được khuấy siêu âm. Sau 30 phút, các chất bay hơi được loại bỏ *trong chân không*, và cặn được tinh chế sử dụng sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 10% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để cung cấp **C38** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 340 mg, 1,38 mmol, 31%. LCMS *m/z* 248,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,40 (t, J_{HF} = 73,4 Hz, 1H), 6,45 (br s, 1H), 6,40 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).

*Bước 4. Tổng hợp metyl 2-[2-(diflometoxy)-6-metoxypyridin-4-yl]propanoat (**C39**).*

Dung dịch −78°C của **C38** (230 mg, 0,930 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung natri bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 2 M trong tetrahydrofuran; 0,56 mL, 1,1 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại −78°C trong 1 giờ. Iodometan (57,9 µL, 0,93 mmol) sau đó được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 2 giờ tại −78°C. Sau khi bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa (10 mL), hỗn hợp này được kết hợp với phản ứng tương tự được thực hiện sử dụng **C38** (100 mg, 0,405 mmol) và được chiết bằng etyl axetat

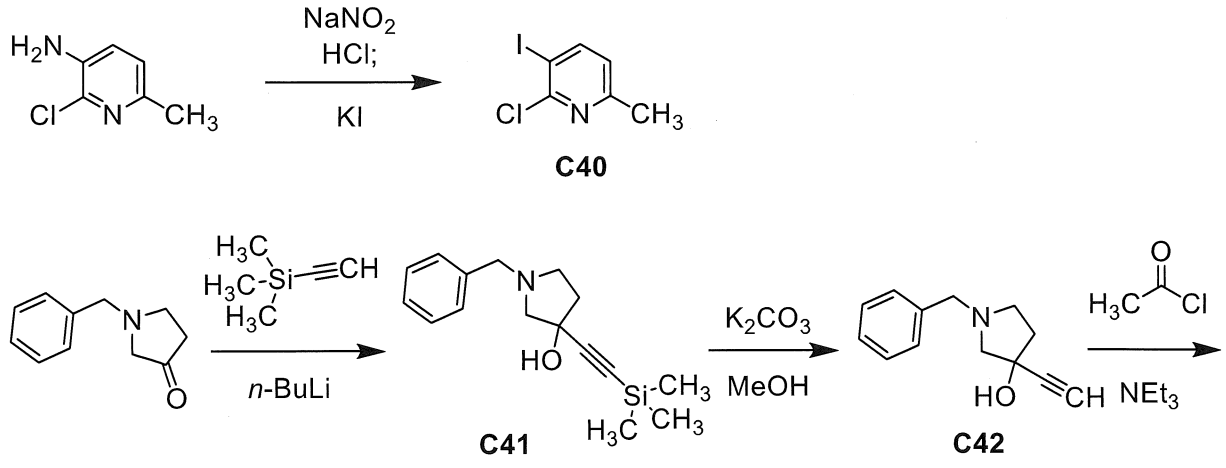
(3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*; sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 4% etyl axetat trong ete dầu mỏ) thu được **C39** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất kết hợp: 150 mg, 0,574 mmol, 43%. LCMS *m/z* 262,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,51 (t, J_{HF} = 73,3 Hz, 1H), 6,50 (br d, J = 1 Hz, 1H), 6,43 (br d, J = 1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

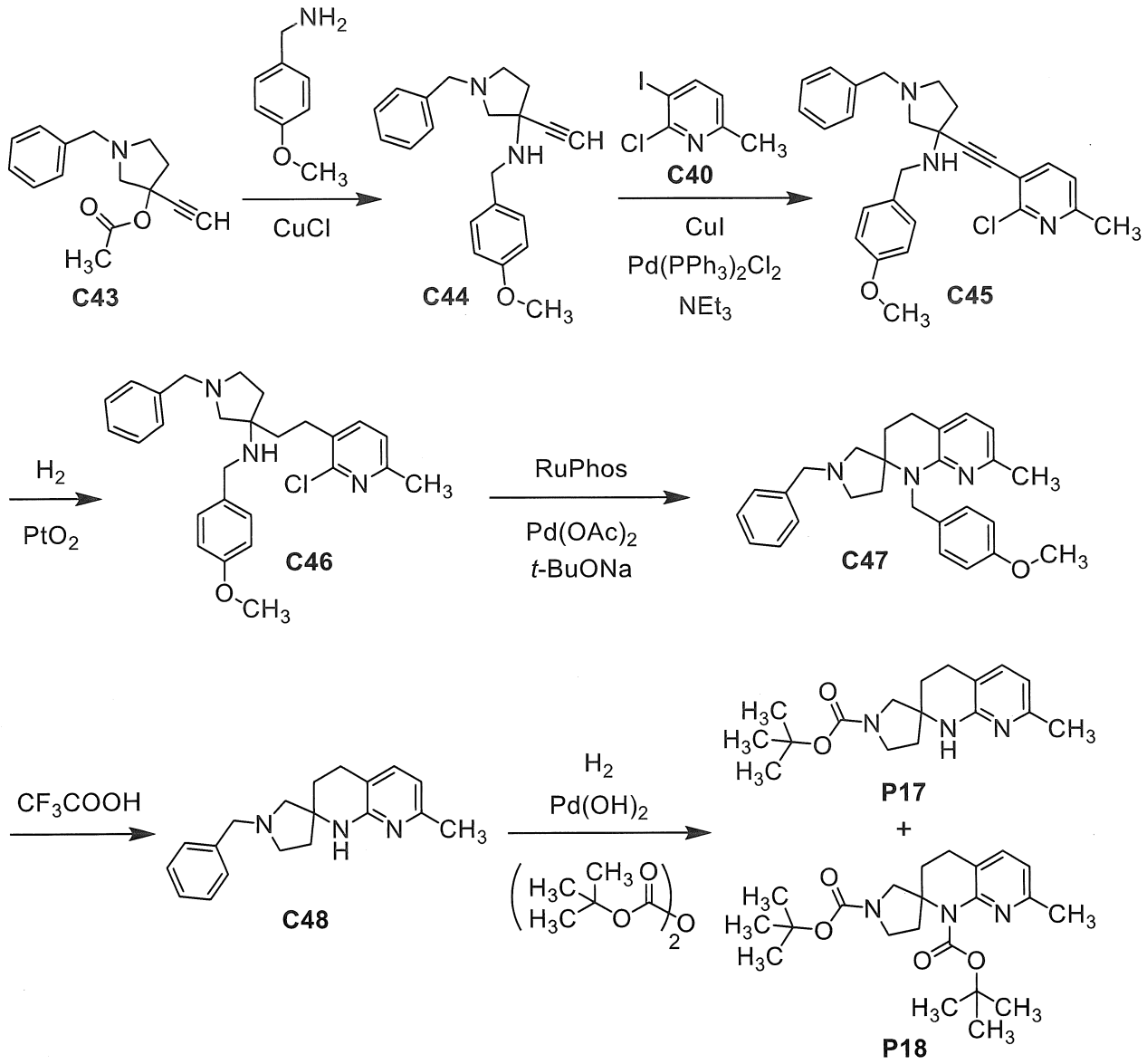
*Bước 5. Tổng hợp axit 2-[2-(diflometoxy)-6-metoxypyridin-4-yl]propanoic (**P16**).*

Thủy phân **C39** (130 mg, 0,498 mmol) được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **P12** từ **C28** trong *Ví dụ điều chế P12*, cung cấp **P16** ở dạng dầu không màu. Hiệu suất: 101 mg, 0,409 mmol, 82%. LCMS *m/z* 248,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,51 (t, J_{HF} = 73,3 Hz, 1H), 6,53 (br d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,46 (br d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Các ví dụ điều chế P17 và P18

tert-*Butyl 7-metyl-3,4-dihydro-1*H-*spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P17**) và Di*-tert-*butyl 7-metyl-3,4-dihydro-1*H-*spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1,1'-dicarboxylat (**P18**)*





*Bước 1. Tổng hợp 2-clo-3-iodo-6-metylpyridin (**C40**).*

Hỗn hợp 0°C của 2-clo-6-metylpyridin-3-amin (400 g, 2,80 mol) trong nước (5,0 L) và axit hydrocloric (5,0 M; 3,3 L, 16,5 mol) được bổ sung dung dịch của natri nitrit (290 g, 4,20 mol) trong nước (800 mL) theo giọt, ở tốc độ mà duy trì nhiệt độ phản ứng bên trong dưới 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới sự làm lạnh bằng đá trong 30 phút, sau đó được làm lạnh đến −5°C, ngay lúc đó *tert*-butyl metyl ete (3,0 L) được bổ sung, sau đó là sự bổ sung theo giọt của dung dịch của kali iodua (929 g, 5,60 mol) trong nước (800 mL), trong khi nhiệt độ phản ứng bên trong được duy trì dưới 10°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cho phép làm ấm đến 25°C và tiếp tục khuấy tại 25°C trong 16 giờ. Sau khi độ pH đã được điều chỉnh đến 9 bằng cách bổ sung dung dịch 2 M natri hydroxit nước, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 2,0 L); các lớp hữu cơ kết hợp được rửa hai lần với dung dịch natri sulfit nước và một lần với dung dịch natri clorua nước bão hòa, được

làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 5% etyl axetat trong ete dầu mỏ) thu được **C40** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 610 g, 2,41 mol, 86%. LCMS *m/z* 253,9 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp 1-benzyl-3-[(trimetylsilyl)etynyl]pyrrolidin-3-ol (**C41**).*

Dung dịch của *n*-butyllithi trong tetrahydrofuran (2,5 M; 3,75 L, 9,4 mol) được bổ sung theo giọt vào dung dịch −78°C của etynyl(trimetyl)silan (1,01 kg, 10,3 mol) trong tetrahydrofuran (4,0 L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại −78°C trong 1 giờ, ngay lúc đó dung dịch của 1-benzylpyrrolidin-3-on (1,50 kg, 8,56 mol) trong tetrahydrofuran (1,5 L) được bổ sung theo giọt. Sau khi hoàn thành sự bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 20°C, được khuấy tại 20°C trong 16 giờ, và sau đó được rót vào trong dung dịch amoni clorua nước. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 2,0 L), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không* để cung cấp **C41** ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 2,25 kg, 8,23 mol, 96%. LCMS *m/z* 274,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,37 – 7,28 (m, 4H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 3,66 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 12,2 Hz, 2H), 2,89 – 2,77 (m, 3H), 2,65 (ddd, J = 9,4, 7,9, 5,5 Hz, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 0,14 (s, 9H).

*Bước 3. Tổng hợp 1-benzyl-3-etynylpyrrolidin-3-ol (**C42**).*

Hỗn hợp của **C41** (2,77 kg, 10,1 mol) và kali cacbonat (2,80 kg, 20,3 mol) trong metanol (10 L) được khuấy tại 25°C trong 3 giờ, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được lọc, và chất lọc được cô *trong chân không*. Sau khi cặn được pha loãng với etyl axetat (10 L), nó được lọc. Cô đặc chất lọc này dưới áp suất giảm thu được **C42** ở dạng dầu màu đen (2,30 kg). Nguyên liệu này được dùng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS *m/z* 202,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4), các đỉnh đặc trưng: δ 7,37 – 7,28 (m, 4H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 3,66 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 12,7 Hz, 2H), 2,89 – 2,78 (m, 3H), 2,65 (ddd, J = 9,4, 7,9, 5,7 Hz, 1H), 2,27 (ddd, J = 13,3, 7,9, 6,8 Hz, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H).

*Bước 4. Tổng hợp 1-benzyl-3-etynylpyrrolidin-3-yl axetat (**C43**).*

Dung dịch 0°C của **C42** (từ bước trước; 2,30 kg, ≤10,1 mol) và trietylamin (3,17 L, 22,7 mol) trong diclometan (10 L) được bổ sung axetyl clorua (1,35 kg, 17,2 mol) theo giọt. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy tại 25°C trong 30 phút, ngay lúc đó nước (10 L) được bổ sung. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan (2 x 3,0 L), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không* để cung cấp **C43** ở dạng dầu màu nâu (2,82 kg). Một phần của nguyên liệu này được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS *m/z* 244,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,38 – 7,23 (m, 5H), 3,65 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,77 (ddd, J = 9,5, 7,4, 6,1 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 9,5, 7,4, 6,5 Hz, 1H), 2,46 (ddd, J = 13,6, 7,4, 6,1 Hz, 1H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 2,02 (s, 3H).

*Bước 5. Tổng hợp 1-benzyl-3-etynyl-*N*-[(4-metoxyphenyl)metyl]pyrrolidin-3-amin (**C44**).*

Hỗn hợp của **C43** (từ bước trước; 1,20 kg, ≤4,30 mol), 1-(4-metoxyphenyl)metanamin (1,35 kg, 9,84 mmol), và đồng(I) clorua (48,8 g, 0,493 mol) trong tetrahydrofuran (6,0 L) được khử khí dưới điều kiện chân không và sau đó được làm sạch bằng nitơ; chu kỳ hút chân không-làm sạch được thực hiện tổng cộng ba lần. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được khuấy tại hồi lưu trong 45 phút, ngay lúc đó nó được cô *trong chân không*. Nguyên liệu này được kết hợp với nguyên liệu từ ba phản ứng tương tự được thực hiện sử dụng **C43** (từ bước trước; 900 g của **C43** được sử dụng trong ba phản ứng, ≤3,2 mol) và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 50% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để cung cấp **C44** ở dạng dầu màu nâu. Hiệu suất kết hợp: 620 g, 1,93 mol, 26% qua 3 bước. LCMS *m/z* 321,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,36 – 7,21 (m, 7H), 6,85 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,81 – 3,69 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 9,9 Hz, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,82 – 2,67 (m, 2H), 2,79 (vạch bốn AB, J_{AB} = 9,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 37,8 Hz, 2H), 2,27 (ddd, J = 13,4, 7,7, 6,0 Hz, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H).

*Bước 6. Tổng hợp 1-benzyl-3-[(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)etynyl]-*N*-[(4-metoxyphenyl)metyl]pyrrolidin-3-amin (**C45**).*

Hỗn hợp của **C44** (426 g, 1,33 mol), **C40** (303 g, 1,20 mmol), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (46,6 g, 66,4 mmol), và đồng(I) iodua (12,6 g, 66,2 mmol) trong trietylamin (2,0 L) được khử khí dưới điều kiện chân không và sau đó được làm sạch bằng nitơ; chu kỳ hút chân không-làm sạch được thực hiện tổng cộng ba lần. Hỗn

hợp phản ứng được khuấy tại hồi lưu trong 16 giờ, ngay lúc đó nó được lọc; chất lọc được cô *trong chân không* và được kết hợp với nguyên liệu từ hai phản ứng tương tự được thực hiện sử dụng **C40** (12,17 g, 48,0 mmol; 146 g, 0,576 mol). Hỗn hợp tạo thành được tinh chế qua sắc ký silica gel (Gradien: 20% đến 50% etyl axetat trong ete dầu mỏ), thu được **C45** ở dạng dầu màu đen. Hiệu suất kết hợp: 420 g, 0,942 mol, 52%. LCMS *m/z* 446,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,20 (m, 8H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,87 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 29,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (vạch bốn AB, J_{AB} = 13,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 9,3 Hz, 2H), 3,00 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 9,9 Hz, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H).

Bước 7. Tổng hợp 1-benzyl-3-[2-(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)etyl]-N-*[(4-metoxyphenyl)metyl]pyrrolidin-3-amin (**C46**).*

Hỗn hợp của **C45** (40,0 g, 89,7 mmol) và platin(IV) oxit (4,09 g, 18,0 mmol) trong metanol (400 mL) được hydro hóa (60 psi) tại 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được lọc, và chất lọc được cô *trong chân không* để cung cấp **C46** ở dạng dầu màu đen. Hiệu suất: 40,5 g, được giả định định lượng. LCMS *m/z* 450,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4), các đỉnh đặc trưng: δ 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 7H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 21,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

*Bước 8. Tổng hợp 1'-benzyl-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H-*spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] (**C47**).*

Hỗn hợp của **C46** (400 g, 0,89 mol), paladi(II) axetat (9,97 g, 44,4 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxybiphenyl (RuPhos; 41,5 g, 88,9 mmol) và natri *tert*-butoxit (170 g, 1,77 mol) trong 1,4-dioxan (4,0 L) được khuấy tại 90°C trong 10 giờ, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được lọc, và chất lọc được cô *trong chân không*. Sau khi cặn đã được tách phần giữa etyl axetat (2 L) và nước (2 L), lớp nước được chiết bằng etyl axetat (1 L). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, được cô *trong chân không*, và cho qua sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% etyl axetat trong ete dầu mỏ), thu được **C47** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 195 g, 0,472 mol, 53%. LCMS *m/z* 414,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,38 – 7,21 (m, 5H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh

dung môi), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,07 – 4,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (vạch bốn AB br, J_{AB} = 13 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 40 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,29 – 2,08 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 – 1,73 (m, 3H).

*Bước 9. Tổng hợp 1'-benzyl-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] (**C48**).*

Dung dịch 0°C của **C47** (190 g, 0,459 mol) trong diclometan (1,5 L) được bổ sung axit trifloaxetic (523 g, 4,59 mol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 3 giờ. Nó sau đó được cô *trong chân không*; cặn được pha loãng với etyl axetat (1,5 L) và được rửa bằng dung dịch natri cacbonat nước bão hòa (1,0 L), và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 300 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô *trong chân không* và được tinh chế qua sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) để thu được **C48** ở dạng dầu màu nâu (179 g). Nguyên liệu này được đưa trực tiếp đến bước tiếp theo. LCMS *m/z* 294,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 9,1 – 8,3 (br s, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 2H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 6,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,80 – 2,62 (m, 5H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (ddd, J = 13,1, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 1,98 – 1,81 (m, 3H).

Bước 10. Tổng hợp tert-*butyl 7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P17**) và di-*tert*-*butyl 7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1,1'-dicarboxylat (**P18**).*

Hỗn hợp của **C48** (từ bước trước; 179 g, ≤0,459 mol), di-*tert*-butyl dicacbonat (199,7 g, 915 mmol), và paladi hydroxit (17,9 g, 127 mmol) trong metanol (2,0 L) và etyl axetat (2,0 L) được hydro hóa tại 55 psi và 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được lọc qua tấm đất tảo cát và chất lọc được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 50% diclometan trong etyl axetat) cung cấp **P17** và **P18**, cả hai đều là chất rắn màu trắng.

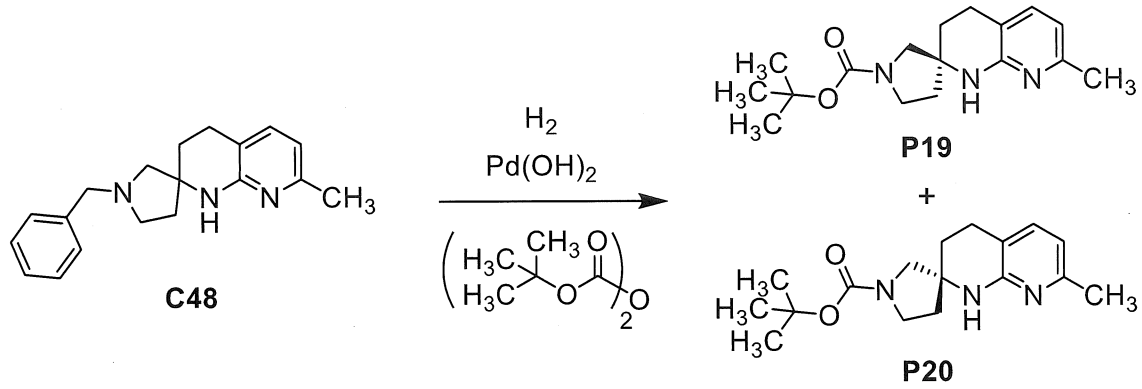
P17 – Hiệu suất: 101 g, 0,333 mol, 73% qua 2 bước. LCMS *m/z* 304,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 2H), 3,37 – 3,3 (m, 2H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 2,84

– 2,66 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), [1,48 (s) và 1,46 (s), tổng cộng 9H].

P18 – Hiệu suất: 21,3 g, 52,8 mmol, 12% qua 2 bước. LCMS *m/z* 404,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (br d, J = 7,7 Hz, 1H), [3,85 (d, J = 11,3 Hz) và 3,75 (d, J = 11,2 Hz), tổng cộng 1H], 3,62 – 3,47 (m, 2H), 3,40 – 3,24 (m, 1H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 2,89 – 2,73 (m, 2H), 2,54 – 2,27 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,13 – 1,82 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), [1,43 (s) và 1,43 (s), tổng cộng 9H].

Các ví dụ điều chế P19 và P20

tert-*Butyl (2*S*)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P19**)* và tert-*Butyl (2*R*)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P20**)*



Di-*tert*-butyl dicacbonat (3,97 g, 18,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch của **C48** (4,45 g, 15,2 mmol) trong hỗn hợp của metanol (20 mL) và etyl axetat (25 mL). Sau khi bổ sung paladi hydroxit trên cacbon (900 mg), hỗn hợp phản ứng được hydro hóa tại 80 psi trong 18 giờ, tại thời gian đó, phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn thành **P19** / **P20**: LCMS *m/z* 304,2 $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm; cặn được hòa tan trong etyl axetat, được rửa lần lượt với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Việc tách các đồng phân đối ảnh thành phần được thực hiện qua sắc ký lỏng siêu tới hạn {Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 30 x 250 mm, 5 µm; Pha động 9:1 cacbon dioxit / [etanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol)]; Tốc độ

dòng: 80 mL/phút; Áp suất ngược: 100 bar}. Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **P19** và đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai là **P20**. Cả hai được tách ở dạng chất rắn.

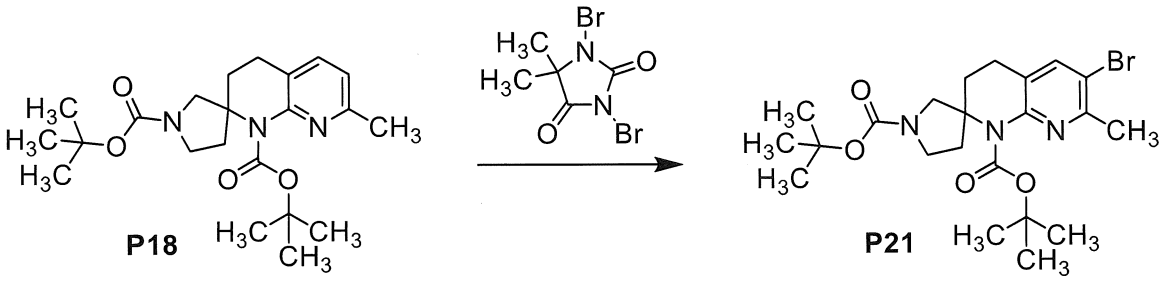
P19 – Hiệu suất: 1,60 g, 5,27 mmol, 35%. Thời gian lưu: 3,75 phút [Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: etanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol); Gradien: 5% B trong 1 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar].

P20 – Hiệu suất: 1,50 g, 4,94 mmol, 32%. Thời gian lưu: 3,96 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **P19**).

Các hóa học lập thể tuyệt đối được chỉ ra được ấn định dựa trên sự chuyển hóa của mẻ này của **P19** thành **P23** trong *Ví dụ điều chế thay thế (#1) của **P23*** dưới đây. Cấu hình tuyệt đối của **P23** được thiết lập qua việc sử dụng của nó trong quá trình tổng hợp **14**, mà được phân tích qua sắc ký tia X tinh thể đơn (xem dưới đây).

Ví dụ điều chế P21

Di-tert-*butyl 6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H-*spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1,1'-dicarboxylat (**P21**)*

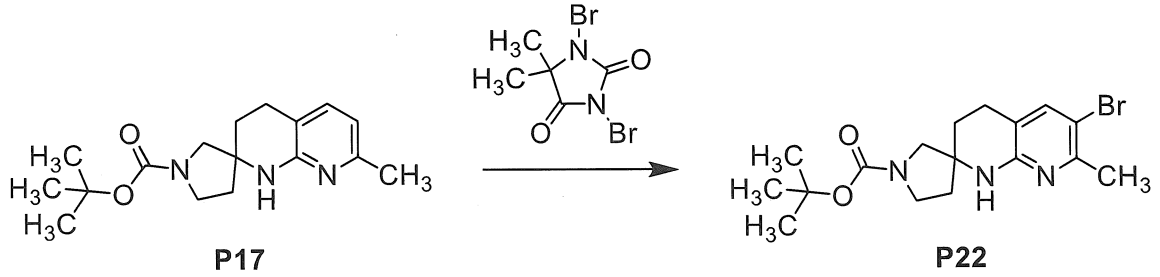


Dung dịch 0°C của **P18** (20 g, 50 mmol) trong diclometan (200 mL) được bổ sung 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (7,09 g, 24,8 mmol) trong sáu phần qua 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 1 giờ, ngay lúc đó nó được xử lý với dung dịch natri sulfit nước bão hòa (200 mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 40% etyl axetat trong ete dầu mỏ) cung cấp **P21** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 22,8 g, 47,2 mmol, 94%. LCMS *m/z* 384,1 (kiểu đồng vị brom được quan sát thấy)

{[M – (2-metylprop-1-en và CO_2)]+H}$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,51 (br s, 1H), [3,89 (d, *J* = 11,0 Hz) và 3,73 (d, *J* = 11,0 Hz), tổng cộng 1H], 3,65 – 3,51 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,38 – 3,26 (m, 1H), [2,87 – 2,56 (m) và 2,15 – 1,70 (m), tổng cộng 6H], 2,57 (s, 3H), [1,46 (s) và 1,45 (s), tổng cộng 18H].

Ví dụ điều chế P22

tert-*Butyl 6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H-*spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat* (***P22***)

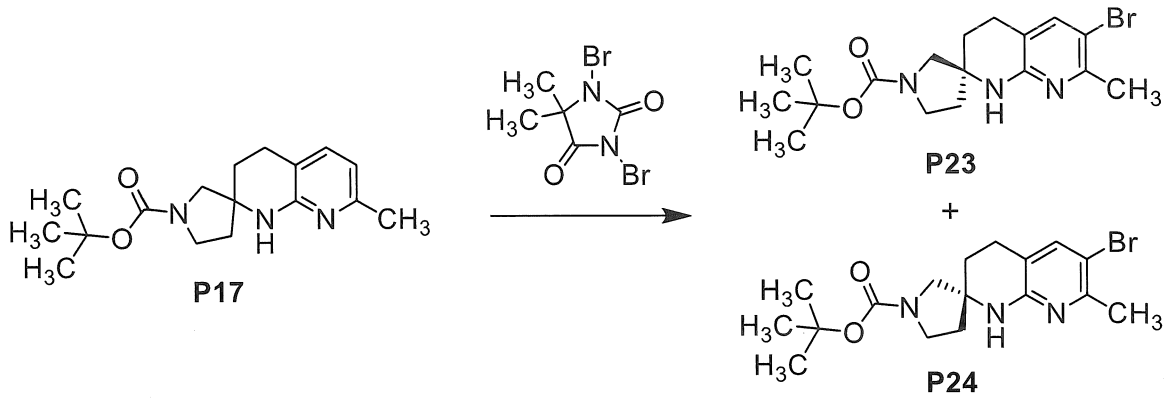


P17 **P22**

1,3-Dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (2,47 g, 8,64 mmol) được bổ sung theo các phần qua 20 phút vào dung dịch 0°C của **P17** (5,25 g, 17,3 mmol) trong diclometan (69 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 0°C trong 45 phút, phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **P22**: LCMS *m/z* 384,3 (kiểu đồng vị brom được quan sát thấy) [M+H]$^+$. Sau 1 giờ tại 0°C, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch natri sulfit nước bão hòa (100 mL), và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt với dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa và dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không* để cung cấp **P22** ở dạng chất rắn. Hiệu suất: 6,60 g, 17,3 mmol, định lượng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,40 (br s, 1H), 3,61 – 3,43 (m, 2H), 3,37 – 3,3 (m, 2H, được giả định; bị che khuất phần lớn bởi đỉnh nước), 2,85 – 2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,75 (m, 2H), [1,47 (s) và 1,46 (s), tổng cộng 9H].

Ví dụ điều chế P23 và P24

tert-*Butyl (2*S*)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H-*spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat* (***P23***) *và* tert-*Butyl (2*R*)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H-*spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat* (***P24***)



1,3-Dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (5,65 g, 19,8 mmol) được bổ sung theo các phần vào dung dịch 0°C của **P17** (10,0 g, 32,9 mmol) trong diclometan (150 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C đến 5°C trong 1 giờ, tại thời điểm đó phân tích LCMS chỉ ra sự brom hóa đã xảy ra: LCMS *m/z* 382,3 $[M+H]^+$. Dung dịch natri sulfit nước bão hòa (20 mL) được bổ sung, sau đó là nước (50 mL); lớp nước tạo thành được chiết bằng diclometan (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*; sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 100% etyl axetat trong heptan) thu được hỗn hợp triệt quang của **P23** và **P24** ở dạng bọt màu vàng nhạt (11,8 g). Hỗn hợp này được kết hợp với sản phẩm của phản ứng tương tự được thực hiện sử dụng **P17** (7,40 g, 24,4 mmol) để cung cấp bọt màu vàng nhạt (20,9 g, 54,6 mmol, hiệu suất kết hợp 95%), và được tách thành các đồng phân đối ảnh thành phần của nó qua sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 50 x 250 mm, 5 µm; Pha động 4:1 cacbon dioxit / (1:1 metanol / axetonitril); Tốc độ dòng: 250 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **P23**, và đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai được ký hiệu là **P24**.

Hóa học lập thể tuyệt đối được chỉ định dựa trên cơ sở sự chuyển hóa của mẻ **P23** này thành **P28** (Xem Ví dụ điều chế P28) và sau đó thành Ví dụ 14; hóa học lập thể tuyệt đối của **14** được thiết lập qua phân tích tia X đơn tinh thể (xem dưới đây).

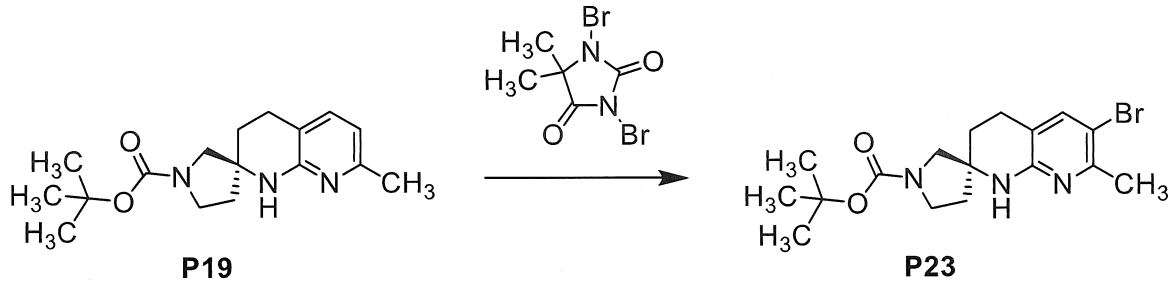
P23, được tách ở dạng dầu màu vàng mà được hóa rắn khi đứng – Hiệu suất kết hợp: 9,37 g, 24,5 mmol, 43%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), [3,55 – 3,40 (m), 3,36 – 3,26 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh nước), và 3,24 – 3,13 (m), tổng cộng 4H], 2,75 – 2,55 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,95 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), [1,40 (s) và 1,38 (s), tổng cộng 9H]. Thời gian lưu: 4,01 phút [Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm;

Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol); Gradien: 5% B trong 1 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar].

P24 - Hiệu suất kết hợp: 11,8 g, mà chứa etanol; ước lượng được hiệu chỉnh: 28,4 mmol, 50%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), các đỉnh đặc trưng: δ 7,37 (s, 1H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 2,75 – 2,55 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,95 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), [1,40 (s) và 1,38 (s), tổng cộng 9H]. Thời gian lưu: 4,32 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **P23**).

Ví dụ điều chế thay thế (#1) của P23

tert-*Butyl (2S)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H-*spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P23**)*



1,3-Dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (625 mg, 2,19 mmol) được bổ sung theo các phần vào dung dịch 0°C của **P19** (nguyên liệu từ *Ví dụ điều chế P19 và P20;* 1,10 g, 3,63 mmol) trong diclometan (20 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ, phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **P23**: LCMS *m/z* 384,2 (kiểu đồng vị brom được quan sát thấy) $[M+H]^+$. Dung dịch natri sulfit nước bão hòa này sau đó được bổ sung, và hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, được cô *trong chân không*, và được tinh chế sử dụng sắc ký silica gel (Gradien: 10% đến 40% etyl axetat trong heptan) để thu được **P23** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 1,25 g, 3,27 mmol, 90%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,33 (s, 1H), 5,15 – 5,01 (br s, 1H), 3,59 – 3,45 (m, 2H), 3,43 – 3,25 (m, 2H), 2,81 – 2,66 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,01 – 1,74 (m, 4H), 1,48 – 1,43 (br s, 9H).

Hóa học lập thể tuyệt đối của mẫu **P23** này được ấn định như được chỉ ra, qua sự so sánh với các mẫu từ *các Ví dụ điều chế P23 và P24:*

Thời gian lưu của **P23** từ *Ví dụ điều chế thay thế (#1) của **P23**:* 4,08 phút

Thời gian lưu của hỗn hợp triệt quang của **P23** và **P24**: 4,07 và 4,36 phút.

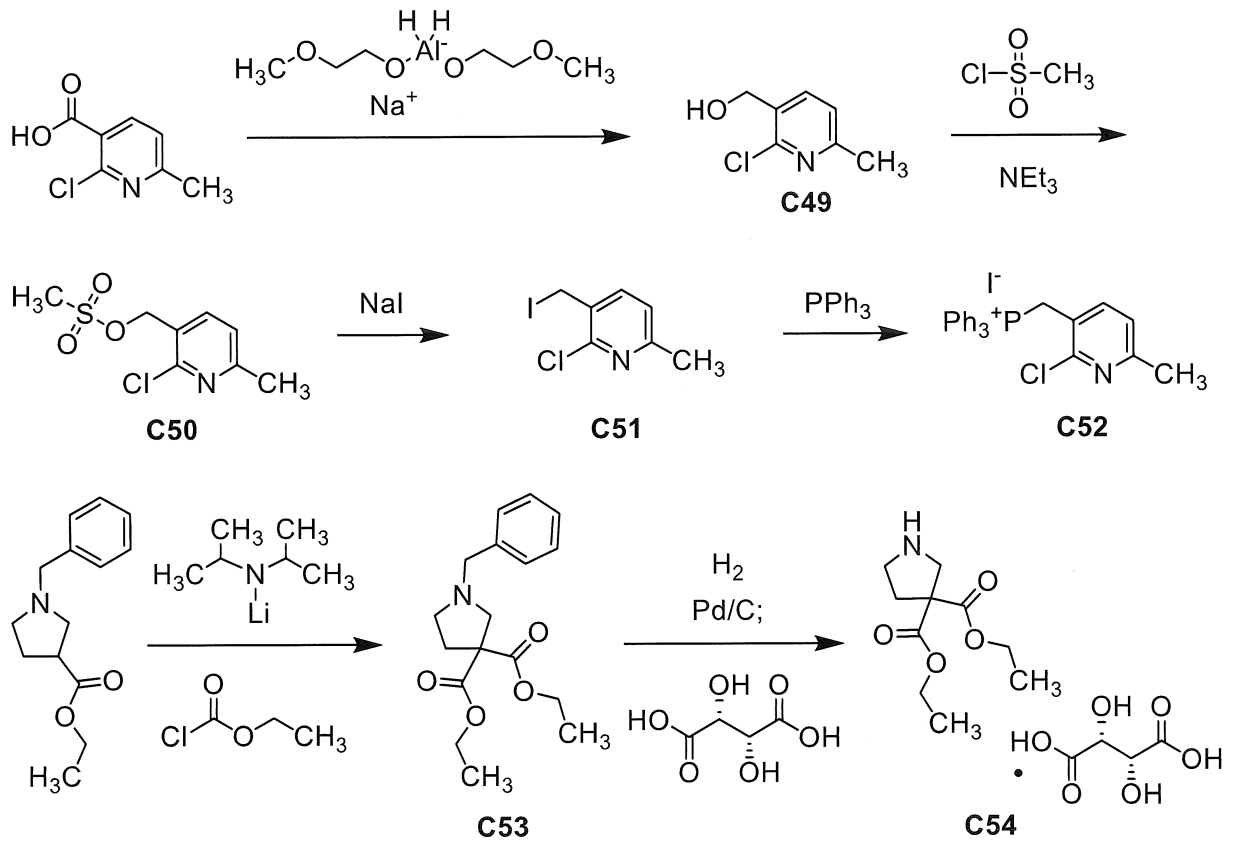
Thời gian lưu của **P23** từ *Ví dụ điều chế P23 và P24:* 4,01 phút

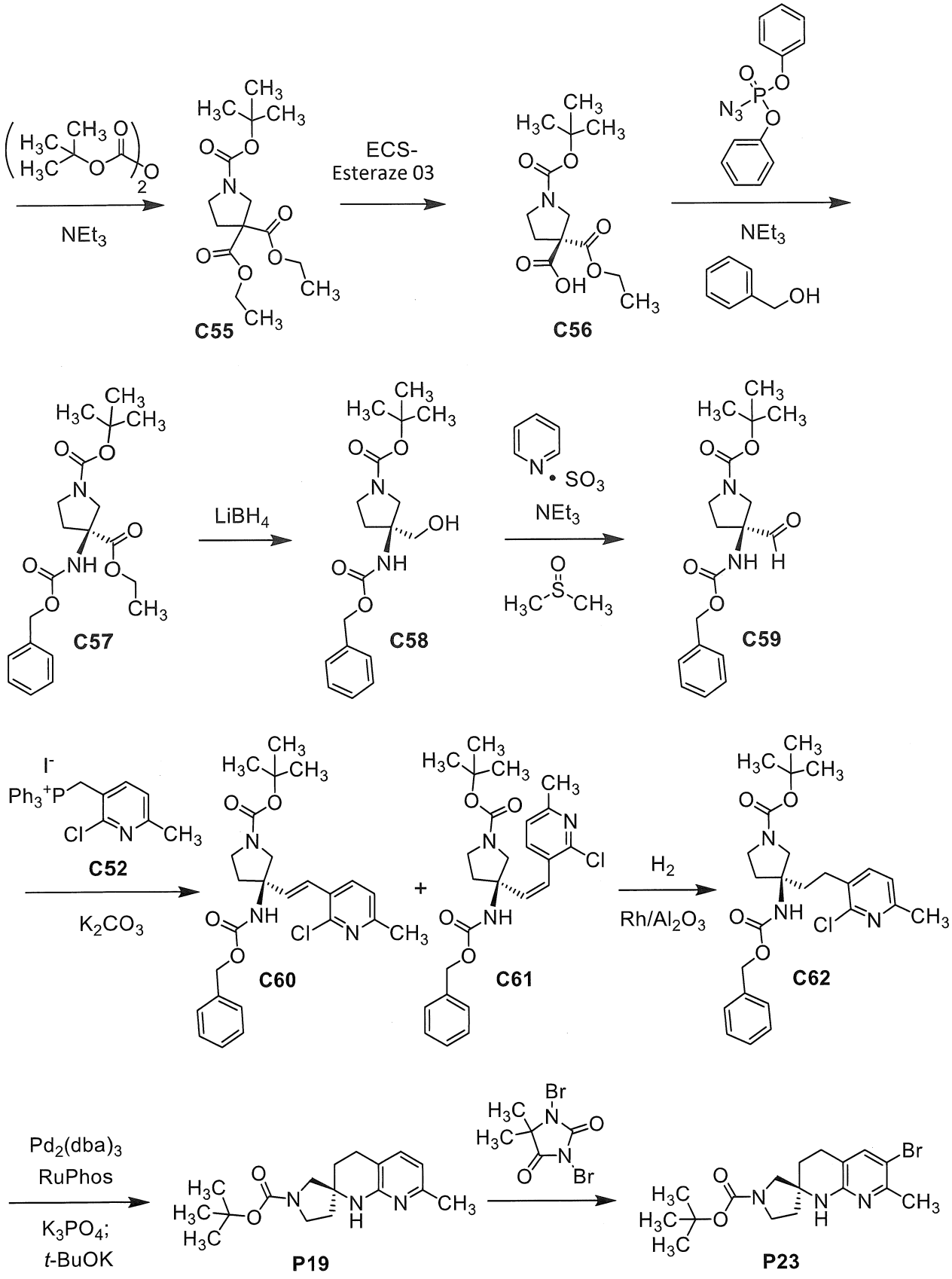
Thời gian lưu của **P24** từ *Ví dụ điều chế P23 và P24*: 4,32 phút

Bốn phân tích này được thực hiện sử dụng cùng phương pháp phân tích: [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol); Gradien: 5% B trong 1 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút].

Ví dụ điều chế thay thế (#2) của P23

tert-*Butyl (2*S*)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P23**)*





*Bước 1. Tổng hợp (2-clo-6-metylpyridin-3-yl)metanol (**C49**).*

Dung dịch natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm hydrua (70%; 1,05 kg, 2,5 eq) được bổ sung vào dung dịch từ −5°C đến 5°C của axit 2-clo-6-metylpyridin-3-carboxylic (250 g,

1,46 mol) trong toluen (2,5 L). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại −5°C đến 5°C trong 19 giờ, nó được xử lý với dung dịch của natri hydroxit (145,7 g, 3,642 mol, 2,50 eq) trong nước (1,25 L), trong khi nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 0°C đến 10°C. Hỗn hợp thu được sau đó được làm ấm đến 25°C; sau 15 phút, lớp nước được chiết bằng propan-2-yl axetat (2 x 1,25 L). Hai dịch chiết này được kết hợp với lớp toluen và được lọc qua silica gel (125 g). Bánh lọc được rửa bằng propan-2-yl axetat (125 mL), và các chất lọc kết hợp được cô đến 8 thể tích tại nhiệt độ là 40°C đến 45°C, thu được **C49** ở dạng dung dịch trong toluen (1,602 kg, 11,2% **C49** theo khối lượng); phần chủ yếu của dung dịch này được sử dụng ở bước tiếp theo. Hiệu suất ước tính: 179,4 g, 1,138 mol, 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp (2-clo-6-metylpyridin-3-yl)metyl metansulfonat (**C50**).*

Trietylamin (134,2 g, 1,326 mol) được bổ sung vào dung dịch của **C49** trong toluen (từ bước trước; 1,537 kg, chứa 11,2% **C49**, 172,1 g, 1,09 mol). Dung dịch này được làm lạnh xuống −5°C đến 5°C, và sau đó được xử lý theo giọt với metansulfonyl clorua (128,5 g, 1,122 mol), trong khi duy trì nhiệt độ bên trong tại −5°C đến 5°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại nhiệt độ này trong 2 giờ, trietylamin (22,7 g, 0,224 mol) được bổ sung lại, sau đó là sự bổ sung theo giọt của metansulfonyl clorua (25,7 g, 0,224 mol). Tiếp tục khuấy tại −5°C đến 5°C trong 1 giờ, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được xử lý với nước (805 mL) trong khi nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 25°C, và sau đó được khuấy trong 15 phút tại 25°C. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (805 mL) và được cô để cung cấp **C50** ở dạng dung dịch trong toluen (861 g). Dung dịch này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

*Bước 3. Tổng hợp 2-clo-3-(iodometyl)-6-metylpyridin (**C51**).*

Natri iodua (230 g, 1,53 mol) được hòa tan trong axeton (1,13 kg) tại 25°C; dung dịch này được bổ sung dung dịch của **C50** trong toluen (từ bước trước; 861 g, ≤1,09 mol của **C50**). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 25°C trong 1 giờ, dung dịch của natri metabisulfit (57,86 g, 0,3044 mol) trong nước (1,45 L) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Lớp hữu cơ được tách, được pha loãng với toluen (417 mL), và được cô đến 5 thể tích, cung cấp **C51** ở dạng dung dịch trong toluen (1,110 kg, 22,93% **C51** theo khối

lượng). Dung dịch này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Hiệu suất ước tính: 254,5 g, 0,9514 mol, 87% qua 2 bước. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

*Bước 4. Tổng hợp [(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)metyl](triphenyl)phosphonium iodua (**C52**).*

Dung dịch của **C51** trong toluen (từ bước trước; 1,110 kg, 22,93% **C51** theo khối lượng, 254,5 g, 0,9514 mol) được pha loãng với axetonitril (1,29 L) và được xử lý với triphenylphosphin (262 g, 0,999 mol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy trong 4 giờ tại 25°C, nó được làm lạnh đến 10°C, được khuấy tại nhiệt độ đó trong 16 giờ, và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng toluen (255 mL) và được làm khô tại 45°C trong 4 giờ, thu được **C52** ở dạng chất rắn. Hiệu suất: 412,6 g, 0,7788 mol, 56% qua 4 bước. Độ tinh khiết: 99,7% bằng HPLC. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 – 7,90 (m, 3H), 7,80 – 7,71 (m, 8H), 7,71 – 7,66 (m, 4H), 7,44 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J_{HP} = 15,0 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

*Bước 5. Tổng hợp dietyl 1-benzylpyrrolidin-3,3-dicarboxylat (**C53**).*

Dung dịch của etyl 1-benzylpyrrolidin-3-carboxylat (700 g, 3,00 mol) trong tetrahydrofuran (4,20 L) được bổ sung theo giọt qua 5 giờ vào dung dịch −80°C đến −70°C của lithi diisopropylamit (2,0 M, 2,40 L, 4,80 mol). Tiếp tục khuấy tại −80°C đến −70°C trong 2 giờ, ngay lúc đó etyl cloroformat (423,5 g, 3,90 mol) được bổ sung qua 3 giờ, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì tại −80°C đến −70°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy trong 2 giờ tại −80°C đến −70°C, nhiệt độ được điều chỉnh đến −50°C đến −40°C, và phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch của axit axetic (288 g, 4,80 mol) trong tetrahydrofuran (1,40 L), trong khi nhiệt độ được giữ tại −50°C đến −40°C. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 15°C đến 25°C và được tách phần giữa nước (3,50 L) và 2-metyltetrahydrofuran (7,0 L). Sau khi hỗn hợp này đã được khuấy trong 30 phút tại 15°C đến 25°C, lớp nước được chiết bằng 2-metyltetrahydrofuran (7,0 L), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch của axit axetic (288 g, 4,80 mol) trong nước (4,2 L) và sau đó với dung dịch nước của natri sulfat (10%; 2 x 3,50 kg). Các lớp hữu cơ được cô *trong chân không* đến từ 2 đến 3 thể tích, trong khi giữ nhiệt độ dưới 50°C. Eetanol (4,90 L, 7 thể tích) được bổ sung, và dung dịch lại được cô *trong chân không* đến từ 2 đến 3 thể tích, trong khi giữ nhiệt độ dưới 50°C. Sự bổ sung etanol / cô đặc này được thực hiện tổng cộng ba lần, với vòng cuối sử dụng 2,80 L etanol, sau đó là cô đến từ 4 đến 5 thể tích. Điều này

cung cấp **C53** ở dạng dung dịch trong etanol (3,148 kg, 24,23% **C53** theo khối lượng). Một phần của dung dịch này được sử dụng ở bước tiếp theo. Hiệu suất ước tính: 762,8 g, 2,498 mol, 83%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 – 7,20 (m, 5H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

*Bước 6. Tổng hợp dietyl pyrrolidin-3,3-dicarboxylat, muối L-tartrat (**C54**).*

Etanol (720 mL, 6 thể tích) được bổ sung vào dung dịch của **C53** (120 g, 0,393 mol) trong etanol (từ bước trước; khoảng 500 mL). Sau khi bổ sung paladi ướt trên cacbon (10%; 12 g), bình phản ứng được hút chân không và được nạp argon ba lần, và sau đó được hút chân không và được nạp hydro ba lần. Sự hydro hóa sau đó được thực hiện ở 40 đến 50 psi và 40°C đến 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp tạo thành được lọc qua đất tảo cát (50 g); bánh lọc được rửa bằng etanol (240 mL, 2 thể tích), và các chất lọc kết hợp được cô *trong chân không* đến từ 2,5 đến 3,5 thể tích trong khi giữ nhiệt độ tại hoặc dưới 45°C. Dung dịch này được bổ sung, qua 2 giờ, vào dung dịch 40°C đến 50°C của axit L-tartaric (76,7 g, 0,511 mol) trong nước (85 mL, 0,7 thể tích) và etanol (465 mL). Sau khi hỗn hợp đã được khuấy tại 40°C đến 50°C trong 1 giờ, hạt của **C54** (0,4 g; xem dưới đây) được bổ sung tại 45°C. Hỗn hợp này được làm nguội đến 10°C qua 6 giờ, và sau đó được khuấy tại 10°C trong 4 giờ; lọc cung cấp bánh lọc, mà được rửa bằng etanol (2 thể tích) và được làm khô tại 40°C trong 20 giờ để thu được **C54** là chất rắn. Hiệu suất: 127,4 g, 0,3487 mol, 89%. Độ tinh khiết HPLC: 99,1%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

Nguyên liệu hạt được sử dụng ở trên thu được từ lần chạy khác của cùng quy trình tổng hợp **C54**, trong đó chất rắn **C54** được tạo thành trực tiếp khi làm lạnh.

*Bước 7. Tổng hợp 1-*tert*-butyl 3,3-dietyl pyrrolidin-1,3,3-tricarboxylat (**C55**).*

Di-*tert*-butyl dicacbonat (19,7 g, 90,3 mmol) được bổ sung theo giọt vào hỗn hợp 20°C đến 30°C của **C54** (88,12 g, 0,2412 mol) và trietylamin (73,33 g, 0,7247 mol) trong diclometan (881 mL, 10 thể tích). Di-*tert*-butyl dicacbonat bổ sung (19,2 g, 88,0 mmol và 19,3 g, 88,4 mmol) được bổ sung theo giọt sau khi phân tích HPLC định kỳ. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 20°C đến 30°C trong 18 giờ, pH được điều chỉnh đến 7 bằng cách bổ sung axit hydrocloric (1 M; 309 g), và tiếp tục khuấy trong 15 phút. Lớp hữu cơ được khuấy với dung dịch natri sulfat nước (10%; 485,30 g) tại 20°C đến 30°C trong

15 phút, và sau đó lớp hữu cơ được cô *trong chân không* đến từ 1 đến 2 thể tích trong khi nhiệt độ được duy trì dưới 40°C. Dimetyl sulfoxit (71,7 g) được bổ sung để thu được **C55** ở dạng dung dịch trong dimetyl sulfoxit (154,2 g, 48,9% **C55** theo khối lượng). Phần lớn của nguyên liệu này được đưa đến bước tiếp theo. Hiệu suất ước tính: 75,4 g, 0,239 mol, 99%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,67 (br s, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 2,37 – 2,28 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (br t, J = 7,1 Hz, 6H).

*Bước 8. Tổng hợp axit (3*R*)-1-(*tert*-butoxycacbonyl)-3-(etoxycacbonyl)pyrrolidin-3-carboxylic (**C56**).*

Enzym ECS-Esteraza 03 [*Bacillus stearothermophilus*, tái tổ hợp từ *Escherichia coli,* (EC 3.1.1.1); 0,540 g] được bổ sung vào đệm phosphat (0,1 M; pH = 6,92, 580 mL, 8,2 thể tích) tại 20°C đến 30°C. Dung dịch của **C55** (72,2 g, 0,229 mol) trong dimetyl sulfoxit (từ bước trước; khoảng 148 g) được bổ sung; dimetyl sulfoxit bổ sung (9 mL) được sử dụng để rửa lọ ban đầu, và chất này cũng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. pH của phản ứng ban đầu là 7,08; sau khi khuấy tại 20°C đến 30°C trong 1 giờ, độ pH giảm xuống 6,58. Máy chuẩn độ pH tự động được sử dụng để duy trì pH ở 7,5 bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit nước (2 M; 121 mL, 0,242 mol) qua 24 giờ. Axit hydrocloric (6 M; 52 mL, 0,312 mol) được bổ sung, đưa độ pH đến 2,39; etyl axetat (435 mL, 6,0 thể tích) sau đó được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút tại 20°C đến 30°C. Lọc qua đất tảo cát (18,0 g) cung cấp bánh lọc, mà được rửa với etyl axetat (2 x 75 mL). Các chất lọc kết hợp được khuấy tại 20°C đến 30°C trong 30 phút, và sau đó lớp nước được khuấy với etyl axetat (217 mL, 3,0 thể tích) trong 30 phút. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa hai lần với nước (360 mL, 5,0 thể tích) bằng cách khuấy trong 30 phút. Dung dịch thu được được cô *trong chân không* đến từ 1 đến 2 thể tích, trong khi duy trì nhiệt độ dưới 40°C, sau đó được pha loãng với toluen (360 mL); quy trình cô đặc/pha loãng này được thực hiện tổng cộng ba lần, cung cấp **C56** ở dạng dung dịch trong toluen (418,3 g, 15,67% **C56** theo khối lượng). Hiệu suất ước tính: 65,6 g, 0,228 mol, định lượng. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,99 (v br s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), [3,88 (br s) và 3,83 (br s), tổng cộng 2H], 3,51 – 3,38 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (br t, J = 7 Hz, 3H).

*Bước 9. Tổng hợp 1-*tert*-butyl 3-etyl (3*S*)-3-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}pyrrolidin-1,3-dicarboxylat (**C57**).*

Toluen (170 mL, 1,2 thể tích) được bổ sung vào dung dịch của **C56** trong toluen (3,8 thể tích, chứa 28,9% theo khối lượng của **C56**, 146,4 g, 0,5096 mol); dung dịch này được gia nhiệt đến từ 80°C đến 90°C. Dung dịch này được bổ sung từ từ, qua 2 giờ, hỗn hợp của trietylamin (77,4 g, 0,765 mol) và diphenyl phosphorazidat (140,3 g, 0,5098 mol) trong toluen (732 mL, 5 thể tích). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C đến 90°C trong 3 giờ, ngay lúc đó nó được làm nguội đến 50 °C và được xử lý theo giọt, qua 2 giờ, với dung dịch của rượu benzylic (55,12 g, 0,5097 mol) trong toluen (290 mL, 2 thể tích). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 100°C trong 16 giờ, nó được làm nguội xuống từ 15°C đến 25°C và được tách phần giữa toluen (1,46 L, 10 thể tích) và nước (2,20 L, 15 thể tích) bằng cách khuấy trong 30 phút. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt với dung dịch kali cacbonat nước (10%; 3 x 1,46 L) và với nước (2 x 750 mL). Nó sau đó được cô *trong chân không* đến từ 1 đến 2 thể tích, trong khi nhiệt độ được duy trì dưới 50°C, và được pha loãng với tetrahydrofuran (1,0 L); quy trình cô đặc/pha loãng này được thực hiện tổng cộng ba lần, ngay lúc đó hỗn hợp được cô *trong chân không* xuống 4 đến 5 thể tích trong khi duy trì nhiệt độ dưới 50°C. Điều này thu được **C57** ở dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (595,8 g, 19,14% **C57** theo khối lượng). Hiệu suất ước tính: 114 g, 0,290 mol, 57%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,40 – 7,28 (m, 5H), 5,25 (v br s, 1H), 5,10 (br s, 2H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,91 – 3,76 (m, 1H), 3,71 – 3,38 (m, 3H), 2,54 – 2,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 – 1,16 (m, 3H).

Bước 10. Tổng hợp tert-*butyl (3*S*)-3-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}-3-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**C58**).*

Dung dịch của lithi borohydrua trong tetrahydrofuran (2 M; 511 mL, 1,02 mol) được bổ sung qua 2 giờ vào dung dịch 0°C đến 10°C của **C57** trong tetrahydrofuran (835,6 g, chứa 19,20% **C57** theo khối lượng, 160,4 g, 0,4087 mol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 0°C đến 10°C trong 15 giờ, nó được làm lạnh xuống −5°C đến 5°C và được xử lý theo giọt với axit hydrocloric (0,5 M; 2,08 L, 1,04 mol, 13 thể tích), đến độ pH là 7. Hỗn hợp này sau đó được làm ấm lên 20°C đến 30°C, được pha loãng với etyl axetat (1,60 L, 10 thể tích) và được khuấy trong 10 phút, ngay lúc đó lớp hữu cơ được cô *trong chân không* xuống 2 đến 3 thể tích trong khi duy trì nhiệt độ tại hoặc dưới 50°C. Hỗn hợp thu được được pha loãng với axetonitril (880 mL) và được cô *trong chân không* xuống 2 đến 3 thể tích trong khi duy trì nhiệt độ tại hoặc dưới 50°C; quy trình pha loãng/cô đặc này được thực hiện tổng cộng ba lần. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt lên 40°C đến 50°C và

được khuấy trong 1 giờ, ngay lúc đó nó được làm nguội qua 4 giờ xuống 15°C đến 25°C. Nước (164 mL) được bổ sung theo giọt qua 2 giờ tại 15°C đến 25°C, và hỗn hợp này được khuấy tại 15°C đến 25°C trong 12 giờ. Chất rắn tạo thành được thu gom qua việc lọc và được làm khô *trong chân không* trong 40 giờ, tại nhiệt độ tại hoặc dưới 50°C, để thu được **C58** là chất rắn. Hiệu suất: 123,2 g, 0,3516 mol, 86%. Độ tinh khiết HPLC: 99,8%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 – 7,27 (m, 5H), 4,99 (s, 2H), 4,93 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,58 – 3,45 (m, 3H), 3,31 – 3,21 (m, 3H), 2,10 – 1,85 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Bước 11. Tổng hợp tert-*butyl (3*S*)-3-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}-3-formylpyrrolidin-1-carboxylat (**C59**).*

Dung dịch của **C58** (125 g, 0,357 mol) và dimetyl sulfoxit (144,5 g, 1,849 mol) trong diclometan (2,02 L) được khuấy trong 2 giờ tại 35°C đến 45°C; phân tích Karl Fischer chỉ ra hàm lượng nước là 0,029%. Dung dịch này được cô *trong chân không* xuống từ 3 đến 4 thể tích tại 35°C đến 45°C, và sau đó được pha loãng với diclometan (1,80 L). Phân tích Karl Fischer khác bộc lộ hàm lượng nước là 0,034%. Dung dịch này được cô *trong chân không* tại 35°C đến 45°C đến 6 đến 7 thể tích, ngay lúc đó trietylamin (112,3 g, 1,110 mol) được bổ sung tại 20°C đến 30°C, và hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống −5°C đến 0°C và được khuấy tại nhiệt độ đó trong 15 phút. Phức hợp lưu huỳnh trioxit pyridin (141,3 g, 0,8878 mol) được bổ sung theo các phần qua 2 giờ; sau đó tiếp tục khuấy tại −5°C đến 0°C trong 16 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên 35°C đến 45°C và được cô xuống 2 đến 3 thể tích. Sau khi hỗn hợp đã nguội xuống 20°C đến 30°C, nó được tách phần giữa etyl axetat (945 mL) và nước (675 mL), và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (675 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt với axit hydrocloric (1 M; 675 mL), nước (675 mL), và dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa (675 mL), sau đó được cô đến khô kiệt tại 30°C đến 40°C, cung cấp **C59** ở dạng dầu. Hiệu suất: 118,7 g, 0,3407 mol, 95%. Độ tinh khiết HPLC: 91,2%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 9,59 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 5H), 5,39 (br s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,85 – 3,70 (m, 1H), 3,63 – 3,43 (m, 3H), 2,44 – 2,04 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Bước 12. Tổng hợp tert-*butyl (3*R*)-3-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}-3-[(*E*)-2-(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)ethenyl]pyrrolidin-1-carboxylat (**C60**) và* tert-*butyl (3*R*)-3-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}-3-[(*Z*)-2-(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)ethenyl]pyrrolidin-1-carboxylat (**C61**).*

Hỗn hợp của **C59** (237,1 g, 0,6805 mol) và **C52** (393,6 g, 0,7429 mol) trong dimetyl sulfoxit (2,40 L, 10 thể tích) được xử lý với kali cacbonat (188,7 g, 1,365 mol) và được gia nhiệt tại 60°C trong 2 giờ. Propan-2-yl axetat (1,54 L, 6,5 thể tích), nước (6,40 L, 27 thể tích), và dung dịch natri sulfat nước (10%; 710 mL, 3,0 thể tích) sau đó được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút tại 25°C. Lớp hữu cơ được rửa ba lần với dung dịch natri sulfat nước (10%; 1,30 L, 5,5 thể tích) bằng cách khuấy mỗi hỗn hợp trong 20 phút trước khi tách. Nó sau đó được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat nước (7%; 1,30 L, 5,5 thể tích) theo cùng cách, và được cô *trong chân không* đến từ 1 đến 2 thể tích tại nhiệt độ là tại hoặc dưới 50°C. Propan-2-yl axetat (1,06 L) được bổ sung, và hỗn hợp được cô *trong chân không* đến từ 1 đến 2 thể tích tại nhiệt độ tại hoặc dưới 50°C. Propan-2-yl axetat (480 mL) được bổ sung, sau đó là sự bổ sung theo giọt của metylxyclohexan (1,66 L) tại 20°C đến 30°C. Sau khi hỗn hợp thu được đã được khuấy tại 20°C đến 30°C trong 1 giờ, nó được làm nguội xuống −15°C đến −5°C và được khuấy tại nhiệt độ đó trong 16 giờ. Sự lọc huyền phù đặc được thực hiện tại −15°C đến −5°C, và bánh lọc được rửa bằng hỗn hợp của propan-2-yl axetat và metylxyclohexan (tỉ lệ 3:7, 710 mL) tại −15°C đến −5°C. các chất lọc kết hợp được cô *trong chân không*, được pha loãng với metylxyclohexan (20 thể tích) và được cho qua sắc ký silica gel (Gradien: 14% đến 25% etyl axetat trong metylxyclohexan) để thu được hỗn hợp của **C60** và **C61** ở dạng dầu. Nguyên liệu này được kiểm tra bằng phân tích ^{1}H NMR để gồm từ 3 đến 4 đồng phân / đồng phân quay quang. Hiệu suất: 268,1 g, 0,5680 mol, 83%. Độ tinh khiết HPLC: >99,7%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), các đỉnh đặc trưng: δ [8,00 (d, J = 7,9 Hz) và 7,59 (d, J = 7,6 Hz), tổng cộng 1H], [7,85 (s) và 7,41 (s), tổng cộng 1H], [7,38 – 7,25 (m), 7,22 (br d, J = 7,2 Hz), và 7,16 (d, J = 7,7 Hz), tổng cộng 6H], [6,62 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 16,1 Hz) và 6,34 (d, J = 12,3 Hz), tổng cộng 1H], [6,49 (br d, thành phần của vạch bốn AB, J = 16,0 Hz), 5,88 (d, J = 12,3 Hz), và 5,87 (d, J = 12,3 Hz), tổng cộng 1H], [5,04 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 16,4 Hz), 4,74 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,4 Hz), và 4,70 – 4,62 (m), tổng cộng 2H], 3,83 – 3,68 (m, 1H), 3,32 – 3,16 (m, 3H), [2,43 (s) và 2,36 (s), tổng cộng 3H], 2,27 – 2,12 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), [1,40 (s), 1,39 (s), 1,37 (s), và 1,34 (s), tổng cộng 9H].

Bước 13. Tổng hợp tert-*butyl (3*S*)-3-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}-3-[2-(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)etyl]pyrrolidin-1-carboxylat (**C62**).*

Bình phản ứng chứa hỗn hợp của **C60** và **C61** (283,0 g, 0,5996 mol) và rodi trên nhôm oxit (5%; 14,15 g) trong metanol (1,98 L) được hút chân không và được nạp argon ba lần, sau đó được hút chân không và được nạp hydro ba lần. Quá trình hydro hóa này sau đó được thực hiện trong 40 giờ tại 30 đến 40 psi và 20°C đến 25°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được lọc qua đất tảo cát (424 g), bánh lọc được rửa bằng metanol (5 thể tích); các chất lọc kết hợp được cô *trong chân không* tại 35°C đến 45°C. Nguyên liệu thu được được xử lý với toluen (5 thể tích) và được cô *trong chân không* tại 50°C đến 60°C; quy trình bổ sung /cô đặc toluen này được thực hiện tổng cộng ba lần, cung cấp **C62**. Hiệu suất: 254,4 g, 0,5367 mol, 90%. Độ tinh khiết HPLC: 97,1%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,41 – 7,28 (m, 6H), 6,99 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,91 – 4,79 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,57 – 3,36 (m, 2H), 3,36 – 3,26 (m, 1H), 2,74 – 2,55 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), [2,48 – 2,40 (m), 2,39 – 2,07 (m) và 2,05 – 1,82 (m), tổng cộng 4H], 1,45 (br s, 9H).

Bước 14. Tổng hợp tert-*butyl (2*S*)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P19**).*

Dung dịch của **C62** trong toluen (947,73 g, chứa 19% **C62** theo khối lượng, 180 g, 0,380 mol) được pha loãng với toluen (1,17 L, 6,5 thể tích) và được xử lý tuần tự với 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxybiphenyl (RuPhos; 35,44 g, 75,95 mmol) và kali phosphat (145,1 g, 0,6836 mol). Hỗn hợp thu được được làm sạch ba lần bằng nitơ, ngay lúc đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (34,78 g, 37,98 mmol) được bổ sung, và ba vòng bổ sung của việc làm sạch bằng nitơ được thực hiện. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ tại 75°C đến 85°C. Kali phosphat (16,2 g, 0,117 mol) được bổ sung, và tiếp tục khuấy tại 75°C đến 85°C trong thêm 16 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội xuống 20°C đến 30°C, kali *tert*-butoxit (76,7 g, 0,684 mol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ tại 75°C đến 85°C. Nó sau đó được làm nguội và được tách phần giữa nước (2,25 L) và etyl axetat (2,25 L); sau khi được khuấy trong 30 phút tại 20°C đến 30°C, hỗn hợp này được lọc qua đất tảo cát (180 g) và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (1,80 L). Lớp hữu cơ của các chất lọc kết hợp được rửa lần lượt với nước (2 x 2,25 L) và dung dịch natri sulfat nước (10%; 2,25 L), sau đó được chiết ba lần với dung dịch axit xitric có nước (0,5 M; 1,072 kg, 1,4 eq.). Các lớp axit xitric kết hợp được rửa bằng etyl axetat (2 x 1,07 L), sau đó được điều chỉnh đến pH 7 bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit nước (30%; 596 g) tại 20°C đến 30°C. Quá trình chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 x 1,07 L), sau đó là sự kết hợp ba lớp hữu cơ này, cung cấp **P19** ở dạng dung dịch

trong etyl axetat (3,218 kg, 2,7% **P19** theo khối lượng); Phần lớn nguyên liệu này được chuyển qua bước tiếp theo. Hiệu suất ước tính: 86,9 g, 0,286 mol, 75%. Độ tinh khiết HPLC: 98,9%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,90 (br s, 1H), 3,59 – 3,43 (m, 2H), [3,40 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 11,1 Hz) và 3,36 – 3,25 (m), tổng cộng 2H], 2,80 – 2,65 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,00 – 1,75 (m, 4H), [1,45 (s) và 1,44 (s), tổng cộng 9H].

Bước 15. Tổng hợp tert-*butyl (2*S*)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P23**).*

1,3-Dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (45,60 g, 0,1595 mol) được bổ sung vào dung dịch 0°C đến 5°C của **P19** trong etyl axetat (từ bước trước; 2986 g, chứa 2,7% **P19**, 80,6 g, 0,266 mol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy trong 1 giờ tại 0°C đến 5°C, nó được dừng bằng cách bổ sung dung dịch natri sulfit nước (10%; 203 g) và nước (456 mL), và hỗn hợp thu được được khuấy tại 10°C đến 20°C trong 20 phút. Lớp nước được chiết hai lần với etyl axetat (415 mL, 5,1 thể tích) bằng cách khuấy tại 10°C đến 20°C trong 20 phút; các lớp hữu cơ kết hợp sau đó được khuấy trong 20 phút với dung dịch natri sulfat nước (10%; 456 g). Sự cô đặc của lớp hữu cơ đến từ 1 đến 2 thể tích *trong chân không* dưới 50°C sau đó là sự pha loãng với metanol (480 mL, 6 thể tích). Quy trình cô đặc/pha loãng này được thực hiện tổng cộng ba lần, và dung dịch cuối cùng được cô *trong chân không*, dưới 50°C, đến từ 5 đến 6 thể tích. Dung dịch thu được được làm nguội xuống 15°C đến 25°C và nước (415 mL) được bổ sung từ từ, qua 2 giờ tại 15°C đến 25°C, và sau đó thực hiện khuấy trong 14 giờ tại 15°C đến 25°C. Việc lọc cung cấp bánh lọc, mà được rửa bằng hỗn hợp của metanol và nước (1:1, 2 x 200 mL) và sau đó được làm khô dưới điều kiện chân không tại 45°C trong 48 giờ để thu được **P23** là chất rắn. Hiệu suất: 99,50 g, 0,2603 mol, 98%. Độ tinh khiết HPLC: 99,7%. LCMS *m/z* 384,1 (kiểu đồng vị brom được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,3 – 3,25 (m, 1H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh nước), 3,24 – 3,13 (m, 2H), 2,75 – 2,55 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,95 – 1,77 (m, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 2H), [1,40 (s) và 1,38 (s), tổng cộng 9H].

*Thu thập Dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) đối với **P23** kết tinh*

Mẫu của P23 [được điều chế như được mô tả trong Bước 15 của *Ví dụ điều chế thay thế (#2)* ở trên đây] được gửi đi phân tích nhiễu xạ bột tia X (PXRD) và đã phát hiện là nguyên liệu kết tinh.

Phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Endeavor AXS D8 Advance được trang bị nguồn phát xạ đồng (Cu). Khe phân kỳ được đặt tại sự chiếu sáng liên tục 15 mm. Bức xạ bị nhiễu xạ được phát hiện bằng bộ phát hiện PSD-Lynx Eye, với lỗ mở PSD của bộ phát hiện được đặt tại 4,123 độ. Điện áp và cường độ dòng điện ống tia X được đặt đến 40 kV và 40 mA, tương ứng. Ngoài ra, máy phát hiện phân tán năng lượng, thiết bị lọc niken được sử dụng. Dữ liệu được thu thập ở máy đo góc Theta-Theta tại bước sóng Cu từ 3,0 đến 40,0 độ 2-Theta sử dụng kích thước bước là 0,0100 độ và thời gian bước là 1,0 giây. Màn hình chống tán xạ được đặt đến khoảng cách cố định là 1,5 mm. Các mẫu được chuẩn bị bằng cách đặt chúng trong bộ phận giữ mẫu nền thấp silic và được quay tại 15 vòng/phút trong quá trình thu thập. Dữ liệu thu được bằng phần mềm Bruker DIFFRAC Plus và tiến hành phân tích bằng phần mềm EVA diffract plus. Tệp dữ liệu PXRD không được xử lý trước khi tìm kiếm đỉnh. Sử dụng thuật toán tra cứu đỉnh trong phần mềm EVA, các đỉnh được chọn từ các giá trị ngưỡng là 1 được sử dụng để tạo ra các ấn định đỉnh sơ cấp. Để đảm bảo tính hiệu lực, sự điều chỉnh được thực hiện thủ công; kết quả của việc ấn định tự động được kiểm tra bằng mắt thường và các vị trí đỉnh được điều chỉnh đến tối đa của đỉnh. Các đỉnh có cường độ tương đối ≥ 3% thường được chọn. Thông thường, các đỉnh mà không được phân giải hoặc thống nhất với độ nhiễu không được chọn. Sai số thông thường liên quan đến vị trí đỉnh từ PXRD được nêu trong USP lên đến +/- 0,2° 2-Theta (USP-941).

Một kiểu nhiễu xạ đại diện được quan sát thấy đối với dạng kết tinh của **P23** và được cung cấp trên FIG. 3. Danh sách các đỉnh nhiễu xạ được thể hiện theo độ 2θ và các cường độ tương đối với cường độ tương đối là ≥ 3,0% của PXRD từ mẫu của **P23** kết tinh được thể hiện trong Bảng X-P23 dưới.

Bảng X-P23: Danh sách đỉnh PXRD đối với dạng kết tinh của **P23**

Góc (2-Theta)	Cường độ tương đối (%)
8,5	7,2
12,6	4,0
15,7	13,2
16,0	5,9
16,6	37,6
17,0	67,2
17,4	16,6
18,1	34,2
18,5	100,0
19,7	21,8
20,5	5,3
21,2	4,6
21,9	55,9
22,1	67,0
22,8	6,4
23,7	22,6
24,3	5,5
25,0	11,0
25,2	3,6
25,5	22,2
26,2	9,2
27,5	11,9
27,9	9,5
28,3	10,8

28,8	25,8
29,5	8,3
30,8	10,8
31,1	4,3
31,5	3,8
31,8	4,4
33,1	9,0
34,0	10,8
34,4	6,6
35,7	6,1
36,5	5,7
37,1	3,2
37,5	4,2
38,9	16,7
39,6	6,6

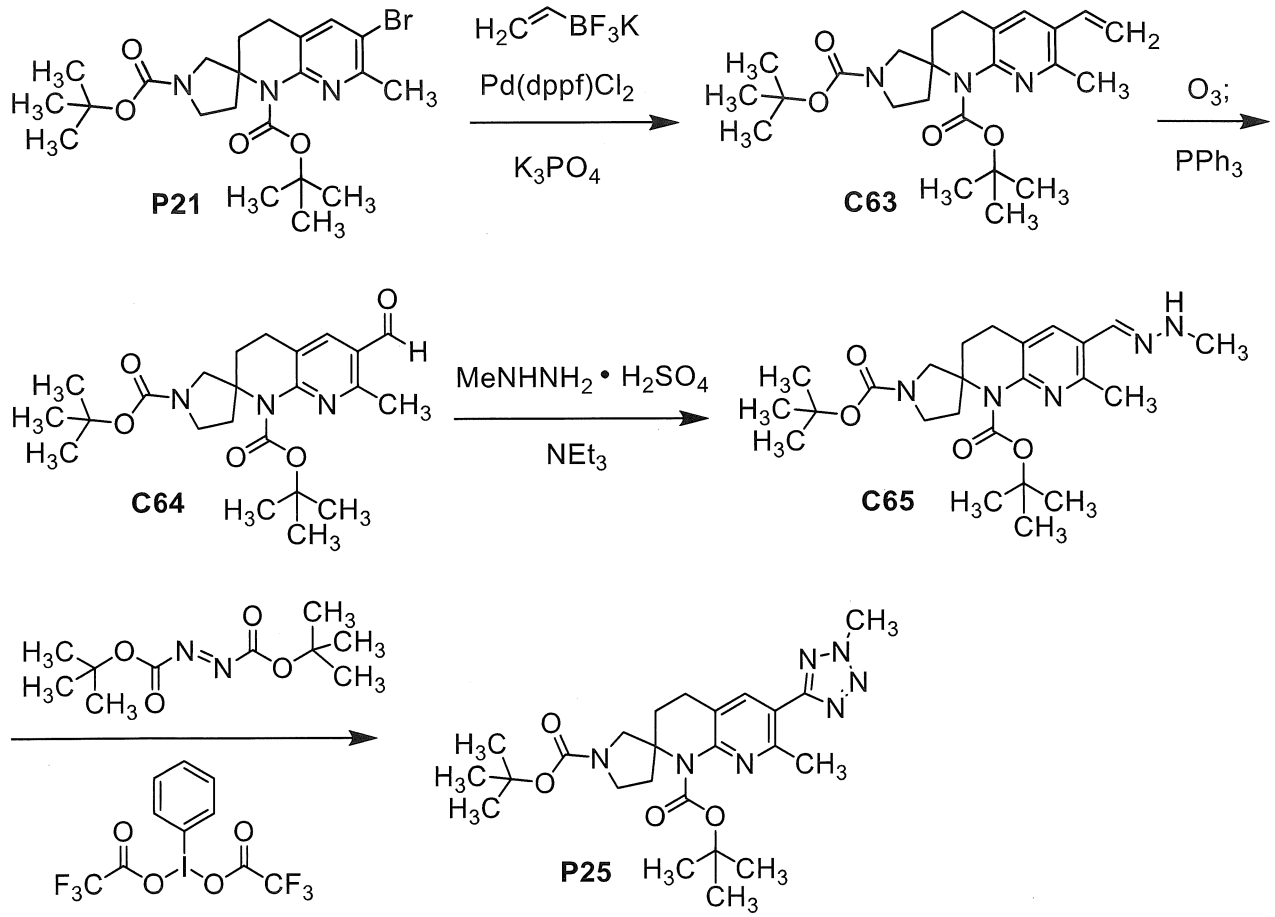
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất mà là tert-butyl (2S)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat hoặc muối của nó. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất mà là tert-butyl (2S)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat. Theo một số phương án khác, sáng chế đề xuất dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat. Theo một số phương án khác, dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-P23.

Theo một số phương án, dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm tại ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng

X-P23. Theo một số phương án, dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm tại ít nhất ba đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-P23. Theo một số phương án, dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm tại ít nhất bốn (ví dụ 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10) đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-P23. Theo một số phương án, dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trên FIG. 3.

Ví dụ điều chế P25

*Di-*tert*-butyl 7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1,1'-dicarboxylat(**P25**)*



*Bước 1. Tổng hợp di-*tert*-butyl 6-ethenyl-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1,1'-dicarboxylat (**C63**).*

Hỗn hợp của **P21** (15,0 g, 31,1 mmol), kali vinyltrifloborat (10,4 g, 77,6 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II) (2,27 g, 3,10 mmol), và kali phosphat (19,8 g, 93,3 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (500 mL) được khuấy tại 95°C trong 16 giờ, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được lọc; chất lọc được rót vào trong nước (4 L) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 800 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sau khi cặn đã được kết hợp với sản phẩm của phản ứng 11 được thực hiện sử dụng **P21** (5,00 g, 10,4 mmol), nó được tinh chế qua sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 20% etyl axetat trong ete dầu mỏ), thu được **C63** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất kết hợp: 17,1 g, 38,9 mmol, 94%. LCMS *m/z* 430,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,46 (br s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 17,4, 11,1 Hz, 1H), 5,59 (br d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,37 – 5,24 (m, 1H), [3,90 (d, *J* = 11,0 Hz) và 3,72 (d, *J* = 11,0 Hz), tổng cộng 1H], 3,64 – 3,41 (m, 2H), 3,38 – 3,24 (m, 1H), [2,86 – 2,64 (m), 2,62 – 2,39 (m), và 2,16 – 1,72 (m), tổng cộng 9H], 1,45 (s, 18H).

*Bước 2. Tổng hợp di-*tert*-butyl 6-formyl-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1,1'-dicarboxylat (**C64**).*

Dung dịch của **C63** (17,0 g, 39,6 mmol) trong diclometan (200 mL) được làm nguội xuống −78°C, và luồng oxy giàu bằng ozon được dựa vào tới khi màu xanh dương vẫn còn. Sau 5 phút bổ sung, luồng nitơ khô được làm sủi bọt qua hỗn hợp phản ứng tới khi màu xanh dương đã biến mất, ngay lúc đó triphenylphosphin (20,7 g, 78,9 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 2 giờ, tại thời điểm đó phân tích LCMS chỉ ra sự có mặt của **C64**: LCMS *m/z* 454,3 $[M+Na^+]$. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được cô *trong chân không*, cặn được tinh chế sử dụng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 50% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để cung cấp **C64** ở dạng gôm không màu. Hiệu suất: 9,98 g, 23,1 mmol, 58%.

*Bước 3. Tổng hợp di-*tert*-butyl 7-metyl-6-[(2-metylhydrazinyliden)metyl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1,1'-dicarboxylat (**C65**).*

Dung dịch của metylhydrazin sulfat (3,20 g, 22,2 mmol) và trietylamin (7,78 mL, 55,8 mmol) trong metanol (50 mL) được khuấy tại 25°C trong 5 phút, ngay lúc đó dung dịch của **C64** (7,98 g, 18,5 mmol) trong metanol (20 mL) được bổ sung. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 25°C trong 1 giờ, thu gom chất kết tủa qua việc lọc thu được

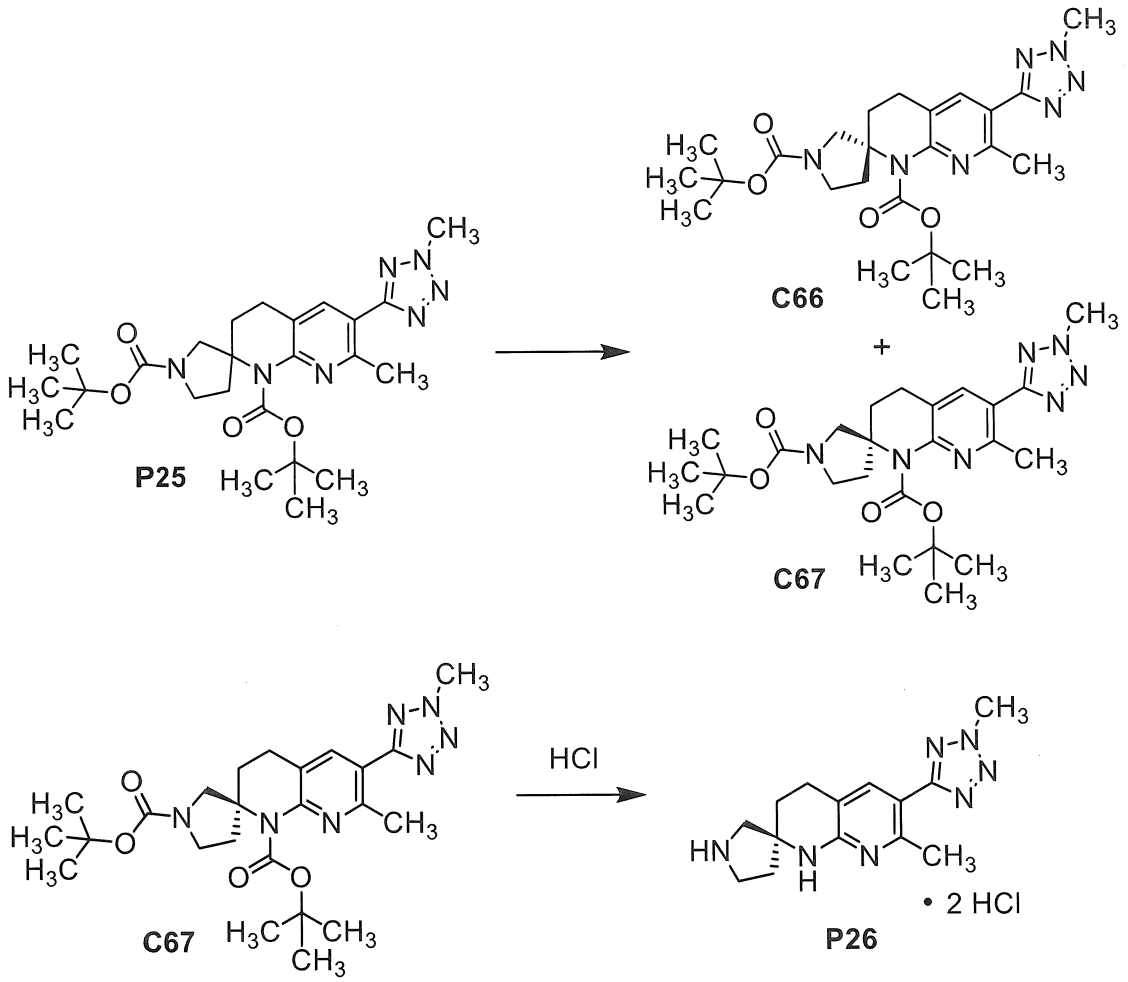
C65 ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 7,60 g, 16,5 mmol, 89%. LCMS *m/z* 460,3 $[M+H]^+$.

*Bước 4. Tổng hợp di-*tert*-butyl 7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1,1'-dicarboxylat (**P25**).*

Dung dịch của **C65** (6,70 g, 14,6 mmol) trong hỗn hợp của 2,2,2-trifloetanol (35 mL) và diclometan (35 mL) được bổ sung di-*tert*-butyl azodicarboxylat (4,36 g, 18,9 mmol), sau đó là [bis(trifloacetoxy)iodo]benzen (33,2 g, 77,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 30 phút, ngay lúc đó nó được rót vào trong dung dịch natri sulfit nước bão hòa (300 mL) và được chiết bằng diclometan (2 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*; sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 20% etanol trong diclometan) cung cấp **P25** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 2,10 g, 4,32 mmol, 30%. LCMS *m/z* 508,3 $[M+Na^+]$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,11 (s, 1H), 4,44 (s, 3H), [3,93 (d, J = 11,3 Hz) và 3,86 (d, J = 11,1 Hz), tổng cộng 1H], 3,68 – 3,56 (m, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 3,46 – 3,3 (m, 1H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), [2,69 – 2,58 (m) và 2,58 – 2,47 (m), tổng cộng 1H], 2,15 – 1,88 (m, 3H), 1,48 (br s, 18H).

Ví dụ điều chế P26

*(2S)-7-Metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**P26**)*



*Bước 1. Phân tách di-*tert*-butyl (2R)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1,1'-dicarboxylat (**C66**) và di-*tert*-butyl (2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1,1'-dicarboxylat (**C67**).*

Sự phân tách **P25** (2,37 g, 4,88 mmol) thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó được thực hiện sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn {Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21,2 x 250 mm, 5 µm; Pha động 9:1 cacbon dioxit / [metanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol)]; Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar}. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **C66**, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai được ký hiệu là **C67**.

C66 được phân tách ở dạng chất rắn. Hiệu suất: 1,01 g, 2,08 mmol, 43%. Thời gian lưu: 2,68 phút [Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol); Gradien: 5% B trong 1,0 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8,0 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar].

C67 được phân tách ở dạng dầu. Hiệu suất: 1,00 g, 2,06 mmol, 42%. Thời gian lưu: 3,33 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **C66**).

Xem dưới đây cho sự ấn định của hóa học lập thể tuyệt đối.

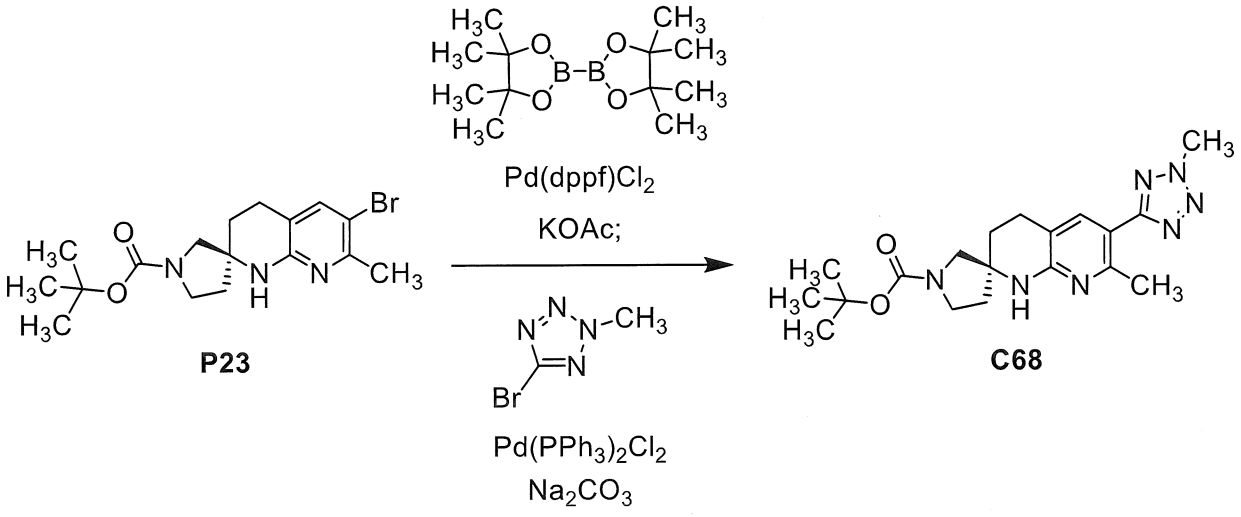
*Bước 2. Tổng hợp (2S)-7-metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**P26**).*

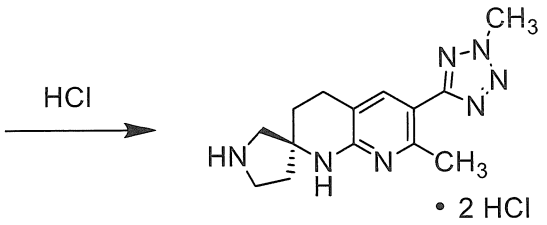
Dung dịch của **C67** (150 mg, 0,309 mmol) trong hỗn hợp của diclometan (1,0 mL) và 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (1,0 mL) được xử lý với dung dịch của hydro clorua trong 1,4-dioxan (4 M; 0,309 mL, 1,24 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **P26**: LCMS *m/z* 286,3 $[M+H]^+$. Cô đặc hỗn hợp phản ứng *trong chân không* thu được **P26** là chất rắn. Hiệu suất: 105 mg, 0,293 mmol, 95%.

Hóa học lập thể tuyệt đối được chỉ định được thiết lập theo cách sau đây. Mẻ này của **P26** được sử dụng để điều chế **3** và **4** ở *Ví dụ tổng hợp thay thế 3 và 4*. Mối tương quan giữa các mẻ của **3** và **4** đó với cùng các hợp chất được điều chế từ tiền chất của hóa học lập thể tuyệt đối đã biết (xem *Ví dụ 3 và 4)* được cung cấp trong *Quy trình tổng hợp thay thế của các Ví dụ 3 và 4.*

Ví dụ điều chế thay thế của P26

*(2S)-7-Metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**P26**)*





P26

Bước 1. Tổng hợp tert-*butyl (2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**C68**).*

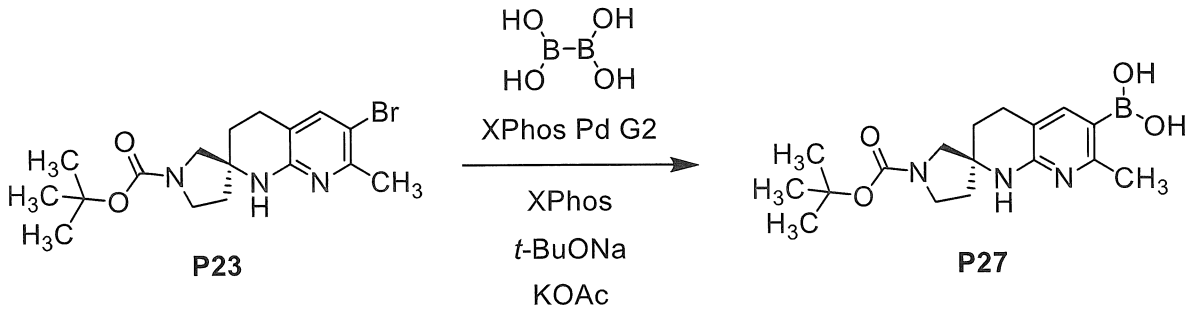
Hỗn hợp của 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (299 mg, 1,18 mmol), **P23** (300 mg, 0,785 mmol), phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II), diclometan (32,0 mg, 39,2 µmol), và kali axetat được làm khô trong lò (308 mg, 3,14 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được khử khí bằng cách sục bọt nitơ qua nó trong 5 phút. Lọ phản ứng này sau đó được bịt kín và được gia nhiệt tại 100°C trong khối nhôm trong 2 giờ, ngay lúc đó nó được cho phép làm nguội đến nhiệt độ phòng. 5-Bromo-2-metyl-2*H*-tetrazol (134 mg, 0,822 mmol), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (27,5 mg, 39,2 µmol), và dung dịch nước được khử khí của natri cacbonat (2,0 M; 0,981 mL, 1,96 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khử khí lại với việc sục khí nitơ trong 5 phút. Nó sau đó được khuấy tại 90°C trong 18 giờ, làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với etyl axetat, và được lọc qua đất tảo cát. Lớp hữu cơ của chất lọc được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*; phân tích LCMS chỉ ra sự có mặt của **C68**: LCMS *m/z* 386,3 $[M+H]^+$. Sắc ký silica gel (Gradien: 20% đến 50% etyl axetat trong heptan) cung cấp **C68** ở dạng dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất: 280 mg, 0,726 mmol, 92%. Mẻ này của **C68** được sử dụng trong *Ví dụ 3 và 4* dưới đây.

*Bước 2. Tổng hợp (2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**P26**).*

Hỗn hợp của **C68** (185 mg, 0,480 mmol) và dung dịch của hydro clorua trong 2-propanol (1,25 M; 1,9 mL, 2,4 mmol) được gia nhiệt đến 50°C trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng *trong chân không* cung cấp **P26** là chất rắn, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 170 mg, 0,47 mmol, 98%.

Ví dụ điều chế P27

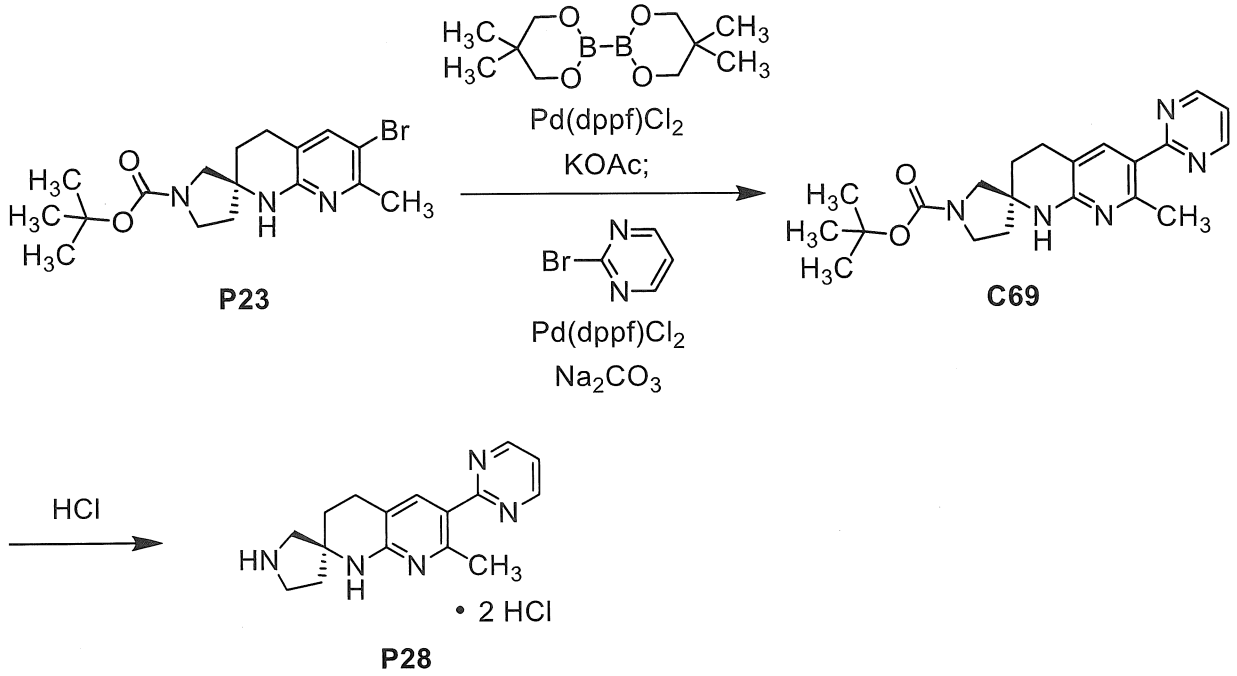
*Axit [(2S)-1'-(*tert*-Butoxycacbonyl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-6-yl]boronic (**P27**)*



Bình phản ứng chứa hỗn hợp của **P23** (19,5 g, 51,0 mmol), kali axetat (12,5 g, 127 mmol), natri *tert*-butoxit (49,0 mg, 0,510 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) [XPhos Pd G2; 401 mg, 0,510 mmol), và 2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (XPhos; 729 mg, 1,53 mmol) được làm sạch bằng nitơ. Metanol (200 mL), etan-1,2-diol (20 mL), và tetrahydroxydiboron (11,4 g, 127 mmol) sau đó được bổ sung, ngay lúc đó nitơ được sục khí qua hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong là 50°C trong 2 giờ, làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó đến 0°C, và được điều chỉnh đến pH 14 bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit nước (4 M; 80 mL*) {Thận trọng: sự thoát khí}*. Hỗn hợp thu được được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút và được lọc; chất lọc được cô *trong chân không* và được chiết hai lần với *tert*-butyl metyl ete. Các lớp hữu cơ kết hợp sau đó được chiết bằng dung dịch natri hydroxit nước (2 M; 2 x 100 mL). Tất cả các lớp nước được kết hợp, và hỗn hợp khuấy được xử lý theo giọt với axit hydrocloric (4 M; khoảng 20 mL) tới khi các chất rắn đã kết tủa (điều này xảy ra tại độ pH bằng khoảng 9). Sau khi hỗn hợp đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút bổ sung, nó được chiết bốn lần với etyl axetat. Các lớp etyl axetat kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không* để cung cấp **P27** ở dạng bột màu vàng nhạt. Hiệu suất: 12,5 g, 36,0 mmol, 71%. LCMS *m/z* 348,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4), các đỉnh đặc trưng: δ 7,74 (br s, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 2,92 – 2,72 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,12 – 1,83 (m, 4H), [1,47 (s) và 1,46 (s), tổng cộng 9H].

Ví dụ điều chế P28

*(2S)-7-Metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**P28**)*



P23 C69 P28

Bước 1. Tổng hợp tert-*butyl (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**C69**).*

Nitơ được sục khí qua hỗn hợp của kali axetat được làm khô trong lò (2,07 g, 21,1 mmol), **P23** (nguyên liệu từ *Ví dụ điều chế P23 và P24*; 2,02 g, 5,28 mmol), 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan (1,79 g, 7,92 mmol), và phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II), diclometan (216 mg, 0,264 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được gia nhiệt trong khối nhôm 105°C trong 2 giờ, ngay lúc đó nó được phép làm nguội xuống nhiệt độ phòng và sau đó được xử lý với 2-bromopyrimidin (840 mg, 5,28 mmol), phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II), diclometan bổ sung (216 mg, 0,264 mmol), và dung dịch natri cacbonat nước (2,0 M; 7,93 mL, 15,9 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được vảy nitơ, nó được gia nhiệt đến 100°C trong 18 giờ, tại thời điểm đó phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **C69**: LCMS *m/z* 382,4 $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, được tách phần giữa dung dịch amoni clorua nước và etyl axetat, và sau đó toàn bộ hỗn hợp được lọc qua tấm đất tảo cát. Tấm lọc này được rửa với cả nước và etyl axetat, và lớp nước của chất lọc kết hợp được chiết bằng etyl axetat (2 x 30 mL). Sau

khi tất cả các lớp hữu cơ đã được kết hợp, chúng được rửa lần lượt với nước (100 mL) và dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Cặn (2,9 g) được hòa tan trong etyl axetat (10 mL) và được xử lý với SiliaMetS Thiol (SiliCycle, R51030B; 2 g); hỗn hợp thu được được gia nhiệt tại hồi lưu trong 10 phút và sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng. Lọc qua tấm đất tảo cát cung cấp chất lọc, mà được cô dưới áp suất giảm để thu được **C69** ở dạng gôm màu nâu (2 g). Nguyên liệu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

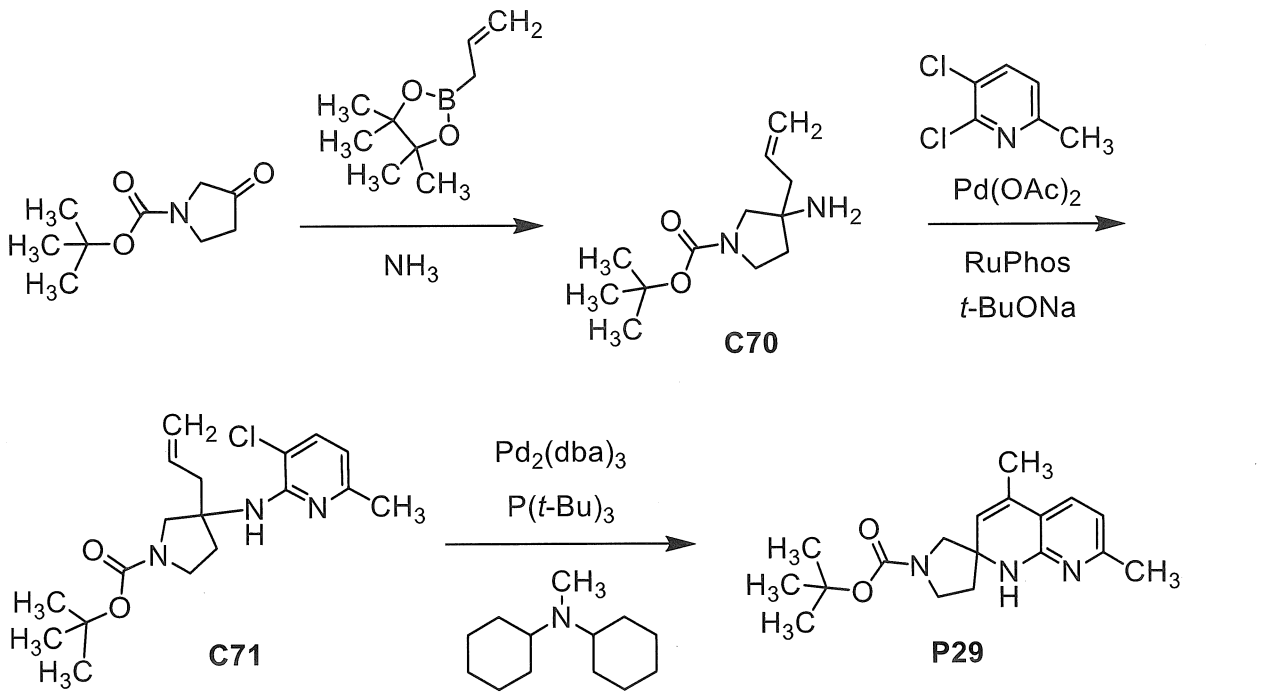
*Bước 2. Tổng hợp (2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**P28**).*

Dung dịch của hydro clorua được điều chế bằng cách bổ sung từ từ axetyl clorua (1,50 mL, 21,1 mmol) vào 2-propanol (4 mL). Trong bình riêng rẽ, **C69** (từ bước trước; 2 g; ≤5,28 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của propan-2-yl axetat (15 mL) và 2-propanol (15 mL); điều này yêu cầu sự gia nhiệt tại 50°C. Khi dung dịch đã đạt tới, dung dịch hydro clorua được bổ sung từ từ vào nó, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 50°C trong 2 giờ. Nó sau đó được phép làm nguội từ từ đến nhiệt độ phòng trong khi đang được khuấy; tiếp tục khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Chất rắn tạo thành được thu gom qua lọc trong chân không dưới nitơ, cung cấp **P28** ở dạng chất rắn hút ẩm. Hiệu suất: 750 mg, 2,12 mmol, 40% qua 2 bước. LCMS *m/z* 282,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,91 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,43 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 3,46 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,5 Hz, 1H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,24 – 2,06 (m, 2H).

Hóa học lập thể tuyệt đối được chỉ định trên cơ sở sự chuyển hóa của lô **P28** này thành Ví dụ 14; hóa học lập thể tuyệt đối của **14** được thiết lập qua phân tích tia X đơn tinh thể (xem *Ví dụ 14* dưới đây).

Ví dụ điều chế P29

tert-*Butyl 4,7-dimetyl-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P29**)*



Bước 1. Tổng hợp tert-*butyl 3-amino-3-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (**C70**).*

Hỗn hợp của *tert*-butyl 3-oxopyrrolidin-1-carboxylat (500 mg, 2,70 mmol) và dung dịch của amoniac trong metanol (7 M; 3,9 mL, 27 mmol) được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch này sau đó được bổ sung, theo giọt, dung dịch của 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (907 mg, 5,40 mmol) trong metanol, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không*, và cặn được cho qua sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) để cung cấp **C70**. Hiệu suất: 200 mg, 0,884 mmol, 33%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 5,91 – 5,76 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,15 (br d, *J* = 11 Hz, 1H), 3,53 – 3,38 (m, 2H), 3,32 – 3,08 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Bước 2. Tổng hợp tert-*butyl 3-[(3-clo-6-metylpyridin-2-yl)amino]-3-(prop-2-en-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (**C71**).*

Lọ chứa hỗn hợp của 2,3-diclo-6-metylpyridin (100 mg, 0,617 mmol), **C70** (168 mg, 0,742 mmol), paladi(II) axetat (6,93 mg, 30,9 μmol), 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxybiphenyl (RuPhos; 28,8 mg, 61,7 μmol), và natri *tert*-butoxit (119 mg, 1,24 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) được vảy nitơ, được bịt kín, và được gia nhiệt tại 80°C qua đêm. Phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **C71**: LCMS *m/z* 352,3 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt

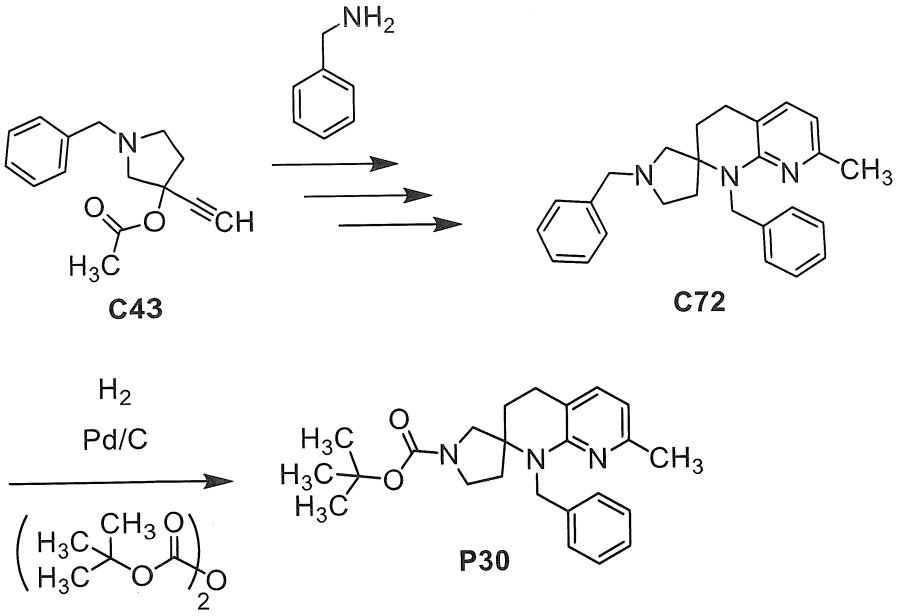
độ phòng và được tách phần giữa nước và diclometan. Lớp nước được chiết bằng diclometan, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, được cô *trong chân không*, và được cho qua sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 50% etyl axetat trong heptan) để cung cấp **C71** ở dạng dầu mà hóa rắn sau khi đứng. Hiệu suất: 121 mg, 0,344 mmol, 56%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,42 – 6,34 (m, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,11 – 5,03 (m, 1H), 5,03 – 4,93 (m, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 1H), [3,62 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 11,6 Hz), 3,56 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 11,4 Hz), và 3,54 – 3,36 (m), tổng cộng 3H], 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 2,45 – 2,28 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,50 – 1,41 (br s, 9H).

Bước 3. Tổng hợp tert-*butyl 4,7-dimetyl-1*H-*spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P29**).*

Hỗn hợp của **C71** (40 mg, 0,11 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (5,20 mg, 5,68 µmol), *N*-xyclohexyl-*N*-metylxyclohexanamin (111 mg, 0,568 mmol), và tri-*tert*-butylphosphin (1,15 mg, 5,68 µmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1,0 mL) được khử khí và sau đó được gia nhiệt tại 80°C trong 2 giờ. Nhiệt được tăng đến 120°C, và hỗn hợp phản ứng được duy trì tại nhiệt độ đó trong 3 ngày. Phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **P29**: LCMS *m/z* 316,3 $[M+H]^+$. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã nguội đến nhiệt độ phòng, nó được tách phần giữa etyl axetat và nước, và lớp nước được chiết hai lần với etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*; sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 100% etyl axetat trong heptan) thu được **P29**. Hiệu suất: 30 mg, 95 µmol, 86%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*), các đỉnh đặc trưng: δ 7,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,27 (br s, 1H), 5,06 – 4,99 (br s, 1H), 3,58 – 3,40 (m, 3H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), [1,96 (s) và 1,96 (s), tổng cộng 3H], [1,46 (s) và 1,44 (s), tổng cộng 9H].

Ví dụ điều chế P30

tert-*Butyl 1-benzyl-7-metyl-3,4-dihydro-1*H-*spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P30**)*



*Bước 1. Tổng hợp 1,1'-dibenzyl-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] (C72).*

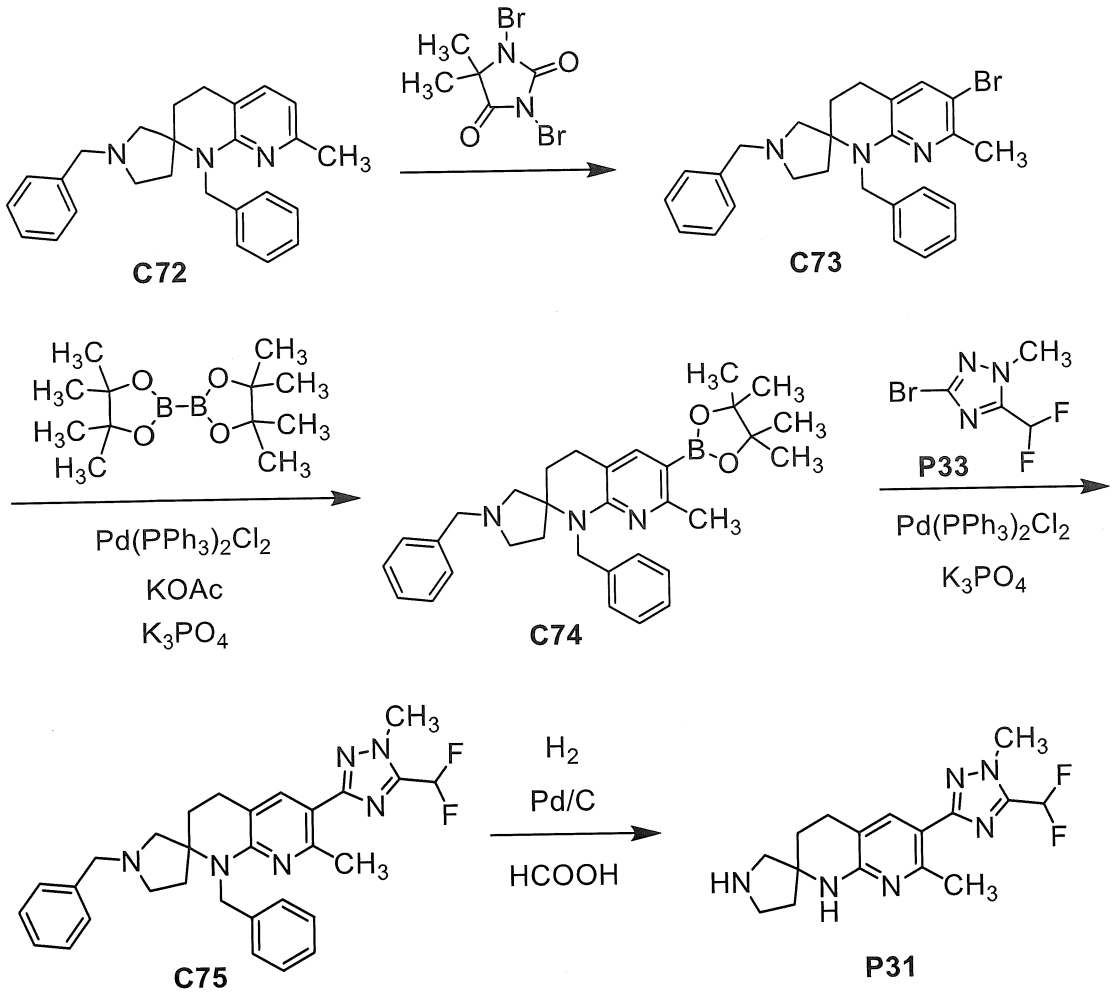
Sự chuyển hóa của **C43** thành **C72** được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **C47** từ **C43** trong *Ví dụ điều chế P17 và P18*, bằng cách sử dụng 1-phenylmetanamin thay cho 1-(4-metoxyphenyl)metanamin. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) cung cấp **C72**. Năng suất cho bước tạo vòng để cung cấp **C72**: 580 mg, 1,51 mmol, 69%.

Bước 2. Tổng hợp tert*-butyl 1-benzyl-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**P30**).*

Hỗn hợp của **C72** (550 mg, 1,43 mmol), paladi trên cacbon (50 mg, 0,143 mmol), và di-*tert*-butyl dicacbonat (376 mg, 1,72 mmol) trong metanol (20 mL) được hydro hóa qua đêm tại 75 psi. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đất tảo cát, và chất lọc được cô *trong chân không*; sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 100% etyl axetat trong heptan) thu được **P30** là chất bán rắn màu trắng. Hiệu suất: 482 mg, 1,22 mmol, 85%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,29 – 7,07 (m, 6H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 6,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,15 – 4,99 (m, 1H), 4,97 – 4,78 (m, 1H), 3,58 – 3,19 (m, 4H), 2,87 – 2,71 (m, 2H), 2,31 – 2,16 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), [1,45 (s) và 1,43 (s), tổng cộng 9H].

Ví dụ điều chế P31

*6-[5-(Diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]* ***(P31)***



*Bước 1. Tổng hợp 1,1'-dibenzyl-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]* ***(C73)****.*

1,3-Dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (532 mg, 1,86 mmol) được bổ sung theo các phần vào dung dịch 0°C của **C72** (1,19 g, 3,10 mmol) trong diclometan (16 mL). Phân tích LCMS sau 1 giờ chỉ ra sự chuyển hóa thành **C73**: LCMS *m/z* 462,2 (kiểu đồng vị brom được quan sát thấy) $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan (20 mL), được rửa lần lượt với dung dịch natri sulfit nước bão hòa, dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa, và dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 50% etyl axetat trong heptan) thu được **C73** ở dạng dầu. Hiệu suất: 980 mg, 2,12 mmol, 68%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,32 – 7,12 (m, 11H, được giả định; bị che khuất một

phần bởi đỉnh dung môi), 5,03 (vạch bốn AB, J_{AB} = 16,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 26,6 Hz, 2H), 3,54 (vạch bốn AB, J_{AB} = 13,1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 41,8 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,88 (ddd, J = 8,5, 8,5, 3,4 Hz, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,12 (ddd, J = 13,4, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 1,99 (ddd, J = 13,7, 8,8, 5,2 Hz, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,81 (ddd, J = 13,4, 7,3, 3,5 Hz, 1H).

*Bước 2. Tổng hợp 1,1'-dibenzyl-7-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] (**C74**).*

Bình phản ứng được nạp 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (148 mg, 0,583 mmol), **C73** (180 mg, 0,389 mmol), phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II), diclometan (31,8 mg, 38,9 µmol), và kali axetat được làm khô trong lò (153 mg, 1,56 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Nitơ được sục khí qua hỗn hợp phản ứng trong 5 phút, ngay lúc đó lọ được bịt kín và được gia nhiệt tại 100°C trong khối nhôm trong 2 giờ. Phân tích LCMS chỉ ra sự có mặt của **C74**: LCMS *m/z* 510,4 $[M+H]^+$. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã làm nguội đến nhiệt độ phòng, nó được pha loãng với etyl axetat, và được lọc qua tấm đất tảo cát. Chất lọc được cô *trong chân không* để cung cấp **C74**, mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

*Bước 3. Tổng hợp 1,1'-dibenzyl-6-[5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] (**C75**).*

Diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (5,24 mg, 7,46 µmol), dung dịch nước của kali phosphat (2,0 M; 0,466 mL, 0,932 mmol), và 3-bromo-5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol (**P33**; 79,1 mg, 0,373 mmol) được bổ sung vào dung dịch của **C74** (từ bước trước; ≤0,389 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được vảy nitơ, bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt tại 70°C trong khối nhôm trong 1 giờ. Nhiệt độ này sau đó được tăng đến 100°C, và tiếp tục gia nhiệt qua đêm. 3-Bromo-5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol (**P33**; 79,1 mg, 0,373 mmol) lại được bổ sung, và việc gia nhiệt được thực hiện trong thêm 6 giờ, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được tách phần giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết hai lần với etyl axetat, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 100% etyl axetat trong heptan) cung cấp **C75**. Hiệu suất: 105 mg, 0,204 mmol, 52% qua 2 bước. LCMS *m/z* 515,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ

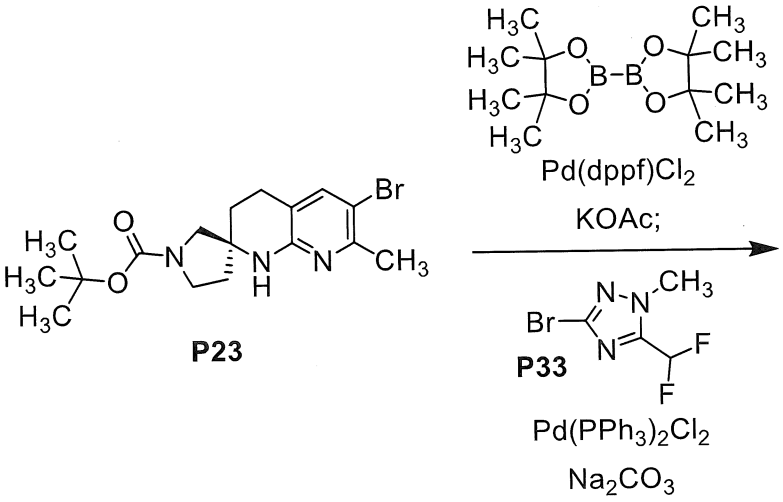
7,69 (s, 1H), 7,33 – 7,19 (m, 9H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,85 (t, J_{HF} = 52,6 Hz, 1H), 5,14 (vạch bốn AB, J_{AB} = 16,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 17,6 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,54 (vạch bốn AB, J_{AB} = 13,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 38,8 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 2H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,41 – 2,32 (m, 1H), 2,22 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 13,5, 8,3, 8,2 Hz, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,84 (ddd, J = 13,4, 7,3, 3,4 Hz, 1H).

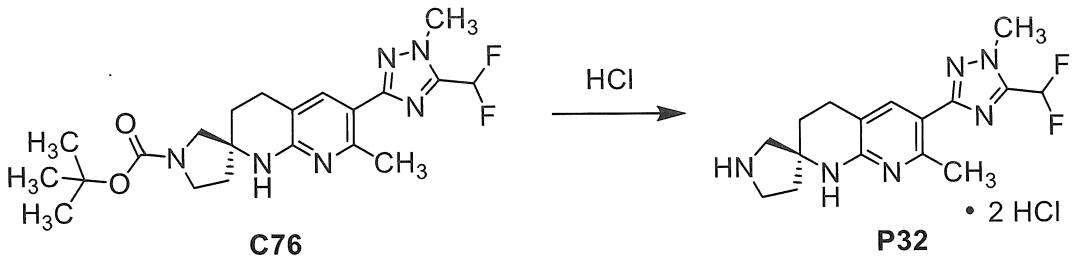
*Bước 4. Tổng hợp 6-[5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] (**P31**).*

Paladi trên cacbon (10%, ướt với nước; 20 mg) được bổ sung vào dung dịch của **C75** (105 mg, 0,204 mmol) trong metanol (5 mL) chứa một giọt axit formic, và hỗn hợp thu được được hydro hóa qua đêm tại nhiệt độ phòng và 70 psi. Sau khi lọc, chất lọc được cô *trong chân không* để cung cấp **P31** ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 63 mg, 0,19 mmol, 93%. LCMS *m/z* 335,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,20 (s, 1H), 6,86 (t, J_{HF} = 52,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,78 – 3,51 (m, 3H), 3,41 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,29 – 2,19 (m, 2H), 2,19 – 2,01 (m, 2H).

Ví dụ điều chế P32

*(2S)-6-[5-(Diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**P32**)*





C76 P32

Bước 1. Tổng hợp tert-*butyl (2*S*)-6-[5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**C76**).*

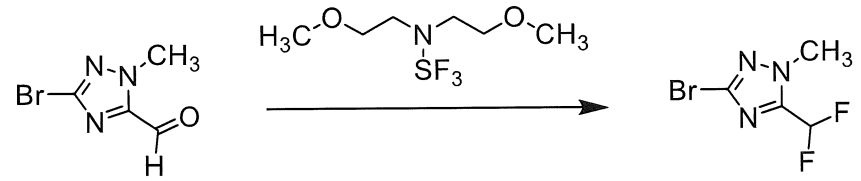
Sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **C68** từ **P23** trong *Ví dụ điều chế thay thế của **P26***, **P23** (220 mg, 0,575 mmol) và 3-bromo-5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol (**P33**;128 mg, 0,604 mmol) được sử dụng để điều chế **C76**. Sắc ký silica gel (Gradien: 20% đến 50% etyl axetat trong heptan) thu được **C76** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 110 mg, 0,253 mmol, 44%. LCMS *m/z* 435,4 $[M+H]^+$.

*Bước 2. Tổng hợp (2*S*)-6-[5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**P32**).*

Hỗn hợp của **C76** (110 mg, 0,253 mmol) trong dung dịch của hydro clorua trong 2-propanol (1,25 M, 1,0 mL, 1,2 mmol) được gia nhiệt tại 50°C trong 1 giờ. Phân tích LCMS chỉ ra thông tin của **P32**: LCMS *m/z* 335,3 $[M+H]^+$. Cô đặc *trong chân không* thu được **P32** là chất rắn. Hiệu suất: 74 mg, 0,182 mmol, 72%.

Ví dụ điều chế P33

*3-Bromo-5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol (**P33**)*



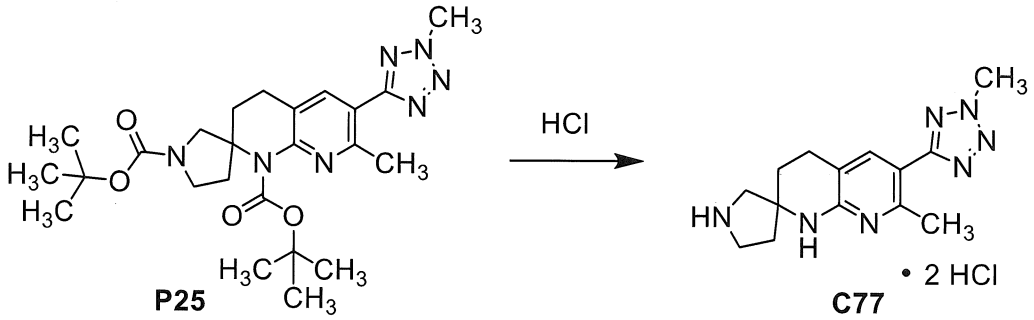
P33

[Bis(2-metoxyetyl)amino]sulfur triflorua (47,0 mL, 255 mmol) được bổ sung theo giọt vào hỗn hợp 0°C của 3-bromo-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehyt (24,2 g, 127 mmol) trong diclometan (400 mL); hỗn hợp phản ứng được phép làm ấm đến 20°C và khuấy tại 20°C trong 16 giờ. Sau khi bổ sung theo giọt của dung dịch natri bicacbonat nước, hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 x 300 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp

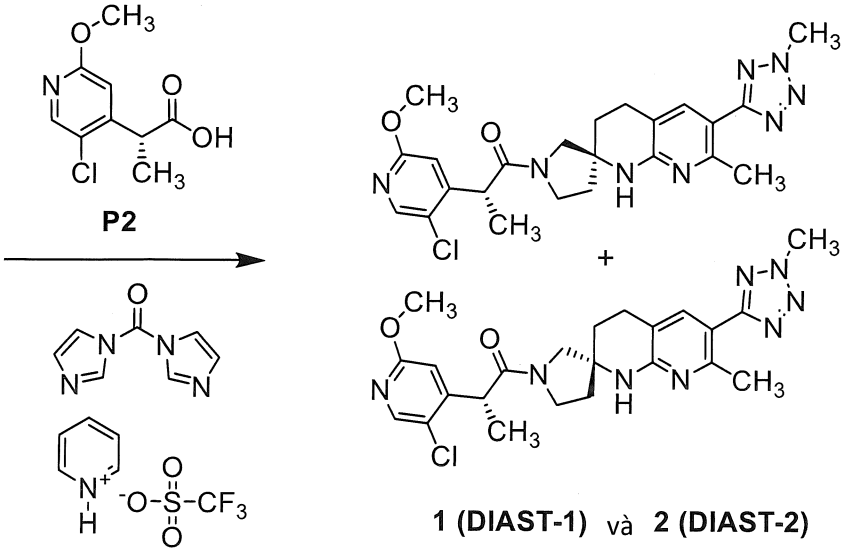
được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký trên silica gel (Gradien: 50% đến 70% diclometan trong ete dầu mỏ) thu được 3-bromo-5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol (**P33**) ở dạng dầu màu vàng nhạt (17,7 g). Nguyên liệu này được kết hợp với sản phẩm của phản ứng tương tự được thực hiện sử dụng 3-bromo-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehyt (12,0 g, 63,2 mmol); cô đặc dưới áp suất giảm cung cấp **P33** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất kết hợp: 25,2 g, 119 mmol, 63%. LCMS *m/z* 212 (kiểu đồng vị brom được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,06 (t, J_{HF} = 52,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

Ví dụ 1 và 2

(2R)-2-(5-Clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1 (1) và (2R)-2-(5-Clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2 (2)



P25 **C77**



P2

1 (DIAST-1) và **2 (DIAST-2)**

*Bước 1. Tổng hợp 7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**C77**).*

Dung dịch của hydro clorua trong 1,4-dioxan (4,0 M; 0,587 mL, 2,35 mmol) được bổ sung vào dung dịch của **P25** (285 mg, 0,587 mmol) trong hỗn hợp của diclometan (1 mL) và 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (1 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, phân tích LCMS chỉ ra sự có mặt của **C77**: LCMS *m/z* 286,3 $[M+H]^+$. Loại bỏ các chất dễ bay hơi *trong chân không* thu được **C77** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 210 mg, 0,586 mmol, định lượng.

*Bước 2. Tổng hợp (2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1 (**1**) và (2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2 (**2**).*

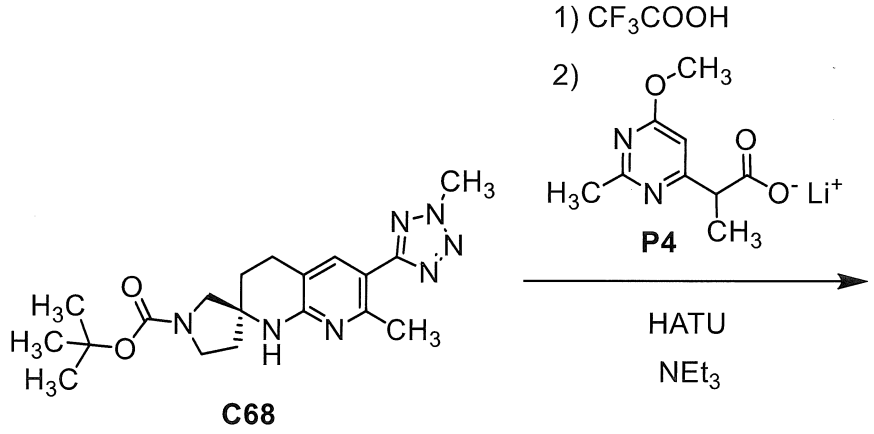
Dung dịch của **P2** (65,7 mg, 0,305 mmol) trong axetonitril (1 mL) được bổ sung pyridinium triflometansulfonat (140 mg, 0,611 mmol), và hỗn hợp được khuấy tới khi nó là dung dịch. 1,1'-cacbonyldiimidazol (49,4 mg, 0,305 mmol) được bổ sung trong một phần, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 45 phút, ngay lúc đó dung dịch của **C77** (104 mg, 0,290 mmol) trong axetonitril (2 mL) được đưa vào. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ, nó được pha loãng với dung dịch amoni clorua nước, và hỗn hợp thu được được chiết ba lần với etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 20% đến 100% etyl axetat trong heptan) thu được hỗn hợp của **1** và **2** ở dạng chất rắn màu trắng (105 mg), LCMS *m/z* 483,3 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. Việc tác các đồng phân không đối quang được thực hiện qua sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động 85:15 cacbon dioxit / (0,2% amoni hydroxit trong metanol); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]; đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **1** {(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1}, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là **2** {(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2}.

1 – Hiệu suất: 7,2 mg, 15 µmol, 5%. LCMS *m/z* 483,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,15 (s) và 8,14 (s), tổng cộng 1H], [7,87 (s) và 7,83 (s), tổng cộng 1H], [6,81 (s) và 6,75 (s), tổng cộng 1H], [4,39 (s) và 4,39 (s), tổng cộng 3H], [4,31 (q, J = 6,8 Hz) và 4,22 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], 3,90 (s, 3H), [3,9 – 3,81 (m) và 3,76 – 3,52 (m), tổng cộng 3H], [3,48 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz) và 3,35 (d, J = 10,7 Hz), tổng cộng 1H], [2,93 – 2,72 (m) và 2,6 – 2,46 (m), tổng cộng 2H], [2,60 (s) và 2,58 (s), tổng cộng 3H], 2,16 – 1,84 (m, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), [1,43 (d, J = 6,8 Hz) và 1,42 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]. Thời gian lưu: 2,32 phút [Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động 3:2 cacbon dioxit / (0,2% amoni hydroxit trong metanol); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar].

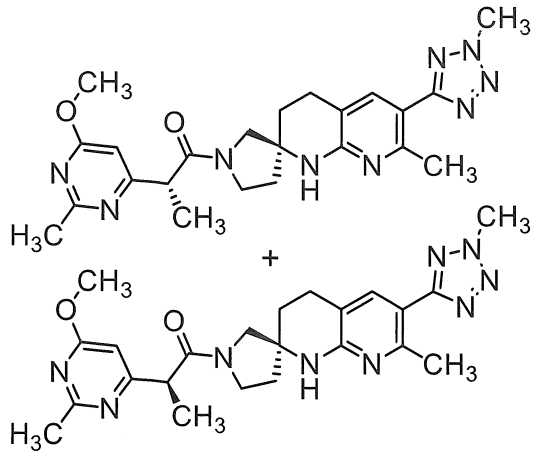
2 – Hiệu suất: 7,9 mg, 16 µmol, 6%. LCMS *m/z* 483,2 $[M+H]^+$. Thời gian lưu: 2,53 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **1**).

Ví dụ 3 và 4

*2-(6-Metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1 (**3**)* và *2-(6-Metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2 (**4**)*



C68



3 (DIAST-1) và **4 (DIAST-2)**

Axit trifloaxetic (2 mL) được bổ sung vào dung dịch của **C68** (280 mg, 0,726 mmol) trong diclometan (10 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nó sau đó được cô *trong chân không* và được làm bay hơi hai lần với etyl axetat để thu được nguyên liệu được khử bảo vệ ở dạng dầu màu nâu đậm (200 mg), LCMS *m/z* 286,3 $[M+H]^+$. Một phần của dầu này (35 mg) và **P4** (24,9 mg, 0,123 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 mL) và được xử lý với *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium hexaflophosphat (HATU; 70,0 mg, 0,184 mmol) và trietylamin (51,3 µL, 0,368 mmol), sau đó là *N,N*-dimetylformamit (2 giọt) để hỗ trợ độ hòa tan. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm, nó được pha loãng với diclometan, được rửa lần lượt với dung dịch natri bicacbonat nước và dung dịch natri clorua nước bão hòa, được lọc, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Sự tách các đồng phân không đối quang thành phần được thực hiện sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / (0,5% amoni hydroxit trong metanol); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]; đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **3** {2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1} và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là **4** {2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2}.

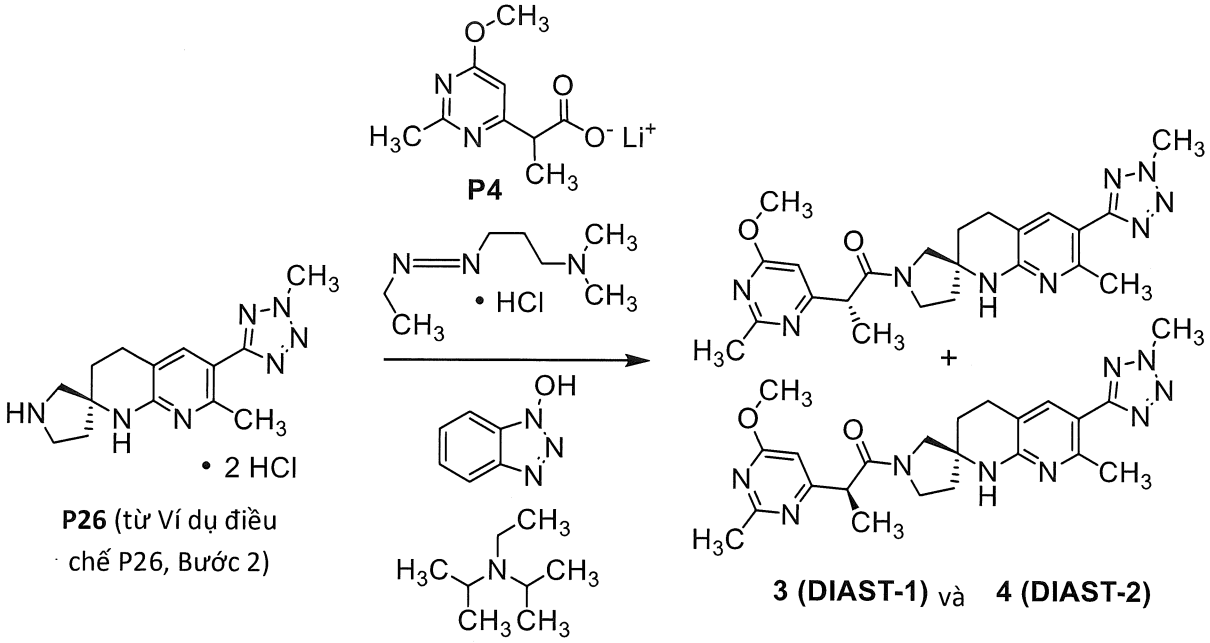
3 – Hiệu suất: 3,1 mg, 6,7 µmol, 5%. LCMS *m/z* 464,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [7,86 (s) và 7,85 (s), tổng cộng 1H], [6,65 (s) và 6,61 (s), tổng cộng 1H], [4,39 (s) và 4,39 (s), tổng cộng 3H], [4,05 (q, J = 7,0 Hz), 4,01 – 3,89 (m), 3,88 – 3,55

(m), 3,59 (s), và 3,53 (s), tổng cộng 5H], [3,98 (s) và 3,96 (s), tổng cộng 3H], 2,95 – 2,75 (m, 2H), [2,60 (s), 2,58 (s), và 2,55 (s), tổng cộng 6H], 2,19 – 1,71 (m, 4H), [1,46 (d, J = 7,1 Hz) và 1,44 (d, J = 7,1 Hz), tổng cộng 3H]. Thời gian lưu: 2,47 phút [Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 65:35 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,5% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar].

4 – Hiệu suất: 3,6 mg, 7,8 µmol, 6%. LCMS *m/z* 486,3 [M+Na$^+$]. Thời gian lưu: 2,92 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **3**).

Tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4

*2-(6-Metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1 (**3**)* và *2-(6-Metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2 (**4**)*



Dung dịch của **P26** (nguyên liệu từ *Ví dụ điều chế P26*; 105 mg, 0,293 mmol), **P4** (69,0 mg, 0,352 mmol), 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylcarbodiimit hydroclorua (EDCI; 169 mg, 0,882 mmol), 1*H*-benzotriazol-1-ol (119 mg, 0,881 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,255 mL, 1,46 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3 mL) được khuấy tại 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được pha loãng với nước (40 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng

dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) sau đó là việc tách hai dung dịch sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 30 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 85:15 cacbon dioxit / (2-propanol chứa 0,2% propan-2-amin); Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất ngược: 100 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **3** {2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1}, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là **4** {2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2}.

3 – Hiệu suất: 30 mg, 65 µmol, 22%. LCMS *m/z* 464,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [7,86 (s) và 7,84 (s), tổng cộng 1H], [6,65 (s) và 6,61 (s), tổng cộng 1H], [4,39 (s) và 4,39 (s), tổng cộng 3H], [4,04 (q, J = 7,0 Hz), 4,00 – 3,89 (m), 3,88 – 3,60 (m), 3,59 (s), và 3,53 (s), tổng cộng 5H], [3,97 (s) và 3,96 (s), tổng cộng 3H], [2,94 – 2,74 (m) và 2,67 – 2,59 (m), tổng cộng 2H], [2,60 (s), 2,58 (s), và 2,55 (s), tổng cộng 6H], [2,16 – 2,06 (m) và 2,06 – 1,71 (m), tổng cộng 4H], [1,46 (d, J = 7,1 Hz) và 1,44 (d, J = 7,1 Hz), tổng cộng 3H]. Thời gian lưu: 4,92 phút (Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: 2-propanol chứa 0,2% propan-2-amin; Gradien: 5% B trong 1,00 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8,00 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar).

4 – Hiệu suất: 30 mg, 65 µmol, 22%. LCMS *m/z* 464,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,85 (s, 1H), [6,62 (s) và 6,59 (s), tổng cộng 1H], [4,40 (s) và 4,39 (s), tổng cộng 3H], [4,04 (q, J = 7,1 Hz), 3,98 – 3,85 (m), 3,77 – 3,60 (m), 3,58 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 10,6 Hz), và 3,55 – 3,48 (m), tổng cộng 5H], [3,96 (s) và 3,91 (s), tổng cộng 3H], 2,92 – 2,76 (m, 2H), [2,59 (s), 2,57 (s), 2,56 (s), và 2,37 (s), tổng cộng 6H], [2,21 – 2,09 (m), 2,08 – 2,01 (m), và 2,01 – 1,78 (m), tổng cộng 4H], [1,47 (d, J = 6,9 Hz) và 1,42 (d, J = 7,0 Hz), tổng cộng 3H]. Thời gian lưu: 5,05 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **3**).

Đánh giá hai dung dịch là **3** và **4** được thực hiện trên cơ sở độ tương tự của các phổ ^{1}H NMR của đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất này (**3**) với mẫu của **3** từ *Ví dụ 3 và 4* ở

trên. Sự hỗ trợ khác được cung cấp bằng sự so sánh thời gian lưu sắc ký đối với mẻ này của **3** với các sản phẩm từ *Ví dụ 3 và 4* ở trên:

Thời gian lưu của **3** từ *Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4*: 2,28 phút

Thời gian lưu của **3** từ *Ví dụ 3 và 4*: 2,46 phút

Thời gian lưu của **4** từ *Ví dụ 3 và 4*: 2,91 phút

Các phân tích này được chạy sử dụng cùng phương pháp phân tích: [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 65:35 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,5% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar].

Hoạt tính sinh học (K_i) của các ví dụ tương ứng từ hai thí nghiệm này cũng nhất quán với những sự ấn định đã cho (dữ liệu từ các mẻ riêng rẽ mà được tổng hợp trong Bảng 2):

Ví dụ 3 từ *Ví dụ 3 và 4*: 0,36 nM

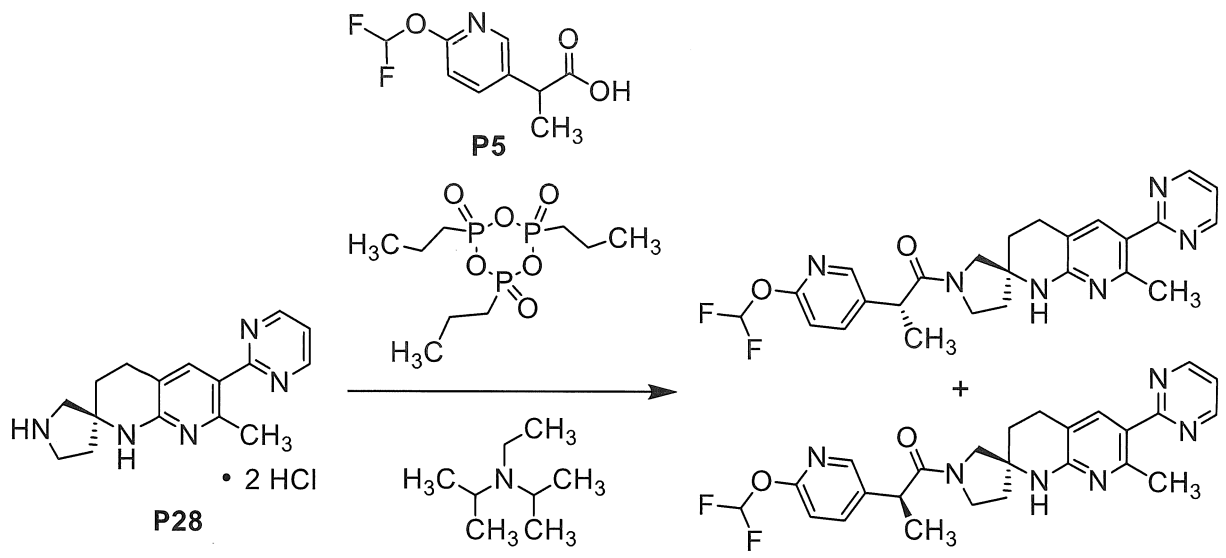
Ví dụ 3 từ *Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4*: 1,2 nM

Ví dụ 4 từ *Ví dụ 3 và 4*: 25 nM

Ví dụ 4 từ *Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4*: 34 nM

Ví dụ 5 và 6

*2-[6-(Diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1 (**5**) và 2-[6-(Diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2 (**6**)*



Hỗn hợp của **P28** (50 mg, 0,14 mmol), **P5** (30,6 mg, 0,141 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,12 mL, 0,69 mmol), và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (dung dịch 50% trong etyl axetat; 0,25 mL, 0,42 mmol) trong diclometan (10 mL) được khuấy tại 25°C trong 16 giờ, ngay lúc đó nó được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết bằng diclometan (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch natri bicacbonat nước (30 mL) và dung dịch natri clorua nước bão hòa (30 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) thu được hỗn hợp của **5** và **6**; các đồng phân không đối quang này được tách sử dụng HPLC pha đảo (Cột: Chiral Technologies Chiralpak IE; 50 x 250 mm; 10 µm; Pha động: 95:5 etanol / axetonitril; Tốc độ dòng: 60 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **5** {2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1} và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai được ký hiệu là **6** {2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2}; cả hai được tách ở dạng các chất rắn màu trắng.

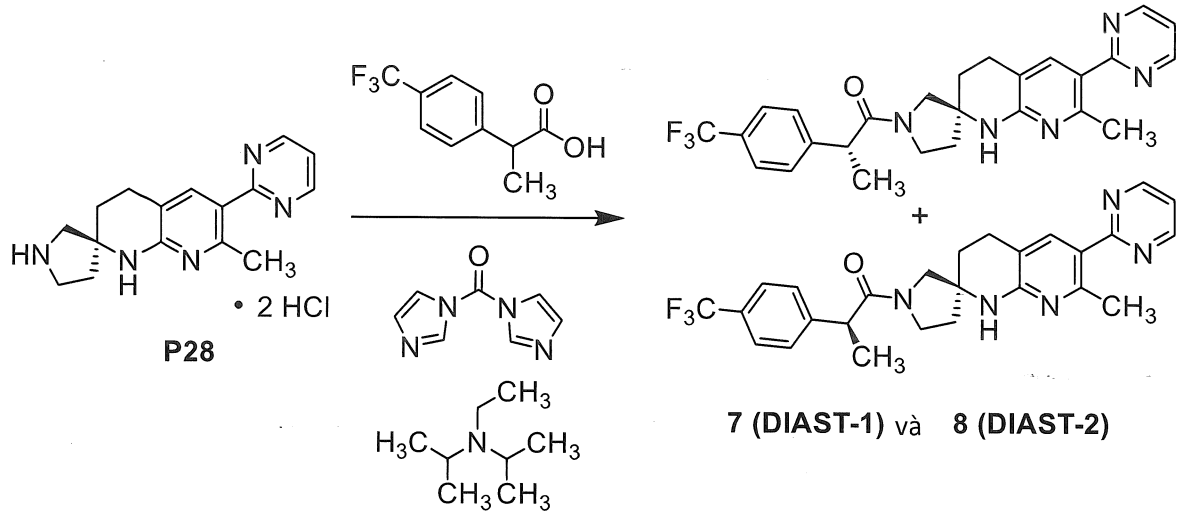
5 – Hiệu suất: 10 mg, 21 µmol, 15%. LCMS *m/z* 481,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,19 (d, J = 2,5 Hz) và 8,12 (d, J = 2,5 Hz), tổng cộng 1H], 7,88 – 7,76 (m, 2H), [7,52 (t, J_{HF} = 73,2 Hz) và 7,43 (t, J_{HF} = 73,1 Hz), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz),

tổng cộng 1H], [6,96 (d, J = 8,5 Hz) và 6,89 (d, J = 8,5 Hz), tổng cộng 1H], [4,07 (q, J = 6,9 Hz), 4,03 – 3,91 (m), 3,74 – 3,63 (m), 3,60 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,1 Hz), 3,58 – 3,51 (m), 3,44 (d, J = 12,4 Hz) và 3,40 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 5H], 2,92 – 2,77 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [2,22 – 2,10 (m), 2,08 – 1,93 (m) và 1,93 – 1,77 (m), tổng cộng 4H], [1,46 (d, J = 6,9 Hz) và 1,42 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]. Thời gian lưu: 7,12 phút (Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak AY-H; 4,6 x 250 mm; Pha động: 95:5:0,1 etanol / axetonitril / dietylamin; Tốc độ dòng: 0,6 mL/phút).

6 – Hiệu suất: 9,8 mg, 20 µmol, 14%. LCMS *m/z* 481,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,80 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,21 (d, J = 2,5 Hz) và 8,16 (d, J = 2,5 Hz), tổng cộng 1H], 7,90 – 7,78 (m, 2H), [7,54 (t, J_{HF} = 73,2 Hz) và 7,53 (t, J_{HF} = 73,2 Hz), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,98 (d, J = 8,5 Hz) và 6,96 (d, J = 8,5 Hz), tổng cộng 1H], [4,08 (q, J = 6,9 Hz) và 4,00 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,95 – 3,87 (m), 3,78 – 3,54 (m), 3,51 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 33,2 Hz), và 3,39 (d, J = 10,7 Hz), tổng cộng 4H], [2,94 – 2,71 (m) và 2,62 – 2,49 (m), tổng cộng 2H], [2,57 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [2,16 – 2,04 (m) và 2,02 – 1,84 (m), tổng cộng 3H], 1,78 – 1,70 (m, 1H), [1,45 (d, J = 7,0 Hz) và 1,42 (d, J = 7,0 Hz), tổng cộng 3H]. Thời gian lưu: 10,66 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **5**).

Ví dụ 7 và 8

*1-[(2S)-7-Metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on, DIAST-1 (7) và 1-[(2S)-7-Metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on, DIAST-2 (**8**)*



1,1'-cacbonyldiimidazol (240 mg, 1,48 mmol) được bổ sung theo phần vào dung dịch của axit 2-[4-(triflometyl)phenyl]propanoic (323 mg, 1,48 mmol) trong axetonitril (5 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 45 phút, hỗn hợp của **P28** (500 mg, 1,41 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,504 mL, 2,89 mmol) trong axetonitril (2 mL) được bổ sung. Tiếp tục khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt với dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa và dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Cặn được tách thành các chất đồng phân không đối quang thành phần của nó qua ký lỏng siêu tới hạn {Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 30 x 250 mm, 5 µm; Pha động 85:15 cacbon dioxit / [metanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol)]; Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất ngược: 100 bar}. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **7** {1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on, DIAST-1} và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai được ký hiệu là **8** {1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on, DIAST-2}; cả hai đều được phân tách ở dạng chất rắn.

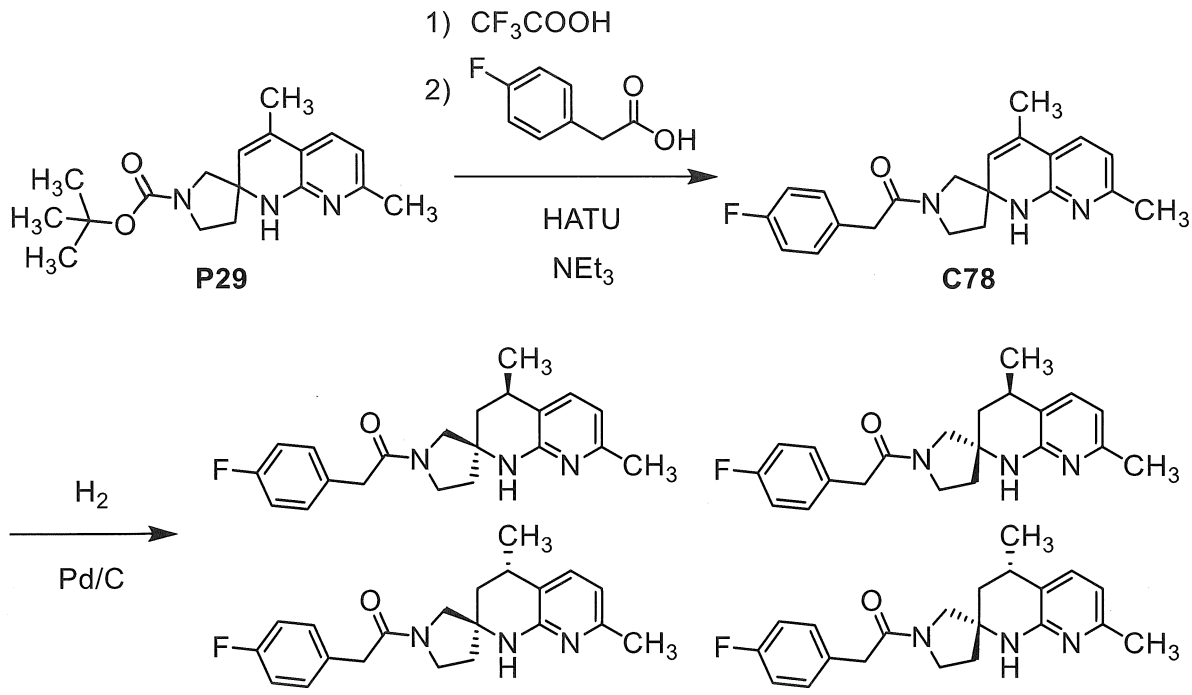
7 – Hiệu suất: 250 mg, 0,519 mmol, 37%. LCMS *m/z* 482,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,80 (d, J = 4,9 Hz) và 8,79 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,83 (s) và 7,75 (s), tổng cộng 1H], 7,68 – 7,62 (m, 2H), [7,54 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 8,1 Hz) và 7,49 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 8,1 Hz), tổng cộng 2H], [7,28 (t, J = 4,9 Hz) và 7,28 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,10 (q, J = 6,9 Hz) và 4,00 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,92 – 3,83 (m) và 3,71 (ddd, J = 12,5, 8,5, 6,2 Hz), tổng cộng 1H],

[3,62 – 3,46 (m), 3,46 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz), và 3,26 (d, J = 10,7 Hz), tổng cộng 3H], [2,91 – 2,75 (m), 2,68 – 2,58 (m), và 2,35 – 2,25 (m), tổng cộng 2H], [2,56 (s) và 2,53 (s), tổng cộng 3H], [2,13 – 1,99 (m) và 1,99 – 1,81 (m), tổng cộng 3H], 1,66 – 1,58 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,42 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]. Thời gian lưu: 4,28 phút [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol); Gradien: 5% B trong 1,0 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8,0 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar].

8 – Hiệu suất: 260 mg, 0,540 mmol, 38%. LCMS *m/z* 482,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,80 (d, J = 4,9 Hz) và 8,79 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,82 (s) và 7,81 (s), tổng cộng 1H], [7,64 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 8,1 Hz) và 7,57 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 8,2 Hz), tổng cộng 2H], [7,52 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 8,1 Hz) và 7,47 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 8,2 Hz), tổng cộng 2H], [7,29 (t, J = 4,9 Hz) và 7,28 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,09 (q, J = 6,9 Hz) và 4,03 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,96 – 3,87 (m) và 3,46 – 3,37 (m), tổng cộng 1H], [3,73 – 3,63 (m), 3,52 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 62,6 Hz), và 3,27 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 3H]. 2,90 – 2,71 (m, 2H), [2,57 (s) và 2,53 (s), tổng cộng 3H], [2,15 – 2,05 (m), 2,04 – 1,90 (m), và 1,89 – 1,70 (m), tổng cộng 4H], [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,43 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]. Thời gian lưu: 4,74 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **7**).

Ví dụ 9, 10, 11, và 12

*1-(4,7-Dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-1 (**9**), 1-(4,7-Dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-2 (**10**), 1-(4,7-Dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-3 (**11**),* và *1-(4,7-Dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-4 (**12**)*



9 (DIAST-1),**10 (DIAST-2)**, **11 (DIAST-3)**, và **12 (DIAST-4)**

*Bước 1. Tổng hợp 1-(4,7-dimetyl-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on (**C78**).*

Axit trifloaxetic (0,5 mL) được bổ sung vào dung dịch của **P29** (30 mg, 95 µmol) trong diclometan (3 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ các chất bay hơi qua sự cô đặc *trong chân không*, cặn được đồng bay hơi hai lần với etyl axetat và heptan, sau đó được hòa tan trong diclometan (5 mL). Dung dịch này được bổ sung trietylamin (13,3 µL, 95,4 µmol), axit (4-flophenyl)axetic (14,7 mg, 95,4 µmol), và *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium hexaflophosphat (HATU; 36,2 mg, 95,2 µmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ, nó được cô *trong chân không* và được tinh chế qua sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan), thu được **C78** ở dạng bột màu trắng nhờ. Hiệu suất: 34 mg, định lượng. LCMS *m/z* 352,2 $[M+H]^+$.

*Bước 2. Tổng hợp 1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-1 (**9**), 1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-2 (**10**), 1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-3 (**11**), và 1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-4 (**12**).*

Dung dịch của **C78** (22 mg, 63 µmol) trong metanol (3 mL) được xử lý với paladi trên cacbon (10%; 5 mg) và được hydro hóa qua đêm tại 50 psi. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được lọc, được cô *trong chân không*, và được cho qua sắc ký lỏng siêu tới hạn (Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol chứa 0,2% amoni hydroxit; Gradien: 3% đến 5% B; Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar) để tách bốn đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **9** {1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-1}, rửa giải thứ hai là **10** {1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-2}, rửa giải thứ ba là **11** {1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-3}, và rửa giải thứ ba là **12** {1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-4}.

9 – Hiệu suất: 1,2 mg, 3,4 µmol, 5%. LCMS *m/z* 354,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,31 – 7,21 (m, 2H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 7,05 – 6,94 (m, 2H), [6,48 (d, *J* = 7,5 Hz) và 6,47 (d, *J* = 7,5 Hz), tổng cộng 1H], [3,77 – 3,52 (m) và 3,44 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 12,1 Hz), tổng cộng 4H], [3,62 (s) và 3,39 (s), tổng cộng 2H], [2,90 – 2,77 (m) và 2,61 – 2,48 (m), tổng cộng 1H], 2,33 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), [1,33 (d, *J* = 6,7 Hz) và 1,28 (d, *J* = 6,7 Hz), tổng cộng 3H]. Thời gian lưu: 2,77 phút (Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 85:15 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar).

10 – Hiệu suất: 1,3 mg, 3,7 µmol, 6%. LCMS *m/z* 354,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,30 – 7,19 (m, 3H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 7,06 – 6,98 (m, 2H), [6,48 (d, *J* = 7,4 Hz) và 6,47 (d, *J* = 7,4 Hz), tổng cộng 1H], [3,75 – 3,55 (m) và 3,50 – 3,40 (m), tổng cộng 6H], 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), [2,13 – 1,79 (m) và 1,74 – 1,66 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh nước), tổng cộng 4H], 1,36 – 1,30 (m, 3H). Thời gian lưu: 2,92 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **9**).

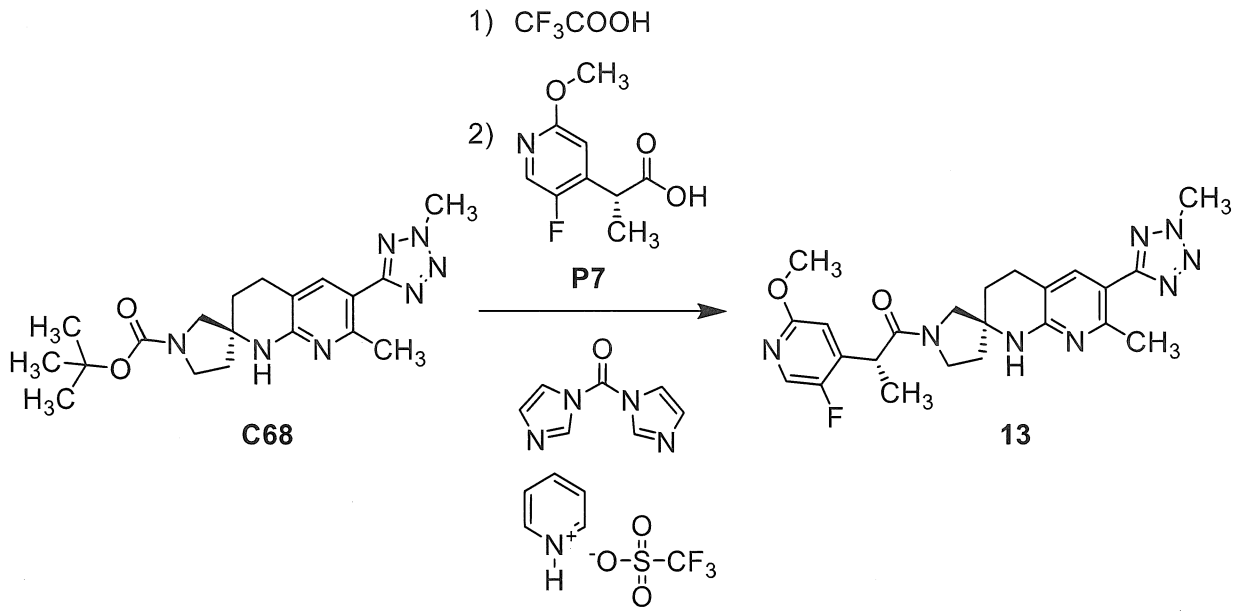
11 – Hiệu suất: 1,3 mg, 3,7 µmol, 6%.LCMS *m/z* 354,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,29 – 7,21 (m, 2H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), [6,48 (d, *J* = 7,5 Hz) và 6,47 (d, *J* = 7,5 Hz), tổng cộng 1H], [3,74 – 3,52 (m) và 3,45 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 12,0 Hz), tổng cộng 4H], [3,62 (s) và 3,39 (s), tổng cộng 2H], [2,90 – 2,78 (m) và 2,61 – 2,49 (m), tổng cộng 1H], [2,33 (s) và 2,32 (s), tổng cộng 3H], 2,10 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,94 (m, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), [1,32 (d, *J* = 6,7 Hz) và 1,28 (d, *J* = 6,7 Hz), tổng cộng 3H]. Thời gian lưu: 3,48 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **9**).

12 – Hiệu suất: 2,1 mg, 5,9 µmol, 9%. LCMS *m/z* 354,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,29 – 7,20 (m, 3H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), 7,06 – 6,98 (m, 2H), [6,48 (d, *J* = 7,4 Hz) và 6,46 (d, *J* = 7,4 Hz), tổng cộng 1H], [3,74 – 3,55 (m) và 3,50 – 3,40 (m), tổng cộng 6H], 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), [2,12 – 1,78 (m) và 1,74 – 1,66 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh nước), tổng cộng 4H], 1,36 – 1,30 (m, 3H). Thời gian lưu: 4,14 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **9**).

Bằng sự so sánh dữ liệu ^1H NMR, **9** và **11** là các đồng phân đối ảnh của nhau. Tương tự, **10** và **12** bao gồm một cặp đồng phân đối ảnh.

Ví dụ 13

*(2*R*)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**13**)*



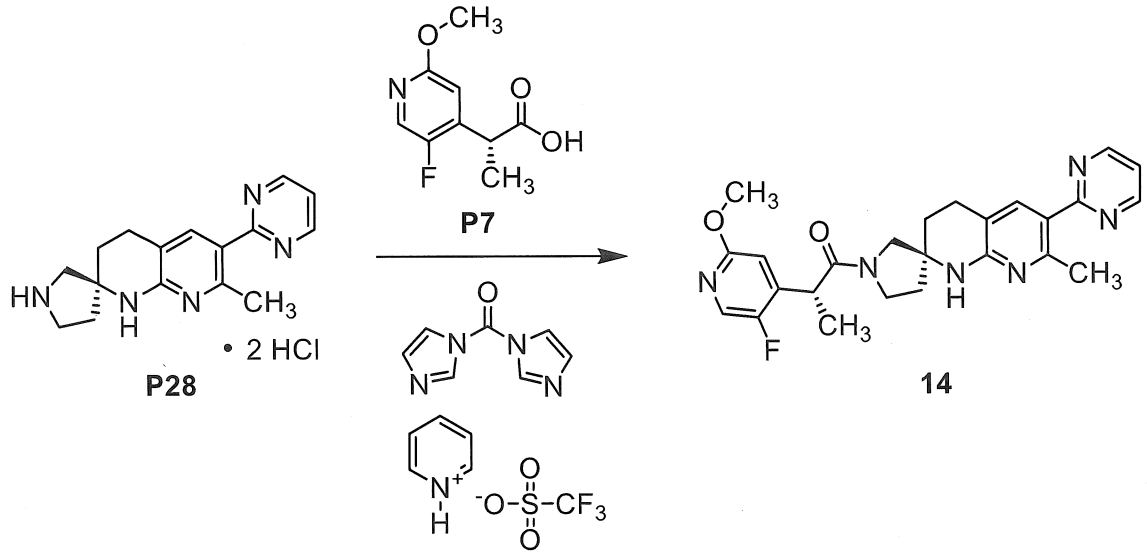
Dung dịch của **C68** (280 mg, 0,726 mmol) trong diclometan (10 mL) được xử lý với axit trifloaxetic (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nó sau đó được cô *trong chân không* và được bay hơi hai lần từ etyl axetat, cung cấp chất nền được bảo vệ ở dạng dầu màu nâu đậm (200 mg); một phần của nguyên liệu này được sử dụng ở bước ghép cặp sau đó.

Dung dịch của **P7** (36,4 mg, 0,183 mmol) trong axetonitril (3 mL) được bổ sung pyridinium triflometansulfonat (88,0 mg, 0,384 mmol), sau đó là 1,1'-cacbonyldiimidazol (31,1 mg, 0,192 mmol). Sau khi hỗn hợp này đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 45 phút, một phần của nguyên liệu được khử bảo vệ từ ở trên (73 mg, ≤0,18 mmol), ở dạng dung dịch trong axetonitril (3 mL), được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Nó sau đó được tách phần giữa diclometan và dung dịch amoni clorua nước loãng; lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan), sau đó là sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / (0,5% amoni hydroxit trong metanol); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar] cung cấp (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**13**). Hiệu suất: 13,6 mg, 29,1 µmol, khoảng 16%. LCMS *m/z* 489,3 [M+Na$^+$]. Thời gian lưu: 2,6 phút [Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 100

mm, 5 µm; Pha động: 65:35 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,5% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar].

Ví dụ 14

*(2R)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**14**)*



Pyridinium triflometansulfonat (1,02 g, 4,45 mmol) được bổ sung vào dung dịch của **P7** (nguyên liệu từ Bước 2 của *Ví dụ điều chế thay thế (#1) của **P7***; 422 mg, 2,12 mmol) trong axetonitril (10 mL). Dung dịch thu được được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (360 mg, 2,22 mmol) trong một phần, và hỗn hợp phản ứng được cho phép khuấy tại nhiệt độ phòng trong 45 phút, ngay lúc đó dung dịch của **P28** (nguyên liệu từ Bước 2 của *Ví dụ điều chế P28*; 750 mg, 2,12 mmol) trong axetonitril (5 mL) được bổ sung trong một phần. Sau khi phản ứng đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong thêm 3 giờ, nó được pha loãng với dung dịch amoni clorua nước bão hòa và được chiết ba lần với etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt với dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa và dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*; sắc ký silica gel (Gradien: 30% đến 100% etyl axetat trong heptan) thu được (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**14**) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hóa học lập thể tuyệt đối được chỉ định được ấn định trên cơ sở phân tích cấu trúc tia X đơn tinh thể được thực hiện trên **14** thu được từ sự kết tinh của lô này (xem dưới đây).

Hiệu suất: 670 mg, 1,45 mmol, 68%. LCMS *m/z* 463,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,80 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,99 (d, J = 1,6 Hz) và 7,98 (d, J = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,84 (s) và 7,81 (s), tổng cộng 1H], [7,30 (t, J = 4,9 Hz) và 7,29 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,78 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,27 (q, J = 6,9 Hz) và 4,19 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,83 (m) và 3,76 – 3,67 (m), tổng cộng 1H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [3,67 – 3,57 (m), 3,53 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 34,7 Hz), và 3,39 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 10,6 Hz), tổng cộng 3H], [2,94 – 2,72 (m) và 2,63 – 2,54 (m), tổng cộng 2H], [2,57 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], 2,15 – 1,83 (m, 3H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,8 Hz) và 1,43 (d, J = 6,8 Hz), tổng cộng 3H].

Việc tái kết tinh từ hỗn hợp 3:2 của etyl axetat và heptan cung cấp nguyên liệu với độ dư đồng phân không đối quang là 99,1%; sự tái kết tinh thêm nữa từ axetonitril thu được tinh thể đơn mà được sử dụng cho việc xác định cấu trúc tia X.

Sự xác định cấu trúc tia X đơn tinh thể của ***14***

Phân tích tia X đơn tinh thể

Thu thấp số lượng được thực hiện trên nhiễu xạ kế Bruker D8 Quest tại nhiệt độ phòng. Thu thập số liệu gồm các bản quét omega và phi.

Cấu trúc được phân tích bằng sự định pha bên trong sử dụng bộ phần mềm SHELX ở nhóm lớp tam tà *P*1. Cấu trúc sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử không phải hydro được phát hiện và được tinh chỉnh sử dụng các thông số dịch chuyển không đẳng hướng.

Các nguyên tử hydro được định vị trên nitơ được phát hiện từ bản đồ sự sai khác Fourier và sự tinh chỉnh với các khoảng cách được giới hạn. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt vào các vị trí đã tính toán và được để vào vị trí các nguyên tử mang chúng. Việc tinh chỉnh cuối cùng bao gồm các thông số chuyển vị đẳng hướng đối với tất cả các nguyên tử hydro.

Sự phân tích cấu trúc tuyệt đối sử dụng phương pháp xác suất (likelihood) (Hooft, 2008) được thực hiện bằng cách sử dụng PLATON (Spek). Kết quả cho thấy rằng cấu trúc tuyệt đối đã được gán chính xác. Phương pháp tính toán được rằng khả năng mà cấu trúc được gán chính xác là 100%. Thông số Hooft được báo cáo là 0,05 với esd (độ lệch chuẩn được ước tính) là (10) và thông số Parson được báo cáo là 0,04 với esd là (10).

Chỉ số R cuối là 4,5%. Vi sai Fourier cuối cho thấy không có mật độ điện tử mất mát hoặc được đặt không đúng chỗ.

Tinh thể thích hợp, thu thập số liệu, và thông tin tinh chế được tổng hợp trong Bảng A. Tọa độ nguyên tử, chiều dài liên kết, góc liên kết, và các thông số dịch chuyển được liệt kê trong Bảng B – D.

Phần mềm và tài liệu tham khảo

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006,** *39*, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009,** *42*, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, and A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Bảng A. Số liệu tinh thể và sự tinh chỉnh cấu trúc đối với **14**.

Công thức thực nghiệm	$C_{25}H_{27}FN_6O_2$
Khối lượng công thức	462,52
Nhiệt độ	296(2) K
Bước sóng	1,54178 Å
Hệ tinh thể	Tam tà

Nhóm không gian	*P*1
Các kích thước ô đơn vị	a = 10,4754(9) Å α = 81,768(5)°
	b = 10,5355(8) Å β = 80,815(5)°
	c = 11,0180(8) Å γ = 78,772(5)°
Thể tích	1169,50(16) Å^3
Z	2
Mật độ (được tính)	1,313 Mg/m^3
Hệ số hấp thụ	0,754 mm^{-1}
F(000)	488
Cỡ tinh thể	0,240 x 0,120 x 0,060 mm^3
Khoảng theta cho sự thu thập số liệu	4,092 đến 72,270°
Khoảng chỉ số	$-12<=h<=12, -12<=k<=12, -12<=l<=13$
Sự phản xạ được thu thập	21430
Sự phản xạ độc lập	7296 [R_{int} = 0,0428]
Tính đầy đủ với theta = 67,679°	98,0 %
Sự hiệu chỉnh độ hấp thụ	Thực nghiệm
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên F^2
Số liệu / sự giới hạn / các thông số	7296 / 5 / 625
Mức độ phù hợp trên F^2	1,062
Chỉ số *R* cuối cùng [$I>2\sigma(I)$]	$R1$ = 0,0446, $wR2$ = 0,1114
Các chỉ số *R* (tất cả số liệu)	$R1$ = 0,0527, $wR2$ = 0,1168
Thông số cấu trúc tuyệt đối	0,04(10)
Hệ số tắt	n/a
Đỉnh và lỗ sai khác lớn nhất	0,148 và -0,173 e.Å^{-3}

Bảng B. Các tọa độ nguyên tử (x 10^4) và các thông số dịch chuyển đồng vị tương đương ($Å^2$ x 10^3) đối với **14**. U(eq) được xác định là một phần ba vết của tenxơ U^{ij}.

	x	y	z	U(eq)
F(1)	1604(4)	1726(3)	11110(2)	102(1)
F(2)	8860(3)	8452(2)	3037(2)	76(1)
N(1)	512(3)	5134(3)	10290(3)	59(1)
N(2)	4192(3)	1871(3)	7816(3)	53(1)
N(3)	6543(3)	-105(3)	8407(3)	55(1)
N(4)	6740(3)	-2336(3)	8819(3)	48(1)
N(5)	6228(3)	-4410(3)	12960(3)	63(1)
N(6)	7450(4)	-5741(3)	11457(3)	62(1)
N(7)	9543(3)	4968(3)	3636(3)	57(1)
N(8)	6107(3)	8985(3)	5156(3)	56(1)
N(9)	3735(4)	8607(3)	7003(3)	61(1)
N(10)	3426(3)	8380(3)	9139(3)	54(1)
N(11)	3989(4)	4172(4)	11438(4)	76(1)
N(12)	2709(4)	5861(4)	12541(3)	70(1)
O(1)	344(3)	6324(3)	8383(3)	70(1)
O(2)	2839(3)	2132(4)	6383(3)	81(1)
O(3)	9449(4)	3639(3)	5483(3)	82(1)
O(4)	7448(3)	10447(3)	4814(3)	85(1)
C(1)	842(4)	3963(5)	10940(4)	66(1)
C(2)	644(4)	5155(4)	9077(4)	51(1)
C(3)	64(5)	7451(5)	9037(5)	74(1)

C(4)	1064(4)	4063(4)	8461(3)	52(1)
C(5)	1407(3)	2868(4)	9118(3)	50(1)
C(6)	1267(4)	2874(4)	10393(4)	62(1)
C(7)	1906(4)	1639(4)	8491(4)	56(1)
C(8)	788(5)	1213(5)	7997(5)	81(1)
C(9)	3017(4)	1889(4)	7485(3)	55(1)
C(10)	5293(4)	2231(4)	6912(3)	58(1)
C(11)	6370(4)	2208(4)	7686(4)	62(1)
C(12)	6095(4)	1192(4)	8798(3)	51(1)
C(13)	4592(4)	1495(4)	9059(3)	52(1)
C(14)	6749(4)	1266(4)	9916(4)	59(1)
C(15)	6407(4)	229(4)	10968(4)	58(1)
C(16)	6549(4)	-1081(4)	10530(3)	47(1)
C(17)	6599(3)	-1203(3)	9270(3)	44(1)
C(18)	6838(3)	-3450(4)	9603(3)	47(1)
C(19)	6987(4)	-4662(4)	8990(4)	56(1)
C(20)	6765(3)	-3431(4)	10887(3)	48(1)
C(21)	6620(4)	-2218(4)	11313(3)	49(1)
C(22)	6822(4)	-4606(4)	11815(4)	51(1)
C(23)	6289(5)	-5453(5)	13800(4)	74(1)
C(24)	6886(5)	-6666(5)	13529(5)	75(1)
C(25)	7472(5)	-6771(4)	12345(5)	73(1)
C(26)	9380(4)	6193(4)	3058(4)	59(1)
C(27)	9307(4)	4845(4)	4857(4)	55(1)
C(28)	9954(6)	2552(5)	4795(5)	82(1)
C(29)	8910(4)	5881(4)	5552(4)	56(1)

C(30)	8736(4)	7139(4)	4967(3)	49(1)
C(31)	9001(4)	7242(4)	3682(3)	51(1)
C(32)	8359(4)	8302(4)	5681(4)	55(1)
C(33)	9570(5)	8903(5)	5735(5)	82(1)
C(34)	7282(4)	9328(4)	5168(4)	58(1)
C(35)	5713(4)	7727(4)	5626(4)	55(1)
C(36)	4211(4)	8059(4)	5835(4)	56(1)
C(37)	3937(5)	9134(5)	4753(4)	74(1)
C(38)	5056(5)	9880(4)	4592(4)	68(1)
C(39)	3572(4)	6886(5)	5838(4)	67(1)
C(40)	3919(4)	5864(4)	6906(4)	63(1)
C(41)	3725(4)	6453(4)	8106(4)	53(1)
C(42)	3640(4)	7792(4)	8108(4)	51(1)
C(43)	3317(4)	7643(4)	10249(4)	54(1)
C(44)	3093(5)	8399(5)	11340(4)	74(1)
C(45)	3437(4)	6291(4)	10338(4)	54(1)
C(46)	3632(4)	5729(4)	9238(4)	54(1)
C(47)	3377(4)	5399(4)	11518(4)	58(1)
C(48)	3918(6)	3351(6)	12474(6)	91(2)
C(49)	3250(6)	3723(6)	13569(5)	88(2)
C(50)	2662(5)	4994(6)	13564(5)	79(1)

Bảng C. Độ dài liên kết [Å] và góc [°] đối với **14**.

F(1)-C(6)	1,364(5)
F(2)-C(31)	1,361(4)
N(1)-C(2)	1,319(5)
N(1)-C(1)	1,348(5)
N(2)-C(9)	1,335(5)
N(2)-C(10)	1,471(5)
N(2)-C(13)	1,473(5)
N(3)-C(17)	1,387(5)
N(3)-C(12)	1,458(5)
N(3)-H(3X)	0,97(2)
N(4)-C(17)	1,331(5)
N(4)-C(18)	1,351(4)
N(5)-C(23)	1,330(5)
N(5)-C(22)	1,340(5)
N(6)-C(22)	1,328(5)
N(6)-C(25)	1,353(5)
N(7)-C(27)	1,321(5)
N(7)-C(26)	1,347(5)
N(8)-C(34)	1,352(5)
N(8)-C(38)	1,461(5)
N(8)-C(35)	1,464(5)
N(9)-C(42)	1,387(5)
N(9)-C(36)	1,461(5)
N(9)-H(9X)	0,95(2)

N(10)-C(42)	1,338(5)
N(10)-C(43)	1,353(5)
N(11)-C(48)	1,331(6)
N(11)-C(47)	1,335(6)
N(12)-C(47)	1,331(6)
N(12)-C(50)	1,346(6)
O(1)-C(2)	1,362(5)
O(1)-C(3)	1,435(5)
O(2)-C(9)	1,241(5)
O(3)-C(27)	1,349(5)
O(3)-C(28)	1,432(6)
O(4)-C(34)	1,224(5)
C(1)-C(6)	1,339(6)
C(1)-H(1)	0,9300
C(2)-C(4)	1,382(5)
C(3)-H(3A)	0,9600
C(3)-H(3B)	0,9600
C(3)-H(3C)	0,9600
C(4)-C(5)	1,373(5)
C(4)-H(4)	0,9300
C(5)-C(6)	1,390(5)
C(5)-C(7)	1,518(6)
C(7)-C(9)	1,509(6)
C(7)-C(8)	1,532(6)
C(7)-H(7)	0,9800
C(8)-H(8A)	0,9600

C(8)-H(8B)	0,9600
C(8)-H(8C)	0,9600
C(10)-C(11)	1,514(6)
C(10)-H(10A)	0,9700
C(10)-H(10B)	0,9700
C(11)-C(12)	1,536(5)
C(11)-H(11A)	0,9700
C(11)-H(11B)	0,9700
C(12)-C(14)	1,520(5)
C(12)-C(13)	1,533(5)
C(13)-H(13A)	0,9700
C(13)-H(13B)	0,9700
C(14)-C(15)	1,524(6)
C(14)-H(14A)	0,9700
C(14)-H(14B)	0,9700
C(15)-C(16)	1,498(5)
C(15)-H(15A)	0,9700
C(15)-H(15B)	0,9700
C(16)-C(21)	1,370(5)
C(16)-C(17)	1,404(5)
C(18)-C(20)	1,407(5)
C(18)-C(19)	1,498(5)
C(19)-H(19A)	0,9600
C(19)-H(19B)	0,9600
C(19)-H(19C)	0,9600
C(20)-C(21)	1,397(5)

C(20)-C(22)	1,487(5)
C(21)-H(21)	0,9300
C(23)-C(24)	1,361(7)
C(23)-H(23)	0,9300
C(24)-C(25)	1,360(7)
C(24)-H(24)	0,9300
C(25)-H(25)	0,9300
C(26)-C(31)	1,345(5)
C(26)-H(26)	0,9300
C(27)-C(29)	1,382(6)
C(28)-H(28A)	0,9600
C(28)-H(28B)	0,9600
C(28)-H(28C)	0,9600
C(29)-C(30)	1,380(5)
C(29)-H(29)	0,9300
C(30)-C(31)	1,392(5)
C(30)-C(32)	1,505(5)
C(32)-C(34)	1,521(6)
C(32)-C(33)	1,536(6)
C(32)-H(32)	0,9800
C(33)-H(33A)	0,9600
C(33)-H(33B)	0,9600
C(33)-H(33C)	0,9600
C(35)-C(36)	1,531(6)
C(35)-H(35A)	0,9700
C(35)-H(35B)	0,9700

C(36)-C(39)	1,514(6)
C(36)-C(37)	1,543(6)
C(37)-C(38)	1,508(7)
C(37)-H(37A)	0,9700
C(37)-H(37B)	0,9700
C(38)-H(38A)	0,9700
C(38)-H(38B)	0,9700
C(39)-C(40)	1,516(6)
C(39)-H(39A)	0,9700
C(39)-H(39B)	0,9700
C(40)-C(41)	1,507(6)
C(40)-H(40A)	0,9700
C(40)-H(40B)	0,9700
C(41)-C(46)	1,365(5)
C(41)-C(42)	1,397(5)
C(43)-C(45)	1,396(6)
C(43)-C(44)	1,499(6)
C(44)-H(44A)	0,9600
C(44)-H(44B)	0,9600
C(44)-H(44C)	0,9600
C(45)-C(46)	1,393(6)
C(45)-C(47)	1,491(6)
C(46)-H(46)	0,9300
C(48)-C(49)	1,363(8)
C(48)-H(48)	0,9300
C(49)-C(50)	1,360(8)

C(49)-H(49)	0,9300
C(50)-H(50)	0,9300
C(2)-N(1)-C(1)	116,3(4)
C(9)-N(2)-C(10)	121,6(3)
C(9)-N(2)-C(13)	127,5(3)
C(10)-N(2)-C(13)	110,9(3)
C(17)-N(3)-C(12)	120,6(3)
C(17)-N(3)-H(3X)	111(3)
C(12)-N(3)-H(3X)	122(3)
C(17)-N(4)-C(18)	119,2(3)
C(23)-N(5)-C(22)	116,2(4)
C(22)-N(6)-C(25)	115,6(4)
C(27)-N(7)-C(26)	116,4(3)
C(34)-N(8)-C(38)	121,4(3)
C(34)-N(8)-C(35)	127,4(3)
C(38)-N(8)-C(35)	111,1(4)
C(42)-N(9)-C(36)	120,1(3)
C(42)-N(9)-H(9X)	115(3)
C(36)-N(9)-H(9X)	120(3)
C(42)-N(10)-C(43)	118,8(3)
C(48)-N(11)-C(47)	116,7(5)
C(47)-N(12)-C(50)	115,7(4)
C(2)-O(1)-C(3)	116,0(3)
C(27)-O(3)-C(28)	118,2(3)
C(6)-C(1)-N(1)	122,2(4)
C(6)-C(1)-H(1)	118,9

N(1)-C(1)-H(1)	118,9
N(1)-C(2)-O(1)	118,2(4)
N(1)-C(2)-C(4)	124,2(4)
O(1)-C(2)-C(4)	117,6(3)
O(1)-C(3)-H(3A)	109,5
O(1)-C(3)-H(3B)	109,5
H(3A)-C(3)-H(3B)	109,5
O(1)-C(3)-H(3C)	109,5
H(3A)-C(3)-H(3C)	109,5
H(3B)-C(3)-H(3C)	109,5
C(5)-C(4)-C(2)	119,7(4)
C(5)-C(4)-H(4)	120,1
C(2)-C(4)-H(4)	120,1
C(4)-C(5)-C(6)	115,0(4)
C(4)-C(5)-C(7)	122,2(3)
C(6)-C(5)-C(7)	122,8(4)
C(1)-C(6)-F(1)	118,9(4)
C(1)-C(6)-C(5)	122,6(4)
F(1)-C(6)-C(5)	118,5(4)
C(9)-C(7)-C(5)	108,5(3)
C(9)-C(7)-C(8)	112,5(4)
C(5)-C(7)-C(8)	110,7(3)
C(9)-C(7)-H(7)	108,4
C(5)-C(7)-H(7)	108,4
C(8)-C(7)-H(7)	108,4
C(7)-C(8)-H(8A)	109,5

C(7)-C(8)-H(8B)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109,5
C(7)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109,5
O(2)-C(9)-N(2)	120,8(4)
O(2)-C(9)-C(7)	121,1(4)
N(2)-C(9)-C(7)	118,1(3)
N(2)-C(10)-C(11)	104,2(3)
N(2)-C(10)-H(10A)	110,9
C(11)-C(10)-H(10A)	110,9
N(2)-C(10)-H(10B)	110,9
C(11)-C(10)-H(10B)	110,9
H(10A)-C(10)-H(10B)	108,9
C(10)-C(11)-C(12)	103,9(3)
C(10)-C(11)-H(11A)	111,0
C(12)-C(11)-H(11A)	111,0
C(10)-C(11)-H(11B)	111,0
C(12)-C(11)-H(11B)	111,0
H(11A)-C(11)-H(11B)	109,0
N(3)-C(12)-C(14)	108,2(3)
N(3)-C(12)-C(13)	110,9(3)
C(14)-C(12)-C(13)	112,7(3)
N(3)-C(12)-C(11)	108,7(3)
C(14)-C(12)-C(11)	114,9(3)
C(13)-C(12)-C(11)	101,4(3)

N(2)-C(13)-C(12)	103,4(3)
N(2)-C(13)-H(13A)	111,1
C(12)-C(13)-H(13A)	111,1
N(2)-C(13)-H(13B)	111,1
C(12)-C(13)-H(13B)	111,1
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,1
C(12)-C(14)-C(15)	110,8(3)
C(12)-C(14)-H(14A)	109,5
C(15)-C(14)-H(14A)	109,5
C(12)-C(14)-H(14B)	109,5
C(15)-C(14)-H(14B)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14B)	108,1
C(16)-C(15)-C(14)	112,2(3)
C(16)-C(15)-H(15A)	109,2
C(14)-C(15)-H(15A)	109,2
C(16)-C(15)-H(15B)	109,2
C(14)-C(15)-H(15B)	109,2
H(15A)-C(15)-H(15B)	107,9
C(21)-C(16)-C(17)	115,9(3)
C(21)-C(16)-C(15)	123,1(3)
C(17)-C(16)-C(15)	121,0(3)
N(4)-C(17)-N(3)	115,9(3)
N(4)-C(17)-C(16)	124,0(3)
N(3)-C(17)-C(16)	120,0(3)
N(4)-C(18)-C(20)	121,2(3)
N(4)-C(18)-C(19)	114,4(3)

C(20)-C(18)-C(19)	124,3(3)
C(18)-C(19)-H(19A)	109,5
C(18)-C(19)-H(19B)	109,5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109,5
C(18)-C(19)-H(19C)	109,5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109,5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109,5
C(21)-C(20)-C(18)	117,3(3)
C(21)-C(20)-C(22)	118,0(3)
C(18)-C(20)-C(22)	124,7(3)
C(16)-C(21)-C(20)	122,3(3)
C(16)-C(21)-H(21)	118,9
C(20)-C(21)-H(21)	118,9
N(6)-C(22)-N(5)	125,7(4)
N(6)-C(22)-C(20)	118,4(3)
N(5)-C(22)-C(20)	115,8(3)
N(5)-C(23)-C(24)	123,0(5)
N(5)-C(23)-H(23)	118,5
C(24)-C(23)-H(23)	118,5
C(23)-C(24)-C(25)	116,7(4)
C(23)-C(24)-H(24)	121,6
C(25)-C(24)-H(24)	121,6
N(6)-C(25)-C(24)	122,7(4)
N(6)-C(25)-H(25)	118,6
C(24)-C(25)-H(25)	118,6
C(31)-C(26)-N(7)	122,3(3)

C(31)-C(26)-H(26)	118,9
N(7)-C(26)-H(26)	118,9
N(7)-C(27)-O(3)	118,8(4)
N(7)-C(27)-C(29)	124,2(4)
O(3)-C(27)-C(29)	117,0(3)
O(3)-C(28)-H(28A)	109,5
O(3)-C(28)-H(28B)	109,5
H(28A)-C(28)-H(28B)	109,5
O(3)-C(28)-H(28C)	109,5
H(28A)-C(28)-H(28C)	109,5
H(28B)-C(28)-H(28C)	109,5
C(30)-C(29)-C(27)	119,8(4)
C(30)-C(29)-H(29)	120,1
C(27)-C(29)-H(29)	120,1
C(29)-C(30)-C(31)	114,9(4)
C(29)-C(30)-C(32)	121,9(3)
C(31)-C(30)-C(32)	123,1(3)
C(26)-C(31)-F(2)	119,1(3)
C(26)-C(31)-C(30)	122,5(3)
F(2)-C(31)-C(30)	118,4(3)
C(30)-C(32)-C(34)	112,9(3)
C(30)-C(32)-C(33)	110,5(4)
C(34)-C(32)-C(33)	110,5(4)
C(30)-C(32)-H(32)	107,5
C(34)-C(32)-H(32)	107,5
C(33)-C(32)-H(32)	107,5

C(32)-C(33)-H(33A)	109,5
C(32)-C(33)-H(33B)	109,5
H(33A)-C(33)-H(33B)	109,5
C(32)-C(33)-H(33C)	109,5
H(33A)-C(33)-H(33C)	109,5
H(33B)-C(33)-H(33C)	109,5
O(4)-C(34)-N(8)	120,4(4)
O(4)-C(34)-C(32)	121,6(4)
N(8)-C(34)-C(32)	118,0(3)
N(8)-C(35)-C(36)	103,4(3)
N(8)-C(35)-H(35A)	111,1
C(36)-C(35)-H(35A)	111,1
N(8)-C(35)-H(35B)	111,1
C(36)-C(35)-H(35B)	111,1
H(35A)-C(35)-H(35B)	109,0
N(9)-C(36)-C(39)	108,3(3)
N(9)-C(36)-C(35)	111,3(3)
C(39)-C(36)-C(35)	112,5(3)
N(9)-C(36)-C(37)	109,0(3)
C(39)-C(36)-C(37)	114,0(4)
C(35)-C(36)-C(37)	101,5(3)
C(38)-C(37)-C(36)	105,0(3)
C(38)-C(37)-H(37A)	110,7
C(36)-C(37)-H(37A)	110,7
C(38)-C(37)-H(37B)	110,7
C(36)-C(37)-H(37B)	110,7

H(37A)-C(37)-H(37B)	108,8
N(8)-C(38)-C(37)	105,0(3)
N(8)-C(38)-H(38A)	110,7
C(37)-C(38)-H(38A)	110,7
N(8)-C(38)-H(38B)	110,7
C(37)-C(38)-H(38B)	110,7
H(38A)-C(38)-H(38B)	108,8
C(36)-C(39)-C(40)	110,7(3)
C(36)-C(39)-H(39A)	109,5
C(40)-C(39)-H(39A)	109,5
C(36)-C(39)-H(39B)	109,5
C(40)-C(39)-H(39B)	109,5
H(39A)-C(39)-H(39B)	108,1
C(41)-C(40)-C(39)	111,5(4)
C(41)-C(40)-H(40A)	109,3
C(39)-C(40)-H(40A)	109,3
C(41)-C(40)-H(40B)	109,3
C(39)-C(40)-H(40B)	109,3
H(40A)-C(40)-H(40B)	108,0
C(46)-C(41)-C(42)	116,2(4)
C(46)-C(41)-C(40)	122,9(4)
C(42)-C(41)-C(40)	120,8(4)
N(10)-C(42)-N(9)	115,7(3)
N(10)-C(42)-C(41)	123,7(4)
N(9)-C(42)-C(41)	120,5(3)
N(10)-C(43)-C(45)	121,5(4)

N(10)-C(43)-C(44)	114,3(3)
C(45)-C(43)-C(44)	124,2(4)
C(43)-C(44)-H(44A)	109,5
C(43)-C(44)-H(44B)	109,5
H(44A)-C(44)-H(44B)	109,5
C(43)-C(44)-H(44C)	109,5
H(44A)-C(44)-H(44C)	109,5
H(44B)-C(44)-H(44C)	109,5
C(46)-C(45)-C(43)	117,4(4)
C(46)-C(45)-C(47)	117,4(4)
C(43)-C(45)-C(47)	125,2(4)
C(41)-C(46)-C(45)	122,2(4)
C(41)-C(46)-H(46)	118,9
C(45)-C(46)-H(46)	118,9
N(12)-C(47)-N(11)	125,4(4)
N(12)-C(47)-C(45)	118,8(4)
N(11)-C(47)-C(45)	115,7(4)
N(11)-C(48)-C(49)	122,5(5)
N(11)-C(48)-H(48)	118,7
C(49)-C(48)-H(48)	118,7
C(50)-C(49)-C(48)	116,7(5)
C(50)-C(49)-H(49)	121,7
C(48)-C(49)-H(49)	121,7
N(12)-C(50)-C(49)	123,0(5)
N(12)-C(50)-H(50)	118,5
C(49)-C(50)-H(50)	118,5

Các biến đổi đối xứng được dùng để tạo các nguyên tử tương đương.

Bảng D. Các thông số dịch chuyển không đẳng hướng ($Å^2 \times 10^3$) đối với **14**. Số mũ của thừa số dịch chuyển không đẳng hướng có dạng: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
F(1)	159(3)	72(2)	54(2)	5(1)	-6(2)	14(2)
F(2)	108(2)	52(1)	56(1)	5(1)	-5(1)	3(1)
N(1)	57(2)	61(2)	54(2)	-18(2)	1(2)	0(2)
N(2)	60(2)	49(2)	40(2)	-1(1)	-1(1)	3(2)
N(3)	70(2)	43(2)	43(2)	-2(1)	-3(2)	3(2)
N(4)	49(2)	43(2)	48(2)	-6(1)	-6(1)	0(1)
N(5)	68(2)	52(2)	60(2)	5(2)	1(2)	-4(2)
N(6)	71(2)	46(2)	66(2)	0(2)	-18(2)	-2(2)
N(7)	61(2)	52(2)	54(2)	-14(2)	-5(2)	4(2)
N(8)	69(2)	40(2)	51(2)	3(1)	-3(2)	3(2)
N(9)	74(2)	44(2)	58(2)	-11(2)	0(2)	0(2)
N(10)	56(2)	46(2)	57(2)	-11(2)	3(1)	-6(2)
N(11)	80(3)	60(2)	82(3)	11(2)	-18(2)	-5(2)
N(12)	68(2)	78(3)	65(2)	2(2)	-5(2)	-25(2)
O(1)	84(2)	50(2)	69(2)	-6(2)	-13(2)	4(2)
O(2)	84(2)	104(3)	46(2)	-10(2)	-10(1)	9(2)
O(3)	121(3)	47(2)	69(2)	-1(2)	-5(2)	-2(2)
O(4)	92(2)	43(2)	107(3)	-1(2)	12(2)	-9(2)
C(1)	75(3)	72(3)	45(2)	-14(2)	2(2)	1(2)

C(2)	40(2)	55(2)	56(2)	-10(2)	-5(2)	-5(2)
C(3)	72(3)	55(3)	93(3)	-14(2)	-13(2)	1(2)
C(4)	52(2)	55(2)	44(2)	-9(2)	-5(2)	-1(2)
C(5)	42(2)	56(2)	48(2)	-10(2)	-4(2)	-4(2)
C(6)	72(3)	59(3)	46(2)	-2(2)	-2(2)	4(2)
C(7)	59(2)	50(2)	55(2)	-8(2)	-7(2)	-1(2)
C(8)	82(3)	76(3)	92(3)	-29(3)	-12(3)	-15(3)
C(9)	65(3)	47(2)	47(2)	-12(2)	-5(2)	10(2)
C(10)	70(3)	47(2)	45(2)	1(2)	6(2)	2(2)
C(11)	69(3)	47(2)	62(2)	-2(2)	8(2)	-12(2)
C(12)	60(2)	41(2)	49(2)	-5(2)	-1(2)	-9(2)
C(13)	67(2)	44(2)	39(2)	-2(2)	-3(2)	-2(2)
C(14)	68(3)	48(2)	64(2)	-9(2)	-13(2)	-12(2)
C(15)	73(3)	51(2)	50(2)	-8(2)	-16(2)	-4(2)
C(16)	49(2)	46(2)	46(2)	-9(2)	-7(2)	-2(2)
C(17)	43(2)	42(2)	44(2)	-6(2)	-5(2)	0(2)
C(18)	42(2)	45(2)	52(2)	-6(2)	-9(2)	-4(2)
C(19)	62(2)	49(2)	58(2)	-10(2)	-10(2)	-5(2)
C(20)	43(2)	47(2)	50(2)	-4(2)	-6(2)	-6(2)
C(21)	48(2)	51(2)	46(2)	-3(2)	-9(2)	-3(2)
C(22)	46(2)	46(2)	59(2)	-5(2)	-8(2)	-6(2)
C(23)	85(3)	62(3)	66(3)	12(2)	-1(2)	-13(2)
C(24)	85(3)	61(3)	75(3)	15(2)	-14(3)	-17(3)
C(25)	81(3)	43(2)	94(4)	-2(2)	-29(3)	-2(2)
C(26)	62(2)	64(3)	42(2)	-6(2)	-3(2)	7(2)
C(27)	56(2)	48(2)	57(2)	-6(2)	-5(2)	-2(2)

C(28)	103(4)	44(2)	95(4)	-9(2)	-23(3)	3(2)
C(29)	64(2)	50(2)	46(2)	-4(2)	2(2)	-4(2)
C(30)	47(2)	49(2)	48(2)	-8(2)	-1(2)	-4(2)
C(31)	56(2)	45(2)	45(2)	-1(2)	-4(2)	5(2)
C(32)	62(2)	52(2)	50(2)	-11(2)	2(2)	-10(2)
C(33)	85(3)	77(3)	90(3)	-21(3)	-9(3)	-25(3)
C(34)	72(3)	43(2)	53(2)	-10(2)	13(2)	-6(2)
C(35)	61(2)	45(2)	53(2)	-8(2)	1(2)	-4(2)
C(36)	61(2)	53(2)	53(2)	-9(2)	-8(2)	0(2)
C(37)	78(3)	76(3)	60(3)	-6(2)	-20(2)	11(3)
C(38)	90(3)	53(2)	50(2)	1(2)	-3(2)	7(2)
C(39)	61(2)	70(3)	72(3)	-25(2)	-12(2)	-4(2)
C(40)	62(2)	56(2)	74(3)	-22(2)	3(2)	-16(2)
C(41)	44(2)	49(2)	65(2)	-14(2)	2(2)	-7(2)
C(42)	46(2)	46(2)	59(2)	-10(2)	3(2)	-6(2)
C(43)	46(2)	54(2)	60(2)	-10(2)	-1(2)	-7(2)
C(44)	93(3)	70(3)	59(2)	-14(2)	6(2)	-20(3)
C(45)	41(2)	54(2)	66(2)	-4(2)	-3(2)	-10(2)
C(46)	48(2)	43(2)	71(3)	-9(2)	0(2)	-10(2)
C(47)	47(2)	62(3)	66(3)	2(2)	-8(2)	-15(2)

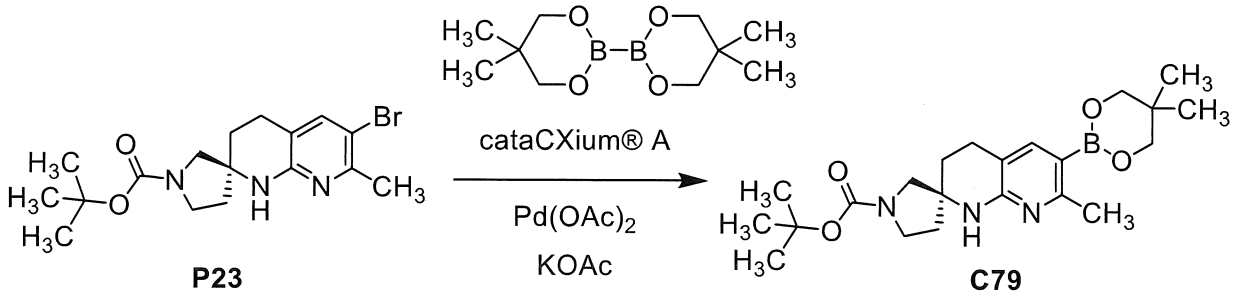
C(48)	95(4)	78(4)	91(4)	20(3)	-22(3)	-11(3)
C(49)	88(4)	91(4)	82(4)	25(3)	-26(3)	-25(3)
C(50)	70(3)	102(4)	70(3)	-2(3)	-6(2)	-35(3)

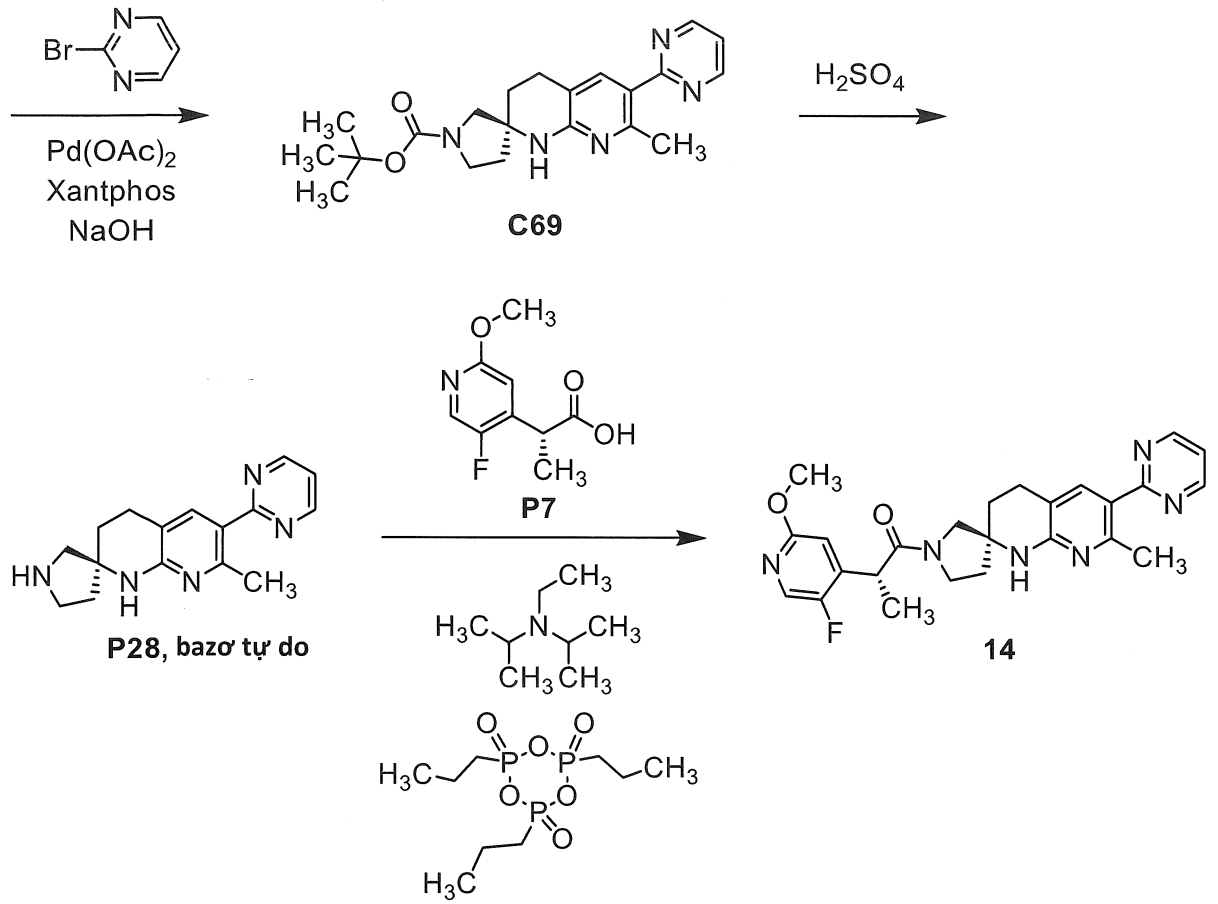
Do đó, hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất của Ví dụ 14 được xác định bằng sắc ký tia X đơn tinh thể. Fig 1 là cấu trúc tia X đơn tinh thể thu được (hình vẽ ORTEP) của hợp chất kết tinh của Ví dụ 14: (*2R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(*2S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng kết tinh của (*2R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(*2S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on. Theo một số phương án khác, dạng kết tinh của (*2R*)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(*2S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on là dạng được mô tả (hoặc như được điều chế) trong Ví dụ 14.

Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 14

*(2*R*)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**14**)*





Bước 1. Tổng hợp tert-*butyl (2*S*)-6-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**C79**).*

Di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphin (cataCXium® A; 2,21 g, 6,16 mmol), sau đó là paladi(II) axetat (0,461 mg, 2,05 mmol), được bổ sung vào 2-metyltetrahydrofuran (170 mL); hỗn hợp chất xúc tác được vẩy argon trong 10 đến 20 phút giữa mỗi lần thao tác. Hỗn hợp này được gia nhiệt tại hồi lưu trong 1 giờ, sau đó được làm nguội đến ≤50°C.

Trong bình phản ứng riêng rẽ, **P23** (98,2% theo khối lượng; 80,0 g, 205 mmol), 5,5,5′,5′-tetrametyl-2,2′-bi-1,3,2-dioxaborinan (60,3 g, 267 mmol), kali axetat (97% theo khối lượng; 62,4 g, 617 mmol), và nước (2,37 mL, 132 mmol) được bổ sung vào 2-metyltetrahydrofuran (220 mL). Các cạnh của bình phản ứng được rửa bằng 2-metyltetrahydrofuran (100 mL), và hỗn hợp thu được được vẩy argon trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp chất xúc tác sau đó được bổ sung qua ống thông, qua ít hơn 2 phút, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu tại tốc độ là 1°C / phút. Sau 4 giờ tại hồi lưu, nó được làm nguội xuống 10°C, được giữ tại nhiệt độ đó qua đêm, và được xử lý nhanh theo giọt, qua 15 phút, với dung dịch natri hydroxit nước (1,0 M; 410 mL, 410 mmol). Nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 17°C trong quá trình bổ sung. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến

20°C, được pha loãng với *tert*-butyl metyl ete (180 mL) và được trộn kỹ trong 5 phút, ngay lúc đó lớp nước được xác nhận là tại pH 10. Lớp hữu cơ được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước (1,0 M; 480 mL, 480 mmol) trong bốn phần qua 4 phút; sau khi khuấy trong 5 phút, lớp hữu cơ được tách và được chiết tương tự bằng dung dịch natri hydroxit nước (1,0 M; 480 mL, 480 mmol). Các chất chiết natri hydroxit kết hợp được trộn với toluen (240 mL), và được xử lý theo phần với axit hydrocloric (12,2 M; 62,3 mL, 760 mmol), tại tốc độ mà được giữ tại nhiệt độ dưới 30°C. Độ pH của hỗn hợp thu được là 14; axit hydrocloric bổ sung (12,2 M; 34 mL, 415 mmol) được bổ sung để điều chỉnh pH đến 10. Sau khi hỗn hợp đã được khuấy trong 5 phút, lớp nước được chiết bằng toluen (2 x 240 mL), và các lớp toluen được kết hợp, thu được **C79** ở dạng dung dịch trong toluen. Phần lớn của nguyên liệu này được sử dụng ở bước tiếp theo. Hiệu suất ước tính: 73,2 g (bằng NMR định lượng), 176 mmol, hiệu suất 86%, ở dạng dung dịch trong toluen.

Bước 2. Tổng hợp tert-*butyl (2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**C69**).*

Dung dịch của **C79** trong toluen (từ bước trước; 509 mL, chứa 72,7 g, 175 mmol, của **C79**) được bổ sung dung dịch natri hydroxit nước (1 M; 530 mL, 530 mmol) sau đó là 2-bromopyrimidin (39,0 g, 245 mmol). Hỗn hợp thu được được vảy argon trong 30 phút, ngay lúc đó 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (Xantphos; 1,27 g, 2,19 mmol) và paladi(II) axetat (394 mg, 1,76 mmol) được bổ sung. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được gia nhiệt tại 50°C trong 3,5 giờ, nó được làm nguội xuống 20°C, được phép khuấy qua đêm, và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng toluen (150 mL), và lớp hữu cơ của các chất lọc kết hợp được rửa bằng nước bằng cách khuấy trong 5 phút và sau đó cho phép hỗn hợp này đứng trong 30 phút; các chất rắn trong hỗn hợp được giữ với lớp hữu cơ, mà được cho qua quá trình cất đường ngắn tại 100 mbar và 60°C. Hỗn hợp được cất tới khi còn lại khoảng 275 mL, ngay lúc đó nó được làm nguội xuống 20°C tại tốc độ là 1°C/phút. Sau khi hỗn hợp đã được khuấy trong 30 phút, trong thời gian đó các chất rắn được chú ý, heptan (727 mL) được bổ sung từ từ theo giọt, qua 30 phút. Dung dịch thu được được khuấy trong 10 phút, được gia nhiệt lên 60°C tại tốc độ là 1°C/phút, và được khuấy tại 60°C trong 90 phút, ngay lúc đó nó được làm nguội xuống 20°C tại tốc độ là 1°C/phút và được phép khuấy trong 3 ngày. Lọc, sau đó là rửa bánh rắn hai lần với chất lọc và một lần với heptan (220 mL), cung cấp **C69** là chất rắn. Hiệu suất: 63,85 g, 167,4 mmol, 96%. Độ tinh khiết HPLC: 99,4%. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,90

(s, 1H), 7,27 (t, J = 4,8 Hz, 1H), [7,25 (br s) và 7,24 (br s), tổng cộng 1H], 3,56 – 3,49 (m, 1H), 3,37 – 3,30 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 2,80 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,99 – 1,84 (m, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), [1,41 (s) và 1,39 (s), tổng cộng 9H].

*Thu thập Dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) đối với **C69** kết tinh*

Mẫu của C69 (được điều chế như được mô tả trong Bước 2 ở trên đây) được đưa đến phân tích nhiễu xạ bột tia X (PXRD) và đã phát hiện là nguyên liệu kết tinh.

Phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Endeavor AXS D8 Advance được trang bị nguồn phát xạ đồng (Cu). Khe phân kỳ được đặt tại sự chiếu sáng liên tục 15 mm. Bức xạ bị nhiễu xạ được phát hiện bằng bộ phát hiện PSD-Lynx Eye, với lỗ mở PSD của bộ phát hiện được đặt tại 4,123 độ. Điện áp và cường độ dòng điện ống tia X được đặt đến 40 kV và 40 mA, tương ứng. Ngoài ra, máy phát hiện phân tán năng lượng, thiết bị lọc niken được sử dụng. Dữ liệu được thu thập ở máy đo góc Theta-Theta tại bước sóng Cu từ 3,0 đến 40,0 độ 2-Theta sử dụng kích thước bước là 0,0100 độ và thời gian bước là 1,0 giây. Màn hình chống tán xạ được đặt đến khoảng cách cố định là 1,5 mm. Các mẫu được chuẩn bị bằng cách đặt chúng trong bộ phận giữ mẫu nền thấp silic và được quay tại 15 vòng/phút trong quá trình thu thập. Dữ liệu thu được bằng phần mềm Bruker DIFFRAC Plus và tiến hành phân tích bằng phần mềm EVA diffract plus. Tệp dữ liệu PXRD không được xử lý trước khi tìm kiếm đỉnh. Sử dụng thuật toán tra cứu đỉnh trong phần mềm EVA, các đỉnh được chọn từ các giá trị ngưỡng là 1 được sử dụng để tạo ra các ấn định đỉnh sơ cấp. Để đảm bảo tính hiệu lực, sự điều chỉnh được thực hiện thủ công; kết quả của việc ấn định tự động được kiểm tra bằng mắt thường và các vị trí đỉnh được điều chỉnh đến tối đa của đỉnh. Các đỉnh có cường độ tương đối ≥ 3% thường được chọn. Thông thường, các đỉnh mà không được phân giải hoặc thống nhất với độ nhiễu không được chọn. Sai số thông thường liên quan đến vị trí đỉnh từ PXRD được nêu trong USP lên đến +/- 0,2° 2-Theta (USP-941).

Một kiểu nhiễu xạ đại diện được quan sát thấy đối với dạng kết tinh của **C69** và được cung cấp trên FIG. 4. Danh sách các đỉnh nhiễu xạ được thể hiện theo độ 2θ và các cường độ tương đối với cường độ tương đối là ≥ 3,0% của PXRD từ mẫu của **C69** kết tinh được thể hiện trong Bảng X-C69 dưới.

Bảng X-C69: Danh sách đỉnh PXRD đối với C69

Góc (2-Theta)	Cường độ tương đối (%)
5,2	47,3
10,4	22,3
14,9	100,0
15,3	46,0
15,7	18,7
16,3	33,9
17,4	11,5
18,2	4,6
18,7	14,8
19,2	95,0
20,2	72,6
20,6	23,2
20,9	17,5
22,0	95,1
22,7	11,8
24,9	87,3
25,8	4,0
27,1	10,8
28,2	4,2
28,5	10,5
29,0	6,6
30,2	8,3
31,0	3,4
32,7	8,5

33,1	9,4
35,8	4,6
37,1	6,7
39,0	4,6

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất mà là tert-butyl (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat hoặc muối của nó. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất mà là tert-butyl (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat. Theo một số phương án khác, sáng chế đề xuất dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat. Theo một số phương án khác, dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-C69.

Theo một số phương án, dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm tại ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-C69. Theo một số phương án, dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm tại ít nhất ba đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-C69. Theo một số phương án, dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm tại ít nhất bốn (ví dụ 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10) đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-C69. Theo một số phương án, dạng kết tinh của tert-butyl (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trên FIG. 4.

*Bước 3. Tổng hợp (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] (**P28, bazơ tự do**).*

Dung dịch của **C69** (96% theo khối lượng; 50,0 g, 126 mmol) trong nước (100 mL) và 2-propanol (150 mL) được bổ sung qua 10 phút vào hỗn hợp 80°C của nước (150 mL) và axit sulfuric đặc (14,5 mL, 272 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại 80°C trong 4 giờ, nó được làm nguội xuống 25°C và này sau đó được cho qua quá trình cất đường ngắn tại 120°C và áp suất khí quyển. Khi hỗn hợp đã được cất đến thể tích là khoảng 200 mL, nhiệt độ được hạ thấp đến 50°C, cacbon hoạt tính (Darco G-60; 10 g) được bổ sung, và tiếp tục khuấy trong 1,5 giờ tại 50°C. Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến 25°C và được lọc sử dụng thiết bị lọc 10 μm. Bánh lọc được rửa bằng nước (100 mL), và các chất lọc kết hợp được pha loãng với 2-propanol (20 mL); hỗn hợp thu được, của pH 0,86, được bazơ hóa đến điểm của hiện tượng mù xương mà sau đó được làm sạch, bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 6 M (khoảng 75 mL). pH thu được là 9,32. Hỗn hợp này được xử lý theo giọt với dung dịch natri hydroxit nước bổ sung 6 M (khoảng 20 giọt) đến độ pH là 9,6 đến 9,7, tại thời điểm đó hiện tượng mù xương vẫn còn. Khuấy liên lục trong 45 phút, ngay lúc đó dung dịch natri hydroxit nước 6 M bổ sung (đến tổng cộng là khoảng 80 mL, 480 mmol) được bổ sung, và tiếp tục khuấy tại 20°C trong 30 phút. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt lên 50°C tại tốc độ là 1°C/phút, được khuấy trong 1,5 giờ, và được làm nguội đến 20°C tại tốc độ là 1°C/phút. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ, hỗn hợp này được lọc; bánh lọc được rửa bằng dung dịch natri hydroxit nước (1 M; 100 mL, 100 mmol), và được làm khô qua đêm *trong chân không* tại 50°C để cung cấp **P28, bazơ tự do**. Hiệu suất: 30,87 g, 98,1% **P28** qua NMR định lượng, 108 mmol, 86%. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,25 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,99 (ddd, J = 11,0, 8,4, 6,4 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 10,9, 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,75 – 2,68 (m, 3H), 2,61 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,80 – 1,68 (m, 3H), 1,65 (ddd, J = 12,7, 8,6, 6,4 Hz, 1H).

*Thu thập Dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) đối với **P28** kết tinh*

Mẫu của P28 (được điều chế như được mô tả trong Bước 3 ở trên đây) được đưa đến phân tích nhiễu xạ bột tia X (PXRD) và đã phát hiện là nguyên liệu kết tinh.

Phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Endeavor AXS D8 Advance được trang bị nguồn phát xạ đồng (Cu). Khe phân kỳ được đặt tại sự chiếu sáng liên tục 15 mm. Bức xạ bị nhiễu xạ được phát hiện bằng bộ phát hiện PSD-Lynx Eye, với lỗ mở PSD của bộ phát hiện được đặt tại 4,123 độ. Điện áp và cường độ dòng điện ống tia X được đặt đến 40 kV và 40 mA, tương ứng. Ngoài ra, máy phát hiện phân tán năng lượng, thiết bị lọc niken được sử dụng. Dữ liệu được thu thập ở máy đo góc Theta-Theta tại bước sóng Cu từ 3,0 đến 40,0 độ 2-Theta sử dụng kích thước bước là 0,0100 độ và thời gian bước là 1,0 giây. Màn hình chống tán xạ được đặt đến khoảng cách cố định là 1,5 mm. Các mẫu được chuẩn bị bằng cách đặt chúng trong bộ phận giữ mẫu nền thấp silic và được quay tại 15 vòng/phút trong quá trình thu thập. Dữ liệu thu được bằng phần mềm Bruker DIFFRAC Plus và tiến hành phân tích bằng phần mềm EVA diffract plus. Tệp dữ liệu PXRD không được xử lý trước khi tìm kiếm đỉnh. Sử dụng thuật toán tra cứu đỉnh trong phần mềm EVA, các đỉnh được chọn từ các giá trị ngưỡng là 1 được sử dụng để tạo ra các ấn định đỉnh sơ cấp. Để đảm bảo tính hiệu lực, sự điều chỉnh được thực hiện thủ công; kết quả của việc ấn định tự động được kiểm tra bằng mắt thường và các vị trí đỉnh được điều chỉnh đến tối đa của đỉnh. Các đỉnh có cường độ tương đối ≥ 3% thường được chọn. Thông thường, các đỉnh mà không được phân giải hoặc thống nhất với độ nhiễu không được chọn. Sai số thông thường liên quan đến vị trí đỉnh từ PXRD được nêu trong USP lên đến +/- 0,2° 2-Theta (USP-941).

Một kiểu nhiễu xạ đại diện được quan sát thấy đối với dạng kết tinh của **P28** và được cung cấp trên FIG. 5. Danh sách các đỉnh nhiễu xạ được thể hiện theo độ 2θ và các cường độ tương đối với cường độ tương đối là ≥ 3,0% của PXRD từ mẫu của **P28** kết tinh được thể hiện trong Bảng X-P28 dưới.

Bảng X-P28: Danh sách đỉnh PXRD đối với dạng kết tinh của **P28**

Góc (2-Theta)	**Cường độ tương đối (%)**
9,5	100
12,8	30,1
13,3	8,4
13,9	46,9
18,8	83,5

19,1	64,7
20,3	13,0
21,8	20,8
22,3	66,4
23,4	3,8
24,3	46,7
26,5	68,8
27,9	3,0
28,4	3,2
29,1	8,6
29,5	3,7
30,5	4,6
31,6	15,4
35,6	9,1
36,6	6,0

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất mà là (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] hoặc muối của nó. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất mà là (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]. Theo một số phương án khác, sáng chế đề xuất dạng kết tinh của (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]. Theo một số phương án khác, dạng kết tinh của (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-P28.

Theo một số phương án, dạng kết tinh của (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm

tại ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-P28. Theo một số phương án, dạng kết tinh của (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm tại ít nhất ba đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-P28. Theo một số phương án, dạng kết tinh của (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm tại ít nhất bốn (ví dụ 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10) đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X-P28. Theo một số phương án, dạng kết tinh của (2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trên FIG. 5.

*Bước 4. Tổng hợp (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**14**).*

Huyền phù đặc của **P7** (19,1 g, 95,9 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (200 mL) được xử lý với **P28, bazơ tự do** (98,1% theo khối lượng, 25 g, 87,2 mmol) sau đó là *N,N*-diisopropyletylamin (19 mL, 110 mmol). 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (dung dịch 50% theo khối lượng trong etyl axetat; 65 mL, 110 mmol) được bổ sung qua 15 phút, tại tốc độ mà duy trì nhiệt độ phản ứng bên trong dưới 30°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy trong 100 phút, dung dịch natri bicacbonat nước (1,14 M; 250 mL, 285 mmol) được bổ sung *{Thận trọng: sự thoát khí}* và tiếp tục khuấy trong 10 phút tại 20°C. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 40°C, được khuấy trong 30 phút, và lại được xử lý với dung dịch natri bicacbonat nước (1,14 M; 125 mL, 142 mmol). Sau khi hỗn hợp này đã được khuấy trong 80 phút, nước (75 mL) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 10 phút. Lớp hữu cơ được cho qua quá trình cất tại 60°C và 500 mbar, tới khi hỗn hợp đã được giảm đến 5 thể tích. 2-Metyltetrahydrofuran (125 mL) được bổ sung, nhiệt độ được điều chỉnh đến từ 45°C đến 50°C, và hỗn hợp này được lọc qua đất tảo cát. 2-Metyltetrahydrofuran bổ sung (50 mL) được sử dụng để rửa tấm lọc, và các chất lọc kết hợp được cất tại 60°C và 500 mbar đến khoảng 3 thể tích. Nhiệt được tăng đến 80°C tới khi các chất rắn tại đáy của bình phản ứng được giải phóng, sau đó được giảm đến 50°C. Nguyên liệu thu được được xử lý tại 50°C, qua 15 phút, với heptan (250 mL), và được phép khuấy tại 50°C trong 90 phút. Nó sau đó được làm nguội đến 20°C tại tốc độ là 1°C/phút và được phép khuấy trong 3 ngày, ngay lúc đó nó được pha loãng đến thể tích là

600 mL bằng cách bổ sung 10 mol% 2-metyltetrahydrofuran trong heptan. Việc lọc cung cấp bánh lọc, mà được rửa bằng heptan (75 mL) và được làm khô qua đêm tại 50°C *trong chân không*, thu được (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**14**) là chất rắn. Hiệu suất: 29,63 g, 64,06 mmol, 73%. Độ tinh khiết HPLC: 100%. LCMS *m/z* 463,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ [8,81 (d, J = 4,8 Hz) và 8,80 (d, J = 4,7 Hz), tổng cộng 2H], [8,12 (s) và 8,10 (s), tổng cộng 1H], [7,90 (s) và 7,87 (s), tổng cộng 1H], [7,33 (s) và 7,23 (s), tổng cộng 1H], 7,30 – 7,26 (m, 1H), [6,75 (d, J = 4,8 Hz) và 6,69 (d, J = 4,8 Hz), tổng cộng 1H], [4,15 (q, J = 6,9 Hz) và 4,10 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,83 (s) và 3,82 (s), tổng cộng 3H], [3,78 – 3,71 (m), 3,61 – 3,49 (m), 3,47 – 3,41 (m), 3,42 (d, J = 11,2 Hz), 3,32 – 3,28 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh nước), và 3,25 (d, J = 10,4 Hz), tổng cộng 4H], [2,80 – 2,65 (m) và 2,5 – 2,43 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 2H], [2,59 (s) và 2,57 (s), tổng cộng 3H], [2,03 – 1,94 (m) và 1,87 – 1,72 (m), tổng cộng 3H], 1,67 – 1,60 (m, 1H), 1,36 – 1,30 (m, 3H).

Thu thập Dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) đối với **Ví dụ 14** kết tinh

Mẫu của Ví dụ 14 (được điều chế về cơ bản như được mô tả trong phương pháp Tổng hợp thay thế này, ngoại trừ là ở Bước 4, quá trình lọc qua phần đất tảo cát được thay thế bằng việc xử lý bằng SiliaMetS® Thiol sau đó là lọc. SiliaMetS® Thiol: Silicycle Inc., số sản phẩm R51030B) được nghiền và được gửi qua phân tích nhiễu xạ bột tia X (PXRD) và được phát hiện là nguyên liệu kết tinh (được ký hiệu là Dạng I).

Phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Endeavor AXS D8 Advance được trang bị nguồn phát xạ đồng (Cu). Khe phân kỳ được đặt tại sự chiếu sáng liên tục 15 mm. Bức xạ bị nhiễu xạ được phát hiện bằng bộ phát hiện PSD-Lynx Eye, với lỗ mở PSD của bộ phát hiện được đặt tại 4,123 độ. Điện áp và cường độ dòng điện ống tia X được đặt đến 40 kV và 40 mA, tương ứng. Ngoài ra, máy phát hiện phân tán năng lượng, thiết bị lọc niken được sử dụng. Dữ liệu được thu thập ở máy đo góc Theta-Theta tại bước sóng Cu từ 3,0 đến 40,0 độ 2-Theta sử dụng kích thước bước là 0,0100 độ và thời gian bước là 1,0 giây. Màn hình chống tán xạ được đặt đến khoảng cách cố định là 1,5 mm. Các mẫu được chuẩn bị bằng cách đặt chúng trong bộ phận giữ mẫu nền thấp silic và được

quay tại 15 vòng/phút trong quá trình thu thập. Dữ liệu thu được bằng phần mềm Bruker DIFFRAC Plus và tiến hành phân tích bằng phần mềm EVA diffract plus. Tệp dữ liệu PXRD không được xử lý trước khi tìm kiếm đỉnh. Sử dụng thuật toán tra cứu đỉnh trong phần mềm EVA, các đỉnh được chọn từ các giá trị ngưỡng là 1 được sử dụng để tạo ra các ấn định đỉnh sơ cấp. Để đảm bảo tính hiệu lực, sự điều chỉnh được thực hiện thủ công; kết quả của việc ấn định tự động được kiểm tra bằng mắt thường và các vị trí đỉnh được điều chỉnh đến tối đa của đỉnh. Các đỉnh có cường độ tương đối ≥ 3% thường được chọn. Thông thường, các đỉnh mà không được phân giải hoặc thống nhất với độ nhiễu không được chọn. Sai số thông thường liên quan đến vị trí đỉnh từ PXRD được nêu trong USP lên đến +/- 0,2° 2-Theta (USP-941).

Một kiểu nhiễu xạ đại diện được quan sát thấy cho Dạng I của Ví dụ 14 và được cung cấp trên Fig. 1. Danh sách các đỉnh nhiễu xạ được thể hiện theo độ 2θ và các cường độ tương đối với cường độ tương đối là ≥ 3,0% của PXRD từ mẫu của **Ví dụ 14** kết tinh được thể hiện trong Bảng X1 dưới.

Bảng X1

Góc (2-Theta)	**Cường độ tương đối (%)**
8,2	8,6
8,7	45,6
11,1	65,9
12,6	28,7
12,7	17,8
13,3	10,6
15,7	5,0
16,4	6,3
17,5	12,1
18,0	46,3
18,2	45,7
19,4	7,6

20,3	38,0
20,8	9,9
21,1	9,2
21,3	14,6
22,1	7,9
22,4	7,5
24,8	4,6
25,1	10,2
26,0	100,0
26,3	57,0
27,9	4,2
28,5	14,0
28,8	6,1
29,1	4,8
33,1	3,4
35,2	4,7
37,1	3,0

Theo một số phương án, sáng chế cung cấp dạng kết tinh của (2R)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on. Theo một số phương án khác, sáng chế cung cấp dạng kết tinh của (2R)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on mà được ký hiệu là Dạng I.

Theo một số phương án, Dạng I (của Ví dụ 14) thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; và 13,3 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất

một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, tại 8,7 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, tại 11,1 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh đặc trưng, theo 2θ, tại 13,3 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; và 13,3 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; và 11,1 ± 0,2. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; và 13,3 ± 0,2°.

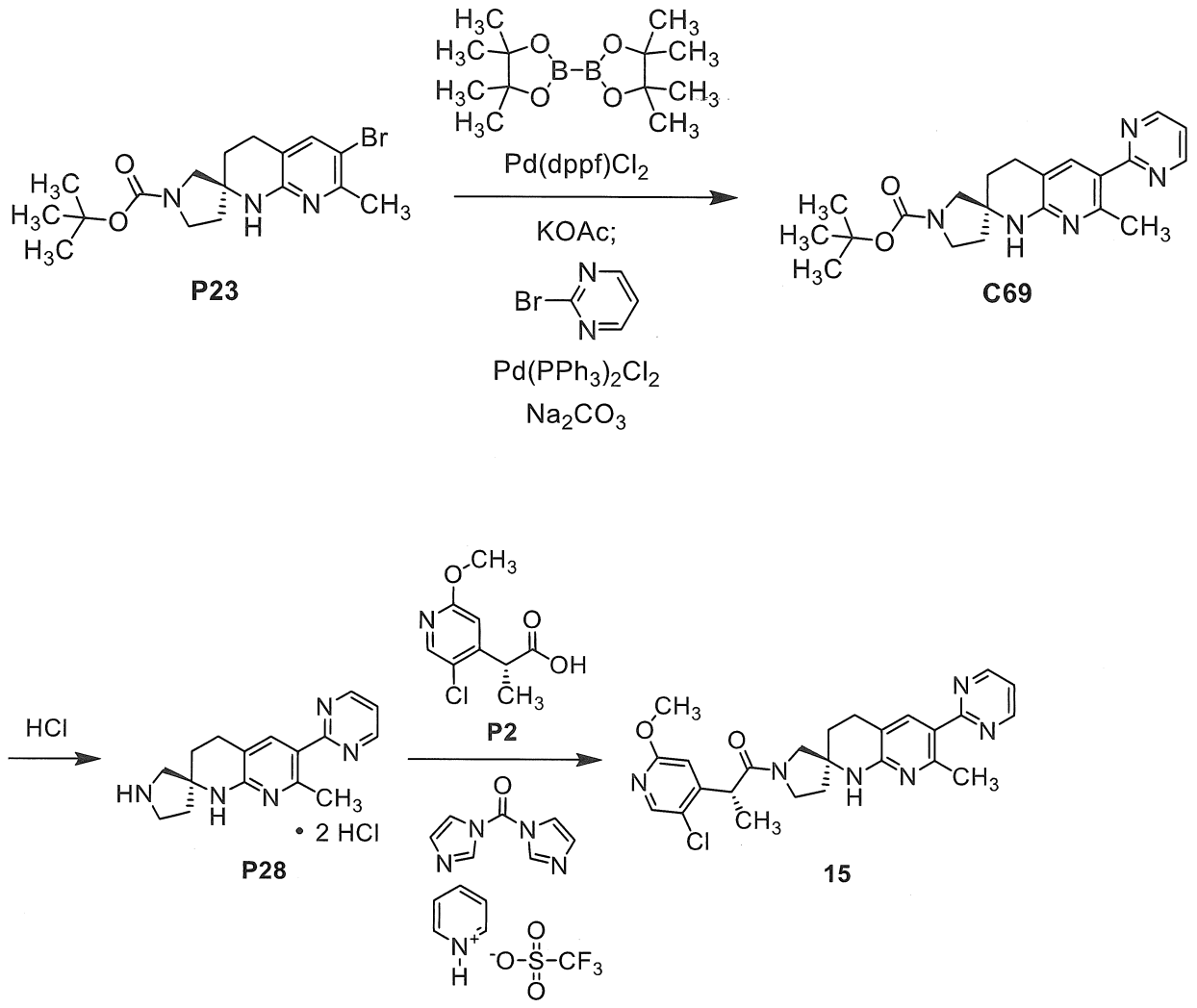
Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; và 26,0 ± 0,2. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; và 26,0 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm tại ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 11,1 ± 0,2°; và 26,0 ± 0,2°. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng, theo 2θ, được chọn từ tại 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; và 26,0 ± 0,2°.

Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X1. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X1. Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất bốn (ví dụ 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10) đỉnh đặc trưng, theo 2θ, là các đỉnh được liệt kê trong Bảng X1.

Theo một số phương án, Dạng I thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trong Fig. 1.

Ví dụ 15

*(2*R*)-2-(5-Clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**15**)*



Bước 1. Tổng hợp tert-*butyl (2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**C69**).*

Hỗn hợp của 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (249 mg, 0,981 mmol), **P23** (250 mg, 0,654 mmol), phức hợp bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II), diclometan (26,7 mg, 32,7 µmol), và kali axetat được làm khô trong lò (257 mg, 2,62 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL) được khử khí bằng cách sục bọt nitơ qua nó trong 5 phút. Sau khi lọ phản ứng đã được bịt kín, nó được gia nhiệt đến 100°C trong khối nhôm trong 2 giờ, sau đó được phép làm nguội đến nhiệt độ phòng. 2-Bromopyrimidin (109 mg, 0,686 mmol), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (22,9 mg, 32,6 µmol), và dung dịch được khử khí của natri cacbonat nước (2,0 M; 0,817 mL, 1,63 mmol) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và nó được gia nhiệt tại 90°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được lọc qua đất tảo cát. Lớp hữu cơ của chất lọc được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua

magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*; sắc ký trên silica gel (Các chất rửa giải: 20%, sau đó là 50%, sau đó là 100% etyl axetat trong heptan) cung cấp **C69** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 55,0 mg, 0,144 mmol, 22%. LCMS *m/z* 382,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,11 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,37 (br s, 1H), 3,62 – 3,26 (m, 4H), 2,88 – 2,76 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,06 – 1,77 (m, 4H), 1,46 (br s, 9H).

*Bước 2. Tổng hợp (2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**P28**).*

Dung dịch của hydro clorua trong 1,4-dioxan (4,0 M; 0,144 mL, 0,576 mmol) được bổ sung vào dung dịch của **C69** (55,0 mg, 0,144 mmol) trong hỗn hợp của diclometan (0,5 mL) và 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (0,5 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, ngay lúc đó phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **P28**: LCMS *m/z* 282,3 $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không*, cung cấp **P28** ở dạng gôm màu vàng. Hiệu suất: 50 mg, 0,141 mmol, 98%.

*Bước 3. Tổng hợp (2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**15**).*

Pyridinium triflometansulfonat (35,6 mg, 0,155 mmol) được bổ sung vào dung dịch của **P2** (16,7 mg, 77,4 µmol) trong axetonitril (1 mL). Dung dịch thu được được xử lý với 1,1'-cacbonyldiimidazol (12,6 mg, 77,7 µmol) trong một phần, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 45 phút. Dung dịch của **P28** (25,0 mg, 70,6 µmol) trong axetonitril (2 mL) này sau đó được bổ sung trong một phần, và tiếp tục khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch amoni clorua nước và được chiết ba lần với etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (Gradien: 20% đến 100% etyl axetat trong heptan) sau đó là sắc ký lỏng siêu tới hạn (Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động 9:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 150 bar) thu được (2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**15**). Hiệu suất: 5,9 mg, 12 µmol, 17%. LCMS *m/z* 479,3 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,81 (d, *J* = 5,0 Hz) và 8,81 (d, *J* = 5,0 Hz), tổng cộng

2H], [8,15 (s) và 8,14 (s), tổng cộng 1H], [7,85 (s) và 7,81 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) và 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,81 (s) và 6,76 (s), tổng cộng 1H], [4,32 (q, *J* = 7,0 Hz) và 4,23 (q, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], 3,91 (br s, 3H), [3,9 – 3,83 (m) và 3,76 – 3,52 (m), tổng cộng 3H], [3,49 (d, *J* = 12,2 Hz) và 3,38 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 1H], [2,93 – 2,72 (m) và 2,56 – 2,47 (m), tổng cộng 2H], [2,57 (s) và 2,56 (s), tổng cộng 3H], [2,16 – 2,07 (m) và 2,05 – 1,84 (m), tổng cộng 3H], 1,80 – 1,73 (m, 1H), [1,43 (d, *J* = 6,9 Hz) và 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 3H].

*Bước thay thế 3. Tổng hợp (2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**15**) cho sự xác định cấu trúc tinh thể tia X.*

Pyridinium triflometansulfonat (112 mg, 0,487 mmol) được bổ sung vào dung dịch của **P2** (nguyên liệu từ *Ví dụ điều chế P2 và P3;* 50,0 mg, 0,232 mmol) trong axetonitril (3 mL). Dung dịch thu được được xử lý với 1,1'-cacbonyldiimidazol (39,5 mg, 0,244 mmol) trong một phần, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch của **P28** (82,1 mg, 0,232 mmol) này sau đó được bổ sung trong một phần; sau 1 giờ, một giọt nước được bổ sung để cung cấp dung dịch. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **15**: LCMS *m/z* 479,3 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được tách phần giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat nước; lớp hữu cơ được rửa lần lượt với nước và dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) thu được (2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on (**15**) là chất rắn. Hiệu suất: 102 mg, 0,213 mmol, 92%.

Nguyên liệu này được hòa tan trong hỗn hợp (khoảng 12 mL) của 10% etyl axetat trong heptan bằng cách áp dụng nhiệt. Dung dịch này được cho phép làm nguội và sau đó đứng yên, được chụp nắp một phần, tại nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Chất rắn thu được cung cấp tinh thể cho sự xác định cấu trúc tia X (xem dưới đây).

*Sự xác định cấu trúc tia X đơn tinh thể của **15***

Phân tích tia X đơn tinh thể

Thu thập số liệu được thực hiện trên nhiễu xạ kế Bruker D8 Venture tại nhiệt độ phòng. Thu thập số liệu gồm các bản quét omega và phi. Loại có kích cỡ micro và đa miền của nguyên liệu kết tinh được sử dụng tạo ra nhiễu xạ Theta ở trên vùng phân giải 0,90-0,94 Å.

Cấu trúc này được phân tích bằng sự định ba bên trong sử dụng gói phần mềm SHELX ở nhóm không gian tam tà *P*1. Cấu trúc sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử không phải hydro được phát hiện và được tinh chỉnh sử dụng các thông số dịch chuyển không đẳng hướng.

Các nguyên tử hydro được định vị trên nitơ được phát hiện từ bản đồ sự sai khác Fourier và sự tinh chỉnh với các khoảng cách được giới hạn. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt vào các vị trí đã tính toán và được để vào vị trí các nguyên tử mang chúng. Việc tinh chỉnh cuối cùng bao gồm các thông số chuyển vị đẳng hướng đối với tất cả các nguyên tử hydro.

Sự phân tích cấu trúc tuyệt đối sử dụng phương pháp xác suất (likelihood) (Hooft, 2008) được thực hiện bằng cách sử dụng PLATON (Spek). Kết quả cho thấy rằng cấu trúc tuyệt đối đã được gán chính xác. Phương pháp tính toán được rằng khả năng mà cấu trúc được gán chính xác là 100,0%. Thông số Hooft được báo cáo là 0,04 với esd (độ lệch chuẩn được ước tính) là (3) và thông số Parson được báo cáo là 0,05 với esd là (3).

Chỉ số R cuối là 6,9%. Vi sai Fourier cuối cho thấy không có mật độ điện tử mất mát hoặc được đặt không đúng chỗ.

Tinh thể thích hợp, thu thập số liệu, và thông tin tinh chế được tổng hợp trong Bảng E. Tọa độ nguyên tử, chiều dài liên kết, và các thông số dịch chuyển được liệt kê trong các Bảng F – D.

Phần mềm và tài liệu tham khảo

Xem danh sách được cung cấp ở trên cho *Sự xác định cấu trúc tia X đơn tinh thể của **14***.

Bảng E. Số liệu tinh thể và sự tinh chỉnh cấu trúc đối với **15**.

Công thức thực nghiệm	$C_{25}H_{27}ClN_6O_2$
Khối lượng công thức	478,97
Nhiệt độ	296(2) K
Bước sóng	1,54178 Å
Hệ tinh thể	Tam tà
Nhóm không gian	*P*1
Các kích thước ô đơn vị	a = 10,4965(18) Å α = 81,230(9)°
	b = 10,6212(19) Å β = 79,685(8)°
	c = 11,0122(12) Å γ = 79,614(10)°
Thể tích	1178,9(3) $Å^3$
Z	2
Mật độ (được tính)	1,349 Mg/m^3
Hệ số hấp thụ	1,722 mm^{-1}
F(000)	504
Cỡ tinh thể	0,060 x 0,060 x 0,010 mm^3
Khoảng theta cho sự thu thập số liệu	6,184 đến 59,264°
Các khoảng chỉ số	$-11<=h<=10, -11<=k<=11, -10<=l<=12$
Sự phản xạ được thu thập	4221
Sự phản xạ độc lập	3443 [R_{int} = 0,0452]
Tính đầy đủ với theta = 59,264°	74,4 %
Sự hiệu chỉnh sự hấp thụ	Thực nghiệm
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên F^2
Số liệu / sự giới hạn / các thông số	3443 / 5 / 625
Mức độ phù hợp trên F^2	1,015

Chỉ số *R* cuối cùng [$I>2\sigma(I)$]	$R1$ = 0,0683, $wR2$ = 0,1935
Các chỉ số *R* (tất cả số liệu)	$R1$ = 0,0784, $wR2$ = 0,2014
Thông số cấu trúc tuyệt đối	0,03(2)
Hệ số tắt	n/a
Đỉnh và lỗ sai khác lớn nhất	0,260 và -0,298 e.Å^{-3}

Bảng F. Các tọa độ nguyên tử (x 10^4) và các thông số dịch chuyển đồng vị tương đương (Å^2 x 10^3) for **15**. U(eq) được xác định là một phần ba vết của tenxơ U^{ij}.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	6162(5)	4556(4)	11470(4)	125(2)
Cl(2)	4027(3)	11950(3)	2739(3)	86(1)
N(1)	11100(10)	-1274(12)	12928(11)	78(3)
N(2)	12296(10)	-2540(12)	11435(11)	80(3)
N(3)	11631(8)	868(10)	8803(9)	61(3)
N(4)	11360(9)	3087(10)	8424(9)	68(3)
N(5)	9017(9)	5024(10)	7873(9)	67(3)
N(6)	5332(9)	8256(11)	10307(10)	72(3)
N(7)	-1168(11)	7183(13)	11403(11)	88(4)
N(8)	-2377(10)	8821(12)	12537(12)	83(4)
N(9)	-1657(9)	11396(11)	9171(10)	68(3)
N(10)	-1362(10)	11712(11)	7026(11)	73(3)
N(11)	1032(10)	12150(10)	5137(10)	70(3)
N(12)	4409(9)	8180(11)	3666(10)	71(3)
O(1)	7653(9)	5298(12)	6446(9)	102(4)
O(2)	5331(8)	9404(9)	8371(9)	84(3)

O(3)	2327(9)	13665(9)	4947(11)	100(3)
O(4)	4159(11)	6908(9)	5559(10)	98(3)
C(1)	11155(16)	-2308(19)	13774(16)	101(5)
C(2)	11720(14)	-3506(16)	13502(17)	89(5)
C(3)	12286(14)	-3571(13)	12349(18)	86(5)
C(4)	11689(11)	-1436(14)	11799(12)	67(3)
C(5)	11631(10)	-254(12)	10866(11)	62(3)
C(6)	11710(9)	-233(11)	9576(12)	60(3)
C(7)	11862(12)	-1425(13)	8971(13)	75(4)
C(8)	11460(10)	1989(12)	9247(11)	61(3)
C(9)	11378(10)	2074(12)	10523(11)	60(3)
C(10)	11467(10)	940(13)	11319(12)	62(3)
C(11)	11182(12)	3353(14)	10987(11)	73(4)
C(12)	11518(12)	4419(14)	9962(13)	76(4)
C(13)	10902(10)	4341(13)	8816(12)	65(3)
C(14)	11176(13)	5386(15)	7705(14)	84(4)
C(15)	10092(11)	5415(13)	6946(11)	71(4)
C(16)	9390(11)	4583(12)	9082(11)	64(3)
C(17)	7821(13)	5021(14)	7545(11)	72(4)
C(18)	6709(11)	4755(13)	8557(13)	72(3)
C(19)	5586(14)	4333(18)	8079(17)	101(5)
C(20)	6199(11)	5987(14)	9216(12)	68(3)
C(21)	5946(10)	7194(12)	8450(12)	64(3)
C(22)	5527(10)	8276(13)	9099(13)	65(3)
C(23)	5014(14)	10543(15)	9005(16)	89(4)
C(24)	5559(12)	7091(15)	10974(13)	81(4)

C(25)	5945(12)	5998(14)	10461(13)	75(4)
C(26)	-1245(16)	6381(17)	12445(16)	95(5)
C(27)	-1873(15)	6660(20)	13529(17)	95(5)
C(28)	-2410(14)	7950(20)	13559(15)	95(5)
C(29)	-1732(11)	8410(14)	11493(12)	68(3)
C(30)	-1664(10)	9299(14)	10335(13)	72(4)
C(31)	-1749(10)	10643(14)	10277(12)	68(3)
C(32)	-1946(13)	11343(15)	11388(15)	88(4)
C(33)	-1446(11)	10898(14)	8114(13)	72(4)
C(34)	-1396(11)	9544(13)	8072(12)	67(3)
C(35)	-1483(10)	8810(12)	9214(12)	62(3)
C(36)	-1180(13)	9021(13)	6858(13)	78(4)
C(37)	-1550(12)	10052(14)	5801(13)	77(4)
C(38)	-893(11)	11211(14)	5831(12)	72(4)
C(39)	-1136(15)	12299(16)	4759(14)	89(4)
C(40)	-50(13)	13094(14)	4635(13)	80(4)
C(41)	622(11)	10909(11)	5577(12)	66(3)
C(42)	2171(13)	12537(13)	5212(11)	70(4)
C(43)	3280(12)	11502(13)	5641(12)	67(3)
C(44)	4468(15)	12138(18)	5781(17)	100(5)
C(45)	3660(11)	10362(12)	4923(13)	67(3)
C(46)	3735(12)	9103(15)	5546(11)	70(3)
C(47)	4094(11)	8102(14)	4900(15)	77(4)
C(48)	4662(15)	5801(14)	4915(15)	88(4)
C(49)	4354(12)	9371(14)	3082(14)	76(4)
C(50)	3994(11)	10478(13)	3653(12)	65(4)

Bảng G. Các chiều dài liên kết [Å] đối với **15**.

Cl(1)-C(25)	1,754(13)
Cl(2)-C(50)	1,728(11)
N(1)-C(4)	1,307(18)
N(1)-C(1)	1,328(18)
N(2)-C(4)	1,313(18)
N(2)-C(3)	1,370(17)
N(3)-C(8)	1,326(16)
N(3)-C(6)	1,336(14)
N(4)-C(8)	1,364(14)
N(4)-C(13)	1,436(17)
N(4)-H(4X)	0,99(3)
N(5)-C(17)	1,367(17)
N(5)-C(16)	1,441(16)
N(5)-C(15)	1,454(14)
N(6)-C(22)	1,307(17)
N(6)-C(24)	1,344(17)
N(7)-C(26)	1,320(18)
N(7)-C(29)	1,340(18)
N(8)-C(29)	1,319(19)
N(8)-C(28)	1,342(19)
N(9)-C(33)	1,317(19)
N(9)-C(31)	1,350(16)

N(10)-C(33)	1,366(16)
N(10)-C(38)	1,464(19)
C(13)-C(14)	1,545(17)
C(14)-C(15)	1,52(2)
C(14)-H(14A)	0,9700
C(14)-H(14B)	0,9700
C(15)-H(15A)	0,9700
C(15)-H(15B)	0,9700
C(16)-H(16A)	0,9700
C(16)-H(16B)	0,9700
C(17)-C(18)	1,498(17)
C(18)-C(19)	1,53(2)
C(18)-C(20)	1,56(2)
C(18)-H(18)	0,9800
C(19)-H(19A)	0,9600
C(19)-H(19B)	0,9600
C(19)-H(19C)	0,9600
C(20)-C(25)	1,35(2)
C(20)-C(21)	1,433(17)
C(21)-C(22)	1,408(19)
C(21)-H(21)	0,9300
C(23)-H(23A)	0,9600
C(23)-H(23B)	0,9600
C(23)-H(23C)	0,9600
C(24)-C(25)	1,33(2)
C(24)-H(24)	0,9300

C(26)-C(27)	1,30(3)
C(26)-H(26)	0,9300
C(27)-C(28)	1,39(2)
C(27)-H(27)	0,9300
C(28)-H(28)	0,9300
C(29)-C(30)	1,465(18)
C(30)-C(35)	1,38(2)
C(30)-C(31)	1,407(19)
C(31)-C(32)	1,49(2)
C(32)-H(32A)	0,9600
C(32)-H(32B)	0,9600
C(32)-H(32C)	0,9600
C(33)-C(34)	1,44(2)
C(34)-C(35)	1,372(17)
C(34)-C(36)	1,49(2)
C(35)-H(35)	0,9300
C(36)-C(37)	1,525(18)
C(36)-H(36A)	0,9700
C(36)-H(36B)	0,9700
C(37)-C(38)	1,52(2)
C(37)-H(37A)	0,9700
C(37)-H(37B)	0,9700
C(38)-C(39)	1,543(19)
C(38)-C(41)	1,547(16)
C(39)-C(40)	1,51(2)
C(39)-H(39A)	0,9700

C(39)-H(39B)	0,9700
C(40)-H(40A)	0,9700
C(40)-H(40B)	0,9700
C(41)-H(41A)	0,9700
C(41)-H(41B)	0,9700
C(42)-C(43)	1,538(18)
C(43)-C(45)	1,502(19)
C(43)-C(44)	1,56(2)
C(43)-H(43)	0,9800
C(44)-H(44A)	0,9600
C(44)-H(44B)	0,9600
C(44)-H(44C)	0,9600
C(45)-C(50)	1,372(18)
C(45)-C(46)	1,403(18)
C(46)-C(47)	1,33(2)
C(46)-H(46)	0,9300
C(48)-H(48A)	0,9600
C(48)-H(48B)	0,9600
C(48)-H(48C)	0,9600
C(49)-C(50)	1,38(2)
C(49)-H(49)	0,9300

Các biến đổi đối xứng được dùng để tạo các nguyên tử tương đương.

Bảng H. Các thông số dịch chuyển không đẳng hướng ($Å^2 \times 10^3$) đối với **15**. Số mũ của thừa số dịch chuyển không đẳng hướng có dạng: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cl(1)	182(4)	78(3)	80(3)	15(2)	22(3)	9(3)
Cl(2)	99(2)	68(2)	76(2)	14(2)	0(2)	-10(2)
N(1)	81(7)	66(8)	74(8)	7(6)	7(6)	-12(5)
N(2)	78(6)	60(8)	93(8)	7(6)	-13(6)	-2(6)
N(3)	57(5)	44(7)	74(7)	3(5)	-6(4)	3(4)
N(4)	78(6)	53(7)	58(6)	6(5)	0(5)	2(5)
N(5)	75(6)	59(7)	53(6)	7(5)	6(5)	1(5)
N(6)	76(6)	63(8)	69(8)	-1(6)	4(5)	-10(5)
N(7)	97(8)	76(10)	75(8)	4(6)	2(6)	2(6)
N(8)	72(6)	86(10)	88(9)	-1(7)	-2(6)	-28(6)
N(9)	62(5)	64(7)	67(7)	-6(5)	15(5)	-7(5)
N(10)	82(6)	48(7)	76(7)	-3(5)	15(5)	-4(5)
N(11)	78(7)	51(7)	67(6)	5(5)	5(5)	-2(5)
N(12)	83(7)	63(8)	56(7)	-8(5)	8(5)	2(5)
O(1)	93(6)	130(10)	65(6)	0(6)	-2(5)	14(6)
O(2)	96(6)	53(6)	89(6)	4(5)	2(5)	-3(5)
O(3)	104(7)	45(6)	138(9)	-7(6)	19(6)	-16(5)
O(4)	137(8)	41(6)	104(7)	7(5)	-3(6)	-9(5)
C(1)	115(11)	86(14)	87(11)	22(10)	0(9)	-19(9)
C(2)	89(9)	72(13)	97(12)	36(10)	-12(8)	-29(8)
C(3)	90(9)	36(9)	135(15)	3(8)	-36(10)	-10(7)
C(4)	61(7)	59(9)	69(9)	10(6)	-2(6)	-6(6)
C(5)	61(7)	57(9)	56(7)	4(6)	9(5)	-4(5)

C(6)	48(6)	42(8)	84(9)	-1(6)	-4(6)	2(5)
C(7)	82(7)	55(9)	75(8)	5(6)	-3(6)	3(6)
C(8)	55(6)	51(9)	64(8)	13(6)	-1(5)	4(5)
C(9)	63(7)	43(8)	69(8)	5(6)	-7(6)	-7(5)
C(10)	59(6)	62(9)	63(7)	0(6)	-14(5)	-4(6)
C(11)	80(7)	75(10)	55(7)	6(6)	-15(6)	4(6)
C(12)	83(8)	58(9)	85(9)	-8(7)	-10(7)	-8(6)
C(13)	63(7)	53(9)	67(8)	3(6)	6(6)	-3(6)
C(14)	87(9)	55(9)	93(10)	3(7)	22(8)	-12(7)
C(15)	86(8)	53(8)	57(7)	4(6)	16(6)	1(6)
C(16)	75(7)	43(7)	63(7)	4(5)	-5(6)	1(5)
C(17)	94(10)	67(9)	40(7)	2(5)	0(6)	10(7)
C(18)	74(7)	54(9)	81(9)	-1(6)	-9(7)	-1(6)
C(19)	94(10)	92(13)	122(13)	-32(10)	-13(9)	-15(8)
C(20)	58(6)	66(9)	70(9)	-2(6)	4(6)	-5(5)
C(21)	57(6)	50(8)	75(8)	-5(6)	3(6)	1(5)
C(22)	55(6)	59(9)	74(9)	8(6)	-10(6)	-5(5)
C(23)	91(9)	54(10)	117(12)	1(8)	-18(8)	-10(7)
C(24)	82(8)	79(12)	65(8)	-12(7)	22(7)	3(7)
C(25)	77(8)	65(10)	66(9)	10(7)	14(7)	-5(7)
C(26)	115(11)	78(13)	79(11)	14(9)	-8(9)	-8(8)
C(27)	92(10)	96(15)	91(12)	34(10)	-27(9)	-29(9)
C(28)	98(10)	115(16)	74(10)	-15(9)	7(8)	-42(10)
C(29)	53(6)	71(10)	72(9)	3(7)	6(6)	-16(6)
C(30)	53(7)	72(10)	78(9)	-4(7)	18(6)	-4(6)
C(31)	62(7)	70(10)	67(8)	-5(7)	13(6)	-19(6)

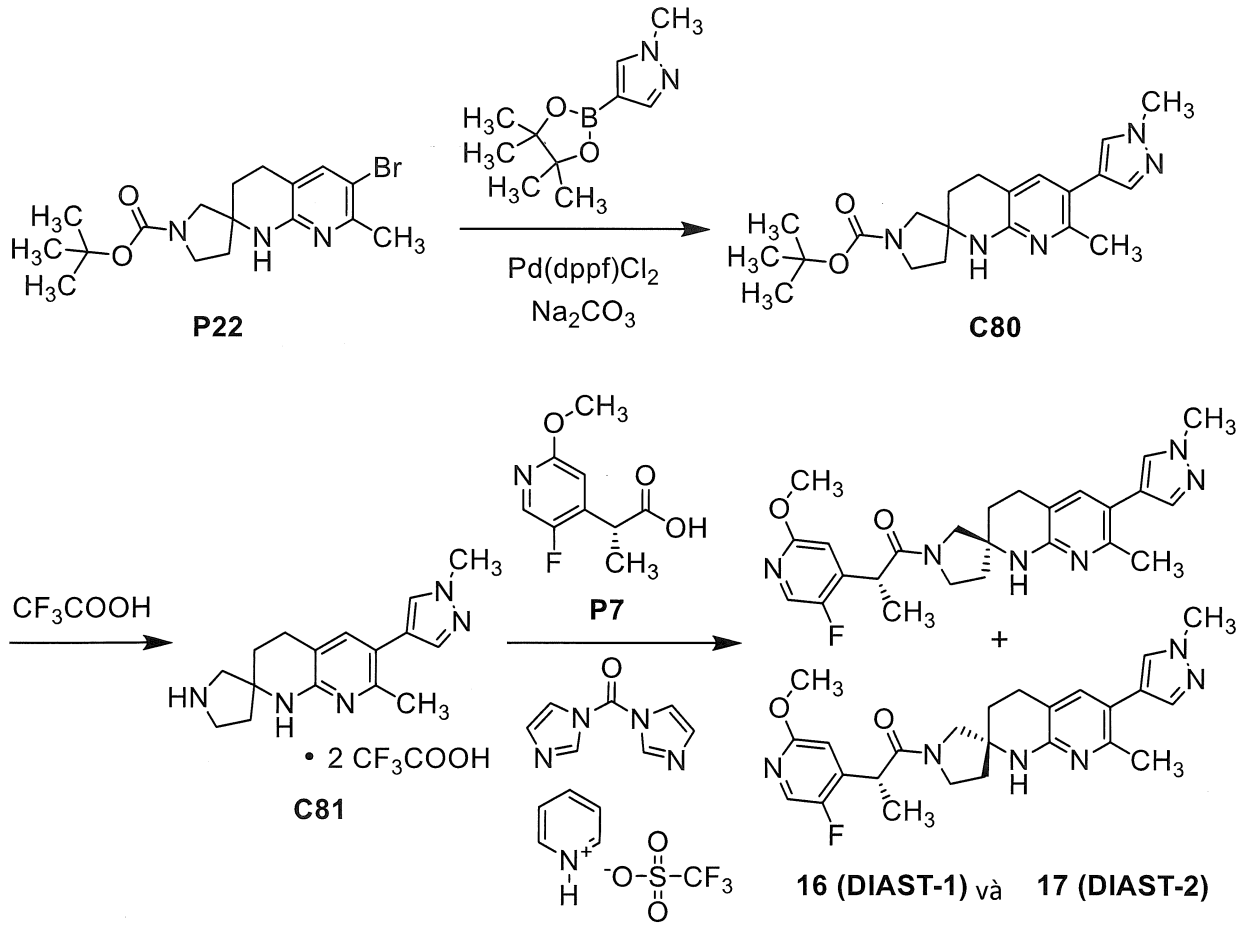
C(32)	85(8)	72(10)	101(11)	-10(8)	17(8)	-23(7)
C(33)	62(7)	70(10)	68(8)	4(7)	17(6)	-7(6)
C(34)	59(7)	60(9)	78(9)	-12(6)	3(6)	-6(6)
C(35)	58(6)	40(8)	83(9)	-5(6)	2(6)	-4(5)
C(36)	83(8)	57(9)	87(9)	-7(7)	12(7)	-20(6)
C(37)	68(7)	79(11)	85(9)	-15(7)	-9(6)	-13(7)
C(38)	65(7)	70(10)	70(8)	-2(7)	7(6)	-2(6)
C(39)	109(10)	73(11)	79(10)	-5(8)	-10(8)	-4(8)
C(40)	97(9)	57(9)	71(8)	2(6)	4(7)	5(7)
C(41)	79(7)	36(7)	72(8)	-5(5)	6(6)	-2(5)
C(42)	88(9)	54(9)	58(7)	-6(6)	25(6)	-16(7)
C(43)	82(8)	59(9)	56(7)	-1(6)	-7(6)	-12(6)
C(44)	104(10)	85(13)	112(12)	5(9)	-21(9)	-26(9)
C(45)	63(7)	44(8)	85(10)	-9(6)	11(6)	-5(5)
C(46)	76(7)	76(11)	45(7)	8(6)	2(6)	-4(7)
C(47)	62(7)	54(10)	101(12)	18(8)	-10(7)	0(6)
C(48)	119(11)	41(9)	98(10)	12(7)	-17(8)	-11(7)
C(49)	82(8)	55(10)	76(9)	6(7)	3(7)	2(7)
C(50)	65(7)	58(9)	63(8)	17(6)	-1(6)	-15(6)

Do đó, hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất của Ví dụ 15 được xác định bằng sắc ký tia X đơn tinh thể. Fig 2 là cấu trúc tia X đơn tinh thể thu được (hình vẽ ORTEP) của hợp chất kết tinh của Ví dụ 15: (*2R*)-2-(5-Clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(*2S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng kết tinh của (*2R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(*2S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on. Theo một số phương án khác, dạng kết tinh của (*2R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(*2S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on là dạng được mô tả (hoặc như được điều chế) trong Ví dụ 15.

Ví dụ 16 và 17

*(2*R*)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1 (**16**) và (2*R*)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2 (**17**)*



Bước 1. Tổng hợp tert-*butyl 7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**C80**).*

Hỗn hợp của **P22** (100 mg, 0,262 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (109 mg, 0,524 mmol), phức hợp bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II), diclometan (10,7 mg, 13,1 µmol), và dung dịch natri cacbonat nước (2,0 M; 0,33 mL, 0,66 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) được vảy nitơ. Lọ phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt lên 80°C qua đêm, ngay lúc đó phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **C80**: LCMS *m/z* 384,3 $[M+H]^+$. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã nguội đến nhiệt độ phòng, nó được tách phần giữa etyl axetat và nước, và lớp nước được chiết hai lần với etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được tinh chế qua sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 100% etyl axetat trong heptan) để thu được **C80** là chất rắn. Hiệu suất: 93 mg, 0,24 mmol, 92%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*), các đỉnh đặc trưng: δ 7,52 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,62 – 3,26 (m, 4H), 2,85 – 2,68 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), [1,47 (s) và 1,45 (s), tổng cộng 9H].

*Bước 2. Tổng hợp 7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối bis(trifloaxetat) (**C81**).*

Axit trifloaxetic (1,0 mL) được bổ sung vào dung dịch của **C80** (92 mg, 0,24 mmol) trong diclometan (3 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nó sau đó được cô *trong chân không*, và cặn được đồng bay hơi hai lần với etyl axetat/heptan để thu được **C81** ở dạng gôm. Hiệu suất: 128 mg, được giả định định lượng. LCMS *m/z* 284,2 $[M+H]^+$.

*Bước 3. Tổng hợp (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1 (**16**) và (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2 (**17**).*

Dung dịch của **P7** (23,9 mg, 0,120 mmol) trong axetonitril (1 mL) được bổ sung pyridinium triflometansulfonat (57,8 mg, 0,252 mmol), sau đó là 1,1'-cacbonyldiimidazol (20,4 mg, 0,126 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng had được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 45 phút, dung dịch của **C81** (34,0 mg, 66,5 µmol) trong axetonitril được bổ sung, và tiếp tục khuấy qua đêm tại nhiệt độ phòng. Phân tích LCMS tại điểm này chỉ ra sự có mặt của sản phẩm ghép cặp: LCMS *m/z* 465,3 $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được tách phần giữa diclometan và dung dịch amoni clorua nước loãng; lớp hữu cơ được rửa

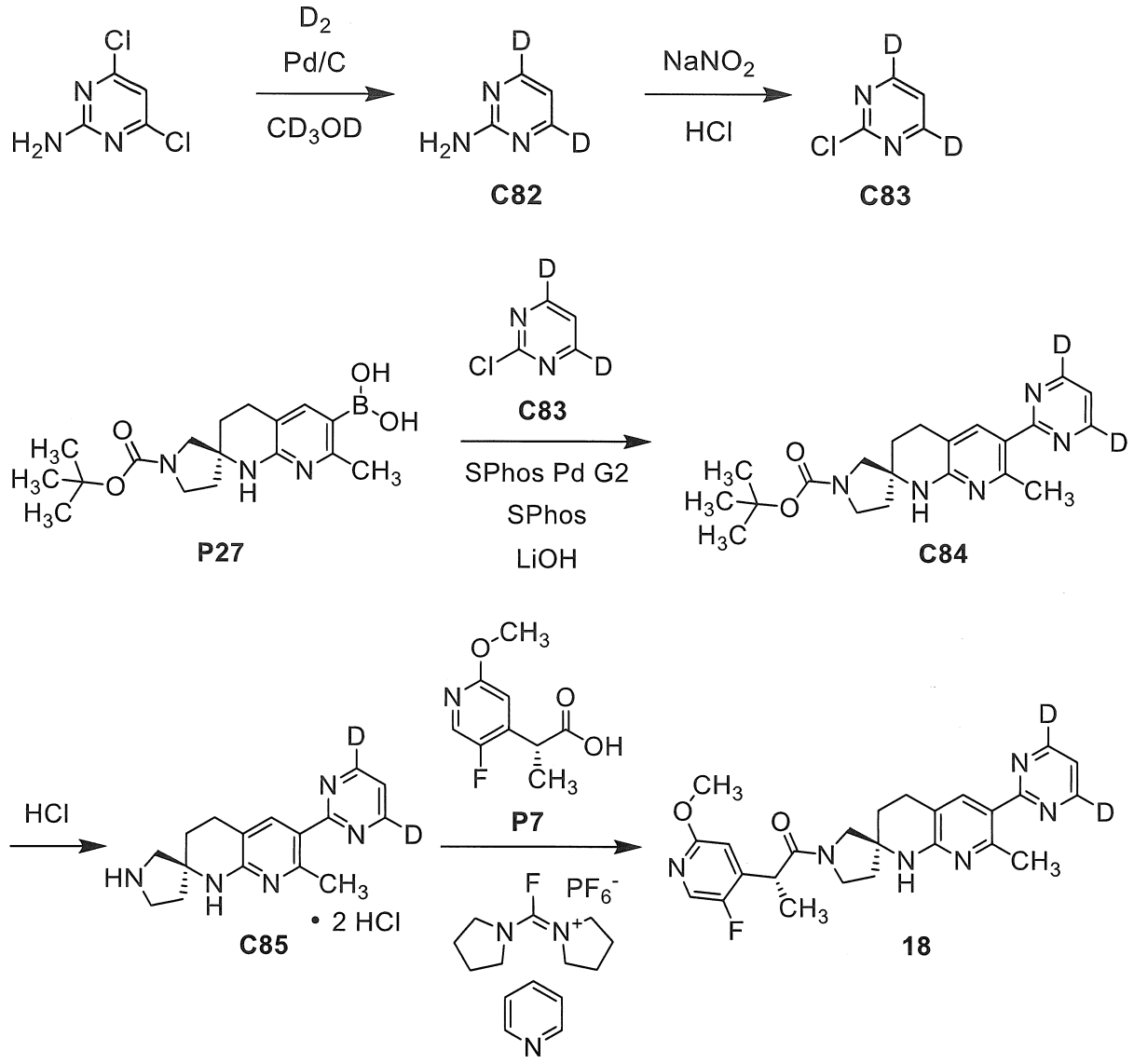
bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) sau đó là sắc ký lỏng siêu tới hạn (Cột: Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **16** {(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1}, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là **17** {(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2}.

16 – Hiệu suất: 7,3 mg, 15,7 µmol, 24%. LCMS *m/z* 465,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [7,99 (d, *J* = 1,6 Hz) và 7,97 (d, *J* = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,67 (s) và 7,67 (s), tổng cộng 1H], 7,55 – 7,52 (m, 1H), [7,29 (s) và 7,27 (s), tổng cộng 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) và 6,72 (d, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,18 (q, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,92 (s) và 3,92 (s), tổng cộng 3H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [3,88 – 3,83 (m), 3,75 – 3,56 (m), và 3,54 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 12,1 Hz), tổng cộng 3H], [3,45 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 12,3 Hz) và 3,36 (d, *J* = 10,6 Hz), tổng cộng 1H], [2,89 – 2,70 (m) và 2,59 – 2,49 (m), tổng cộng 2H], [2,37 (s) và 2,34 (s), tổng cộng 3H], 2,13 – 1,81 (m, 3H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,47 – 1,40 (m, 3H). Thời gian lưu: 3,71 phút [Các điều kiện phân tích. Cột: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar].

17 – Hiệu suất: 6,2 mg, 13,3 µmol, 20%. LCMS *m/z* 466,6 $[M+H]^+$. Thời gian lưu: 4,64 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **16**).

Ví dụ 18

*(2*R*)-2-(5-Flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[(4,6-$^2H_2$)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on (**18**)*



*Bước 1. Tổng hợp (4,6-$^2H_2$)pyrimidin-2-amin (**C82**).*

Dung dịch của 4,6-diclopyrimidin-2-amin (500 mg, 3,05 mmol) trong metanol-d_4 (10 mL) được bổ sung paladi trên cacbon (100 mg) và trietylamin (1,3 mL, 9,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí đoteri tại 20°C trong 6 giờ, ngay lúc đó nó được lọc để loại bỏ chất xúc tác. Sau khi chất xúc tác được thu gom đã được rửa bằng metanol (2 x 10 mL), các chất lọc kết hợp được cô *trong chân không*, sau đó được cho qua sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 80% etyl axetat trong ete dầu mỏ), thu được **C82** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 210 mg, 2,16 mmol, 71%. LCMS *m/z* 98,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,60 – 6,52 (br s, 2H), 6,53 (s, 1H).

*Bước 2. Tổng hợp 2-clo(4,6-$^2H_2$)pyrimidin (**C83**).*

Chất trung gian **C82** (210 mg, 2,16 mmol) được bổ sung theo phần vào axit hydrocloric đặc (0,7 mL) tại 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy tới khi nó trở nên đồng

nhất. Dung dịch này sau đó được làm nguội đến khoảng −15°C, ngay lúc đó dung dịch lạnh của natri nitrit (298 mg, 4,32 mmol) trong nước (0,5 mL) được bổ sung theo giọt qua 1 giờ, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì giữa −15°C và −10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, và nhiệt độ được phép nâng đến khoảng −5°C; nó sau đó được trung hòa cẩn thận đến độ pH là 7 bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit nước 30%, trong khi nhiệt độ phản ứng được duy trì dưới 0°C. Hỗn hợp thu được được chiết bằng dietyl ete (3 x 5 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa (10 mL), được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không* để thu được **C83** ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 115 mg, 0,987 mmol, 46%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (s, 1H).

Bước 3. Tổng hợp tert-*butyl (2*S*)-7-metyl-6-[(4,6-$^2H_2$)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat (**C84**).*

Hỗn hợp của **C83** (40 mg, 0,34 mmol), **P27** (119 mg, 0,34 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (SPhos; 5,6 mg, 14 μmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (SPhos Pd G2; 4,9 mg, 6,8 μmol), và dung dịch lithi hydroxit nước (2 M; 0,4 mL, 0,8 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) được làm sạch bằng nitơ trong 3 phút, ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 60°C trong 4 giờ. Nó sau đó được cô *trong chân không*; cặn được tinh chế sử dụng sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 50% etyl axetat trong ete dầu mỏ) để cung cấp **C84** ở dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 116 mg, 0,302 mmol, 89%. LCMS *m/z* 384,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ [8,04 (s) và 8,01 (s), tổng cộng 1H], 7,14 (s, 1H), 3,67 – 3,30 (m, 4H), 2,92 – 2,76 (m, 2H), [2,74 (s) và 2,73 (s), tổng cộng 3H], 2,12 – 1,79 (m, 4H), [1,47 (s) và 1,46 (s), tổng cộng 9H].

*Bước 4. Tổng hợp (2*S*)-7-metyl-6-[(4,6-$^2H_2$)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin], muối dihydroclorua (**C85**).*

Dung dịch của hydro clorua trong 1,4-dioxan (4 M; 3 mL) được bổ sung vào dung dịch của **C84** (116 mg, 0,302 mmol) trong diclometan (3 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 20°C trong 2 giờ. Cô đặc *trong chân không* thu được **C85** ở dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 108 mg, 0,303 mmol, định lượng. LCMS *m/z* 284,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 – 9,93 (br s, 1H), 9,82 – 9,67 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,45

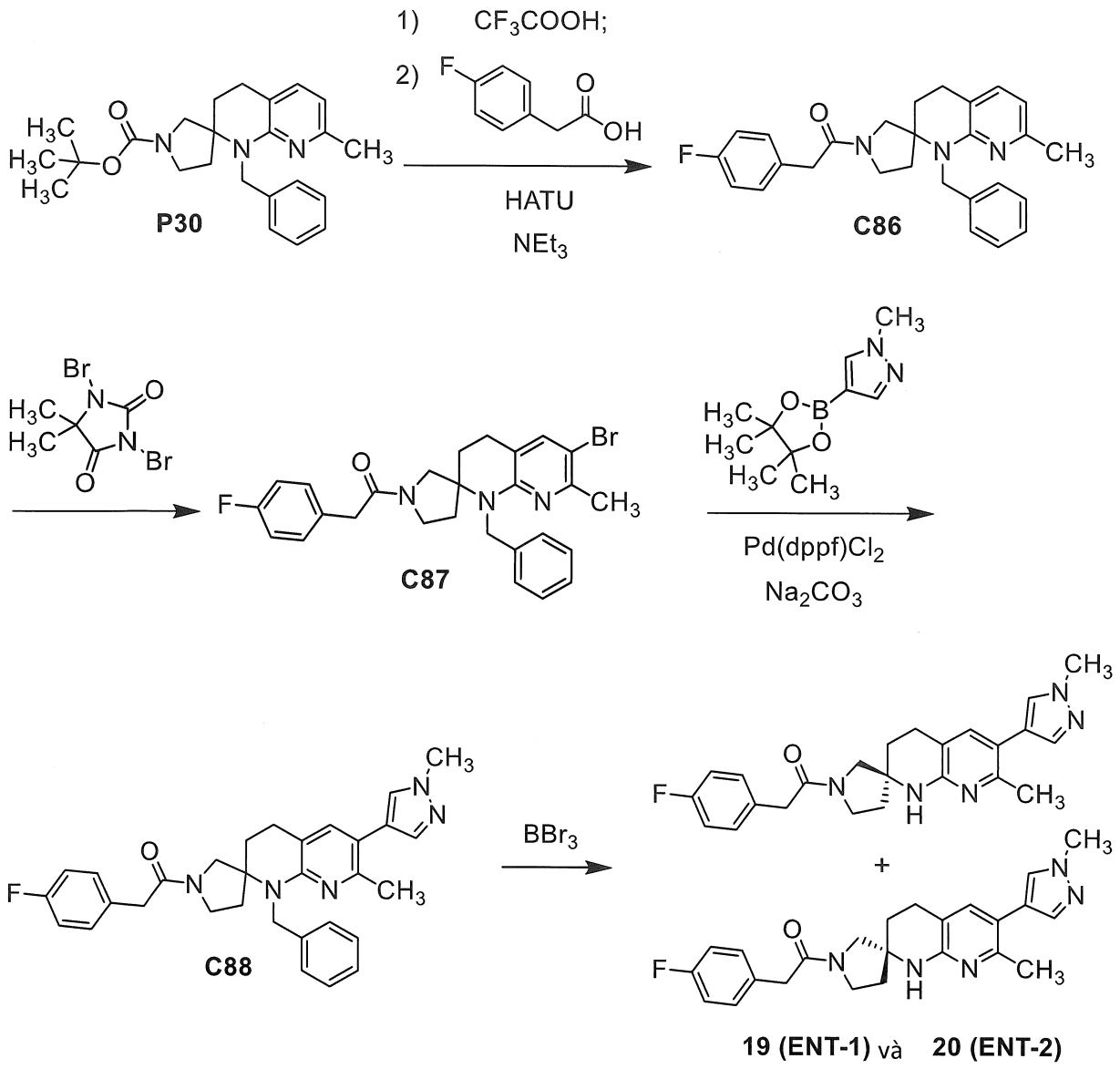
(s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,50 – 3,34 (m, 2H), 3,34 – 3,27 (m, 2H), 3,01 – 2,84 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,26 – 2,07 (m, 3H), 1,99 – 1,87 (m, 1H).

*Bước 5. Tổng hợp (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[(4,6-$^2H_2$)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on (**18**).*

Dung dịch của **C85** (80 mg, 0,22 mmol), **P7** (45 mg, 0,23 mmol), flo-*N*,*N*,*N*',*N*'-bis(tetrametylen)formamidinium hexaflophosphat (BTFFH; 85 mg, 0,27 mmol), và pyridin (71 mg, 0,890 mmol) trong diclometan (10 mL) được khuấy tại 25°C trong 16 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã được rót vào trong dung dịch natri bicacbonat nước (10 mL), nó được chiết bằng etyl axetat (2 x 20 mL); các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) thu được (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[(4,6-$^2H_2$)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on (**18**) ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 27 mg, 58 µmol, 26%. LCMS *m/z* 465,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ [8,00 (d, J = 1,7 Hz) và 7,98 (d, J = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,85 (s) và 7,82 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (s) và 7,30 (s), tổng cộng 1H], [6,78 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) và 4,20 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,85 (m), 3,77 – 3,67 (m), 3,67 – 3,57 (m), 3,53 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 35,5 Hz), và 3,39 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [3,89 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,95 – 2,75 (m) và 2,64 – 2,55 (m), tổng cộng 2H], [2,58 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,16 – 2,06 (m) và 2,05 – 1,85 (m), tổng cộng 3H], 1,84 – 1,75 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H].

Ví dụ 19 và 20

*2-(4-Flophenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]etan-1-on, ENT-1 (**19**) và 2-(4-Flophenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]etan-1-on, ENT-2 (**20**)*



*Bước 1. Tổng hợp 1-(1-benzyl-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on (**C86**).*

Axit trifloaxetic (319 mg, 2,80 mmol) được bổ sung vào dung dịch của **P30** (110,0 mg, 0,280 mmol) trong diclometan (4 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nó sau đó được cô *trong chân không*, được đồng bay hơi với etyl axetat vài lần và được hòa tan trong diclometan (4 mL). Dung dịch thu được được xử lý với trietylamin (84,9 mg, 0,839 mmol), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium hexaflophosphat (HATU; 117 mg, 0,308 mmol), và axit (4-flophenyl)axetic (43,1 mg, 0,280 mmol) và được khuấy qua đêm tại nhiệt độ phòng. Sau khi loại bỏ dung môi *trong chân không*, cặn được tinh chế sử dụng sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) để thu được **C86** ở dạng chất rắn màu vàng nâu sáng. Hiệu suất: 120 mg, 0,279 mmol, định lượng. ^{1}H NMR (400 MHz,

cloroform-*d*) δ [7,31 – 7,13 (m), 7,13 – 7,06 (m), và 7,05 – 6,91 (m), tổng cộng 10H], 6,44 – 6,38 (m, 1H), 5,11 – 4,97 (m, 1H), [4,88 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 16,8 Hz) và 4,77 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 16,7 Hz), tổng cộng 1H], [3,71 – 3,60 (m), 3,59 – 3,37 (m), và 3,33 – 3,24 (m), tổng cộng 6H], [2,83 – 2,69 (m) và 2,62 – 2,51 (m), tổng cộng 2H], 2,35 – 2,17 (m, 1H), [2,24 (s) và 2,23 (s), tổng cộng 3H], 2,01 – 1,68 (m, 3H).

*Bước 2. Tổng hợp 1-(1-benzyl-6-bromo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on (**C87**).*

1,3-Dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (47,9 mg, 0,168 mmol) được bổ sung theo một số phần nhỏ vào dung dịch 0°C của **C86** (120 mg, 0,279 mmol) trong diclometan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được phép làm ấm đến nhiệt độ phòng; sau 30 phút, **C87** được quan sát thấy qua phân tích LCMS: LCMS *m/z* 508,3 (kiểu đồng vị brom được quan sát thấy) $[M+H]^+$. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* và được cho qua sắc ký trên silica gel (Gradien: 0% đến 100% etyl axetat trong heptan), cung cấp **C87**. Hiệu suất: 65,0 mg, 0,128 mmol, 46%. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ [7,35 – 7,17 (m), 7,16 – 7,06 (m), và 7,05 – 6,91 (m), tổng cộng 10H], [4,98 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 16,7 Hz) và 4,98 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 16,8 Hz), tổng cộng 1H], [4,80 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 16,8 Hz) và 4,72 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 16,7 Hz), tổng cộng 1H], [3,72 – 3,62 (m), 3,58 – 3,43 (m), và 3,33 – 3,24 (m), tổng cộng 6H], [2,85 – 2,69 (m) và 2,62 – 2,48 (m), tổng cộng 2H], 2,38 – 2,15 (m, 1H), [2,34 (s) và 2,32 (s), tổng cộng 3H], 2,01 – 1,70 (m, 3H).

*Bước 3. Tổng hợp 1-[1-benzyl-7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(4-flophenyl)etan-1-on (**C88**).*

Bình phản ứng được nạp **C87** (65,0 mg, 0,128 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (33,1 mg, 0,159 mmol), phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II), diclometan (5,20 mg, 6,37 µmol), dung dịch natri cacbonat nước (2,0 M; 0,127 mL, 0,254 mmol), và 1,4-dioxan (3 mL). Sau khi lọ đã được làm sạch với nitơ, nó được bịt kín và được gia nhiệt tại 90°C qua đêm, ngay lúc đó phân tích LCMS chỉ ra sự chuyển hóa thành **C88**: LCMS *m/z* 510,4 $[M+H]^+$. Hỗn hợp phản ứng này sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng và được tách phần giữa etyl axetat và dung dịch amoni clorua nước. Lớp nước được chiết hai lần với etyl axetat, và các lớp hữu

cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua nước bão hòa, được làm khô qua magie sulfat, được lọc, và được cô *trong chân không*. Sắc ký silica gel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) cung cấp **C88** là chất rắn. Hiệu suất: 65,0 mg, 0,128 mmol, định lượng.

*Bước 4. Tổng hợp 2-(4-flophenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]etan-1-on, ENT-1 (**19**) và 2-(4-flophenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]etan-1-on, ENT-2 (**20**)* .

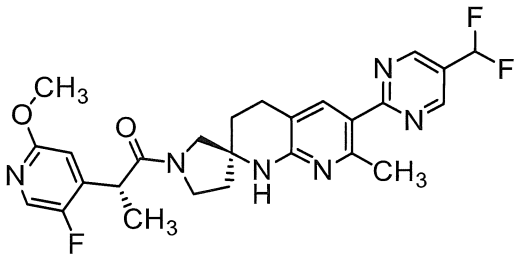
Dung dịch của bo tribromit trong diclometan (1,0 M; 0,765 mL, 0,765 mmol) được bổ sung vào dung dịch −78°C của **C88** (65,0 mg, 0,128 mmol) trong diclometan (3 mL), ngay lúc đó hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 15 giờ. Nó sau đó được xử lý với metanol (0,5 mL) và được cô *trong chân không*. Tách các đồng phân đối ảnh thành phần được thực hiện sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 83:7 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là **19** {2-(4-flophenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]etan-1-on, ENT-1}, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là **20** {2-(4-flophenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]etan-1-on, ENT-2}.

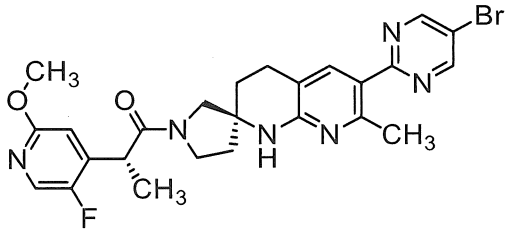
19 – Hiệu suất: 3,8 mg, 9,1 µmol, 7%. LCMS *m/z* 442,5 [M+Na^+]. Thời gian lưu: 2,88 phút [Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar].

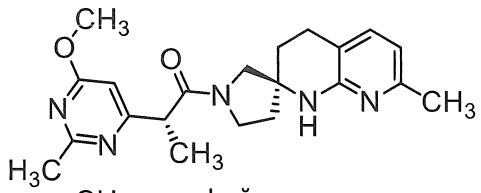
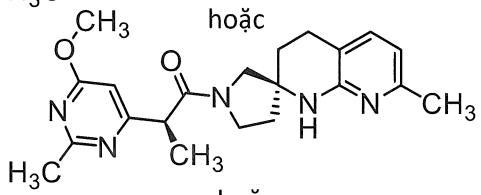
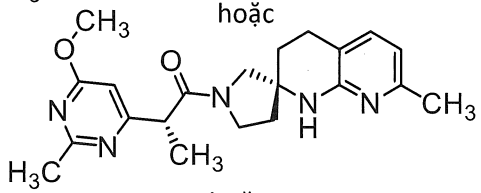
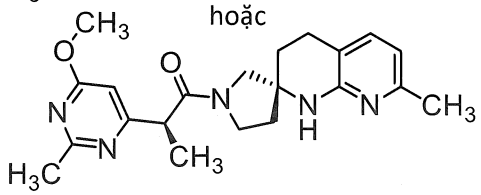
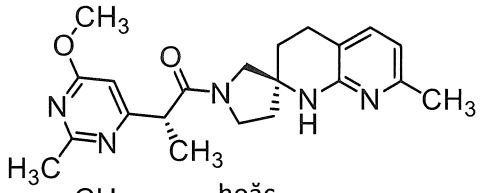
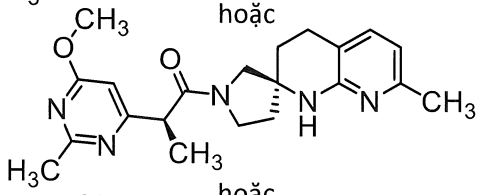
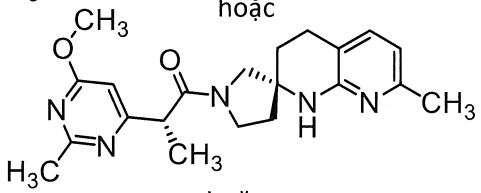
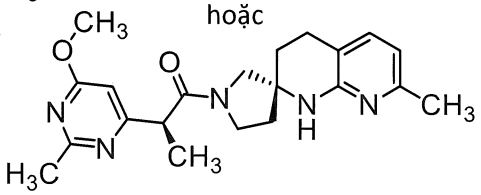
20 – Hiệu suất: 2,0 mg, 4,8 µmol, 4%. LCMS *m/z* 442,5 [M+Na^+]. Thời gian lưu: 4,01 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho **19**).

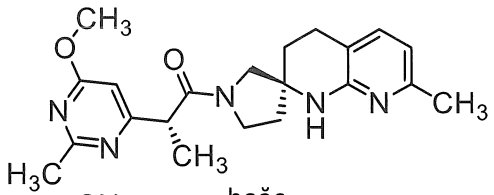
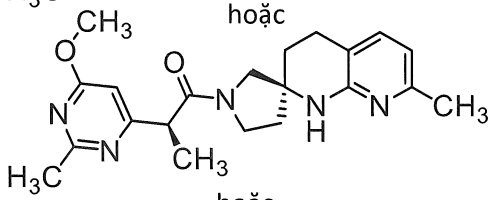
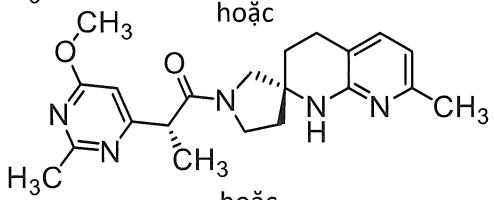
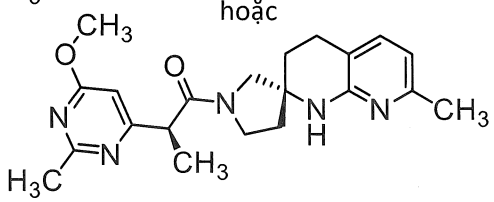
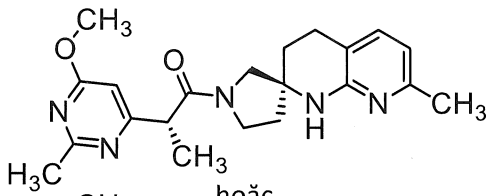
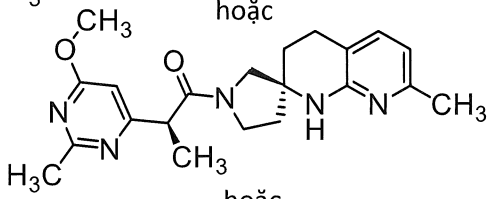
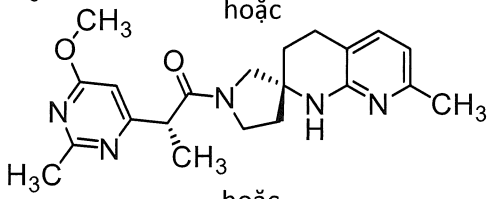
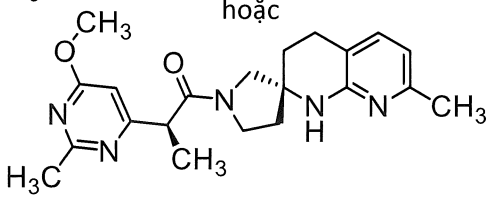
Bảng 1. Phương pháp tổng hợp, cấu trúc, và số liệu hóa lý đối với Ví dụ 21 – 201.

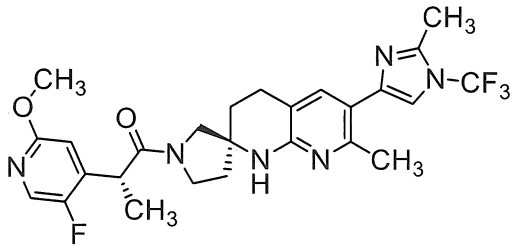
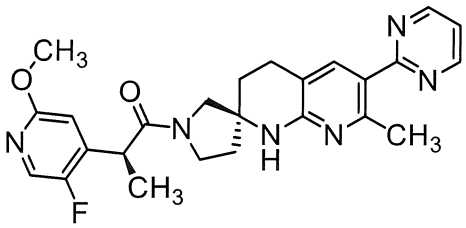
Số của	Phương pháp	Cấu tạo	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ; Khối phổ, ion được quan sát thấy

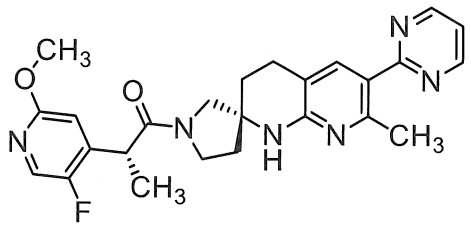
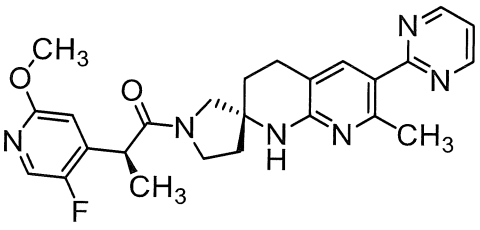
Ví dụ	tổng hợp; nguyên liệu khởi đầu không bán trên thị trường		*m/z* $[M+H]^+$ hoặc thời gian lưu HPLC; Khối phổ *m/z* $[M+H]^+$ (trừ khi được chỉ ra là khác)
21	Ví dụ 18; **P27**, **P7**		8,98 – 8,93 (m, 2H), [8,05 (s) và 8,02 (s), tổng cộng 1H], [8,00 (d, *J* = 1,7 Hz) và 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], 6,98 (br t, J_{HF} = 55 Hz, 1H), [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) và 6,73 (d, *J* = 5,0 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,95 – 3,83 (m) và 3,77 – 3,67 (m), tổng cộng 1H], [3,89 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], 3,67 – 3,54 (m, 2H), [3,52 – 3,46 (m) và 3,43 – 3,37 (m), tổng cộng 1H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi], [2,95 – 2,75 (m) và 2,7 – 2,53 (m), tổng cộng 2H], [2,66 (s) và 2,63 (s), tổng cộng 3H], 2,18 – 1,84 (m, 3H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) và 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 513,3

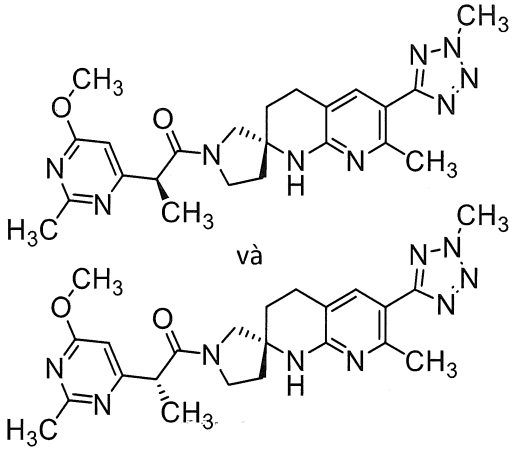
22	Ví dụ 18[1]; **P27**, **P7**		[8,88 (s) và 8,88 (s), tổng cộng 2H], 8,01 – 7,94 (m, 2H), [6,78 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,27 (q, J = 6,9 Hz) và 4,19 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,94 – 3,84 (m), 3,77 – 3,67 (m), 3,65 – 3,57 (m), 3,64 (d, một nửa của vạch bốn AB, J = 10,9 Hz), 3,53 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 36,4 Hz), và 3,39 (d, một nửa của vạch bốn AB, J = 10,7 Hz), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,93 – 2,74 (m) và 2,61 – 2,53 (m), tổng cộng 2H], [2,62 (s) và 2,60 (s), tổng cộng 3H], [2,15 – 2,06 (m) và 2,04 – 1,83 (m), tổng cộng 3H], 1,83 – 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 543,3 (kiểu đồng vị brom được quan sát thấy)

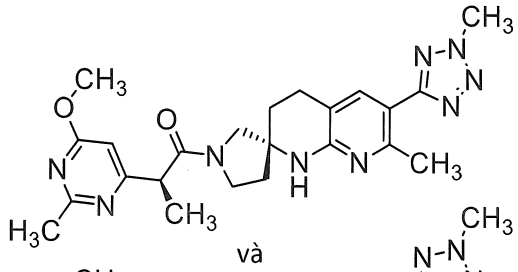
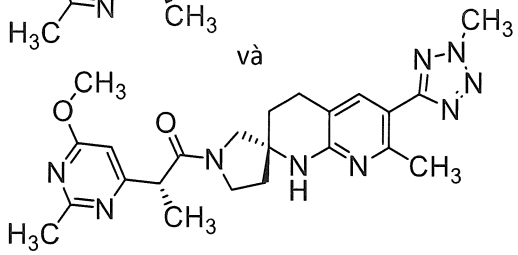
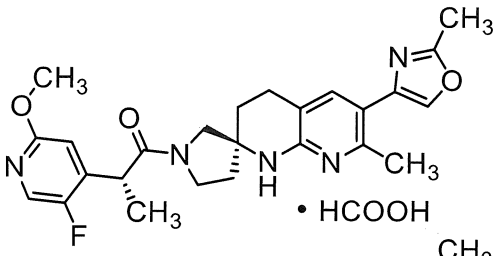
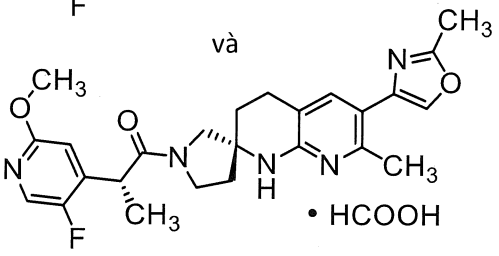
23	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[2,3]; **P17**, **P4**	 hoặc  hoặc  hoặc  DIAST-1	6,05 phút[4]; 382,3[5]
24	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[2,3]; **P17**, **P4**	 hoặc  hoặc  hoặc  DIAST-2	7,40 phút[4]; 382,3[5]

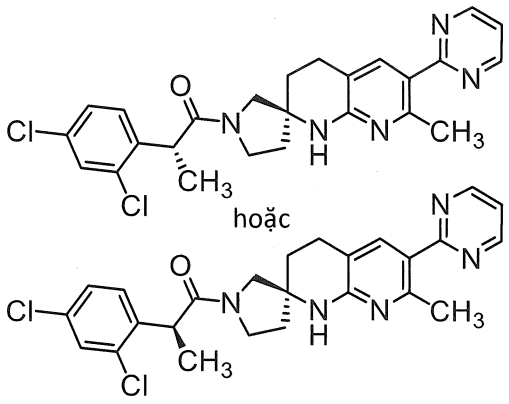
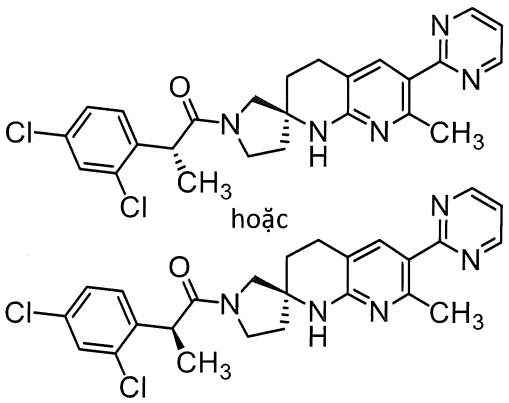
25	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[2,3]; **P17**, **P4**	 hoặc  hoặc  hoặc  DIAST-3	5,49 phút[6]; 382,3[5]
26	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[2,3]; **P17**, **P4**	 hoặc  hoặc  hoặc  DIAST-4	6,23 phút[6]; 382,3[5]

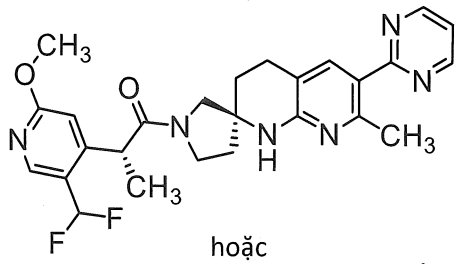
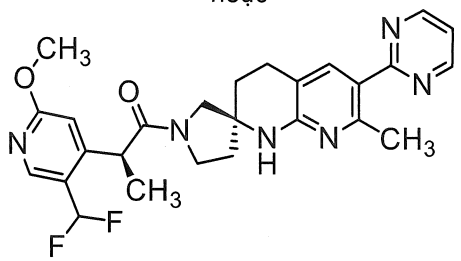
27	Ví dụ 1 và 2[7]; **P23**, **P7**		[7,99 (d, *J* = 1,6 Hz) và 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,59 (s) và 7,55 (s), tổng cộng 1H], 7,47 (s, 1H), [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) và 6,72 (d, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,18 (q, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,94 – 3,83 (m), 3,76 – 3,52 (m), 3,47 (d, một nửa của vạch bốn AB, *J* = 12,3 Hz), và 3,37 (d, một nửa của vạch bốn AB, *J* = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,93 – 2,72 (m) và 2,62 – 2,50 (m), tổng cộng 2H], 2,58 (br s, 3H), [2,44 (s) và 2,42 (s), tổng cộng 3H], [2,16 – 2,04 (m) và 2,04 – 1,84 (m), tổng cộng 3H], 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,47 – 1,40 (m, 3H); 533,3
28	Ví dụ 13; **P28**, **P8**		[8,85 (d, *J* = 4,9 Hz) và 8,84 (d, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,12 – 8,06 (m, 1H), [7,99 (d, *J* = 1,6 Hz) và 7,88 (d, *J* = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,35 (t, *J* = 4,9 Hz) và 7,35 (t, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], 6,77 – 6,73 (m, 1H), [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,98 – 3,89 (m) và 3,76 – 3,41 (m), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,86 (s), tổng cộng 3H], 2,99 – 2,82 (m, 2H), [2,68 (s) và 2,65 (s), tổng cộng 3H], [2,26 – 2,17 (m), 2,15 – 1,98 (m), và

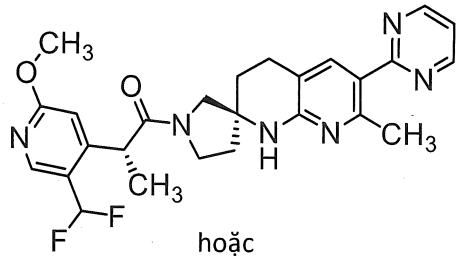
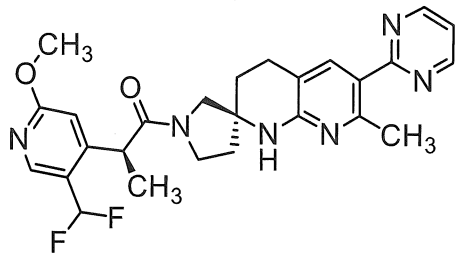
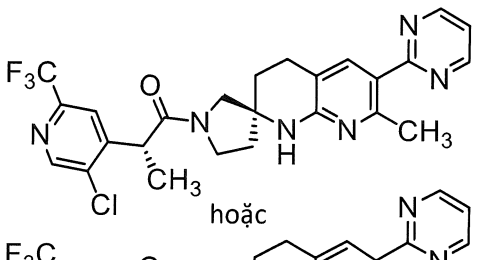
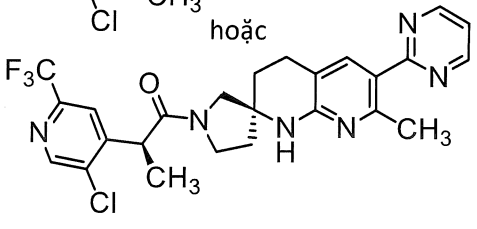
			1,98 – 1,83 (m), tổng cộng 4H], [1,47 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 463,3
29	Ví dụ 1 và 2[8]; **P24**, **P7**		[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,98 (d, J = 1,7 Hz) và 7,88 – 7,84 (m), tổng cộng 2H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], 6,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), [4,27 (q, J = 6,9 Hz) và 4,18 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,98 – 3,89 (m), 3,75 – 3,61 (m), 3,58 (d, một nửa của vạch bốn AB, J = 12,2 Hz), 3,56 – 3,45 (m), và 3,39 (d, một nửa của vạch bốn AB, J = 10,5 Hz), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,86 (s), tổng cộng 3H], 2,94 – 2,76 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,20 – 2,11 (m), 2,10 – 1,94 (m), và 1,94 – 1,79 (m), tổng cộng 4H], [1,47 (d, J = 6,9 Hz) và 1,43 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 463,4
30	Ví dụ 1 và 2[8]; **P24**, **P8**		[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,00 (d, J = 1,6 Hz) và 7,98 (d, J = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,85 (s) và 7,82 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,78 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 5,0 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) và 4,19 (q, J = 6,9 Hz),

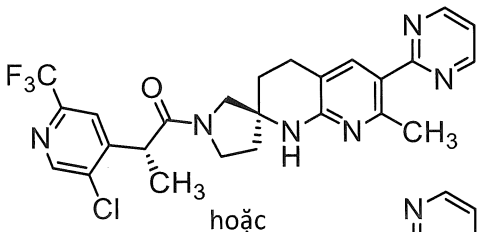
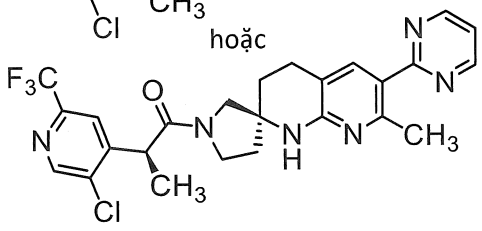
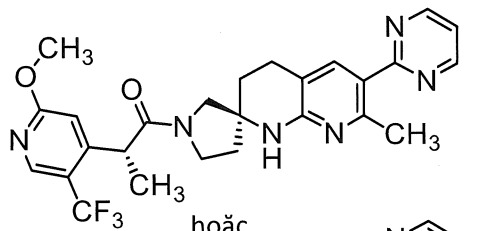
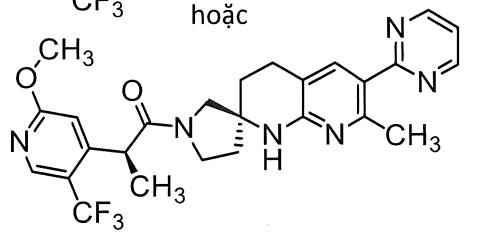
			tổng cộng 1H], [3,93 – 3,83 (m), 3,77 – 3,67 (m), 3,67 – 3,58 (m), 3,64 (d, một nửa của vạch bốn AB, J = 10,9 Hz), 3,53 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 35,4 Hz), và 3,39 (d, một nửa của vạch bốn AB, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [3,89 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,94 – 2,74 (m) và 2,64 – 2,56 (m), tổng cộng 2H], [2,57 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], 2,16 – 1,84 (m, 3H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 463,4
31	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[9,10,11]; **C66**, **P4**	 và DIAST-1	7,86 (s, 1H), [6,62 (s) và 6,59 (s), tổng cộng 1H], [4,40 (s) và 4,39 (s), tổng cộng 3H], [4,04 (q, J = 7,0 Hz), 3,97 – 3,85 (m), và 3,78 – 3,48 (m), tổng cộng 5H], [3,96 (s) và 3,91 (s), tổng cộng 3H], 2,92 – 2,77 (m, 2H), [2,60 (s), 2,58 (s), 2,56 (s), và 2,37 (s), tổng cộng 6H], [2,22 – 2,11 (m) và 2,09 – 2,01 (m), tổng cộng 2H], 2,01 – 1,79 (m, 2H), [1,47 (d, J = 7,0 Hz) và 1,42 (d, J = 7,0 Hz), tổng cộng 3H]; 464,4

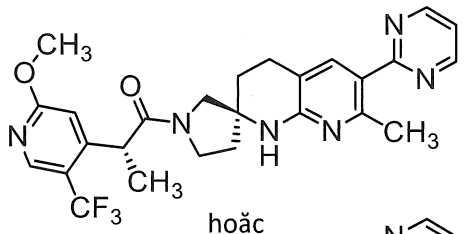
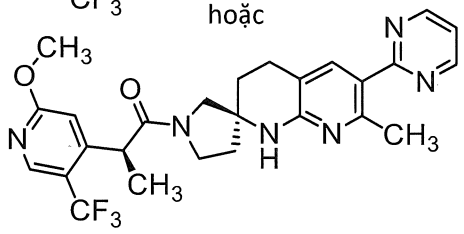
32	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[9,10,11]; **C66**, **P4**	 và  DIAST-2	[7,85 (s) và 7,84 (s), tổng cộng 1H], [6,65 (s) và 6,61 (s), tổng cộng 1H], [4,39 (s) và 4,39 (s), tổng cộng 3H], [4,04 (q, *J* = 7,1 Hz) và 4,00 – 3,93 (m), tổng cộng 1H], [3,97 (s) và 3,96 (s), tổng cộng 3H], [3,88 – 3,55 (m) và 3,53 (s), tổng cộng 4H], [2,94 – 2,75 (m) và 2,66 – 2,58 (m), tổng cộng 2H], [2,60 (s), 2,58 (s), và 2,55 (s), tổng cộng 6H], [2,15 – 2,06 (m) và 2,04 – 1,71 (m), tổng cộng 4H], [1,46 (d, *J* = 7,1 Hz) và 1,44 (d, *J* = 7,1 Hz), tổng cộng 3H]; 464,4
33	Ví dụ 14[12]; **C44**, **P7**	 và 	[8,39 br (s) và 8,00 – 7,96 (m), tổng cộng 2H], 7,86 – 7,82 (m, 1H), [7,62 (br s) và 7,59 (s), tổng cộng 1H], 6,79 – 6,70 (m, 1H), [4,31 – 4,22 (m) và 4,22 – 4,12 (m), tổng cộng 1H], [3,98 – 3,85 (m), 3,76 – 3,43 (m), và 3,41 – 3,33 (m), tổng cộng 4H, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi], [3,88 (s), 3,88 (s), 3,88 (s), và 3,85 (s), tổng cộng 3H], [2,92 – 2,72 (m) và 2,62 – 2,49 (m), tổng cộng 2H], [2,49 (s) và 2,49 (br s), tổng cộng 3H], [2,42 (s), 2,41 (s), 2,39 (s) và 2,39 (s), tổng cộng 3H], 2,20 – 1,72 (m, 4H), 1,49 – 1,39 (m, 3H); 466,2

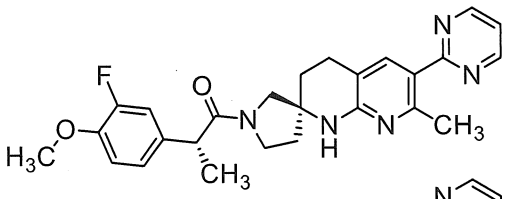
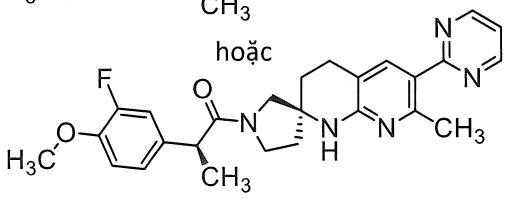
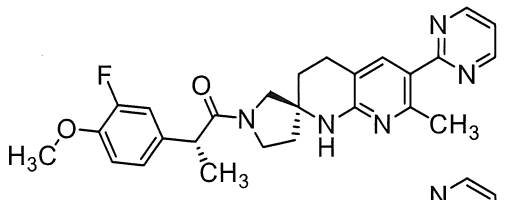
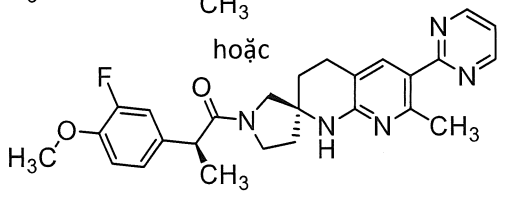
34	Ví dụ 5 và 6[13]; **P28**	 hoặc DIAST-1	8,84 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), [8,13 (br s) và 8,04 (br s), tổng cộng 1H], 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), [4,38 (q, *J* = 7,0 Hz) và 4,27 (q, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,84 (m), 3,77 – 3,67 (m), 3,67 – 3,57 (m), 3,52 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 12,4 Hz), 3,50 – 3,41 (m), và 3,26 (d, *J* = 10,7 Hz), tổng cộng 4H], [2,99 – 2,85 (m), 2,84 – 2,74 (m), và 2,56 – 2,44 (m), tổng cộng 2H], 2,67 (s, 3H), [2,20– 2,09 (m) và 2,07 – 1,89 (m), tổng cộng 3H], 1,80 – 1,71 (m, 1H), [1,42 (d, *J* = 6,9 Hz) và 1,40 (d, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 482,0 (kiểu đồng vị diclo được quan sát thấy)
35	Ví dụ 5 và 6[13]; **P28**	 hoặc DIAST-2	8,86 – 8,83 (m, 2H), [8,10 (br s) và 8,07 (br s), tổng cộng 1H], [7,54 – 7,50 (m) và 7,40 – 7,29 (m), tổng cộng 4H], [4,36 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,25 (br q, *J* = 7 Hz), tổng cộng 1H], [3,95 – 3,86 (m), 3,77 – 3,59 (m), 3,52 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 12,3 Hz), 3,38 (ddd, *J* = 10,7, 8,3, 5,5 Hz), và 3,27 (d, *J* = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], 2,98 – 2,76 (m, 2H), [2,69 (s) và 2,67 (s), tổng cộng 3H], [2,25 – 2,15 (m), 2,13 – 1,97 (m), và 1,96 – 1,79 (m), tổng cộng 4H], [1,43 (d, *J* = 6,9 Hz) và

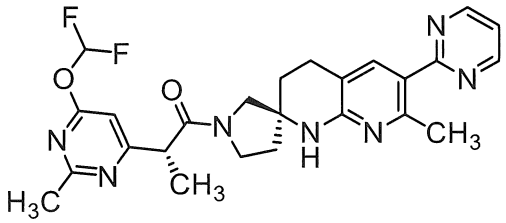
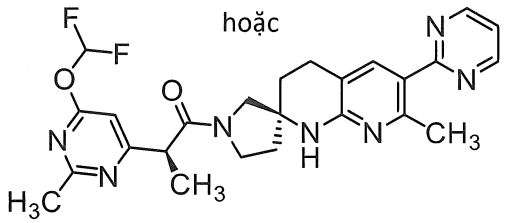
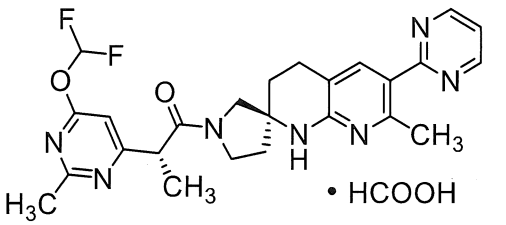
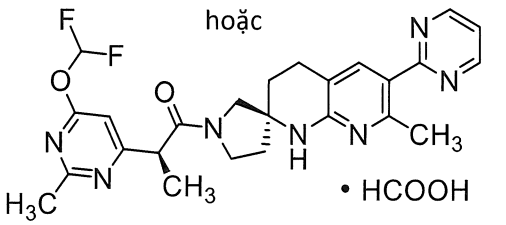
			1,38 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 482,0 (kiểu đồng vị diclo được quan sát thấy)
36	Ví dụ 5 và 6[14]; **P28**, **P9**	 hoặc  DIAST-1	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,29 (br s) và 8,27 (br s), tổng cộng 1H], [7,86 (s) và 7,80 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,99 (t, J_{HF} = 54,3 Hz) và 6,94 (t, J_{HF} = 54,2 Hz), tổng cộng 1H], [6,88 (s) và 6,81 (s), tổng cộng 1H], [4,36 (q, J = 6,8 Hz) và 4,28 (q, J = 6,8 Hz), tổng cộng 1H], 3,96 (s, 3H), [3,88 – 3,80 (m), 3,78 – 3,68 (m), 3,66 – 3,54 (m), 3,52 – 3,43 (m), và 3,27 (d, J = 10,9 Hz), tổng cộng 4H], [2,93 – 2,81 (m), 2,79 – 2,68 (m), và 2,49 – 2,38 (m), tổng cộng 2H], [2,57 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,16 – 2,05 (m) và 2,03 – 1,83 (m), tổng cộng 3H], 1,76 – 1,68 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,7 Hz) và 1,44 (d, J = 6,8 Hz), tổng cộng 3H]; 495,3

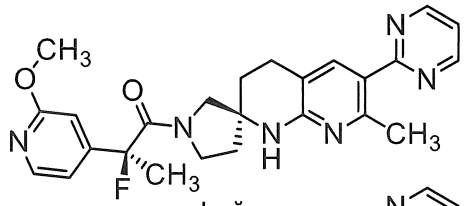
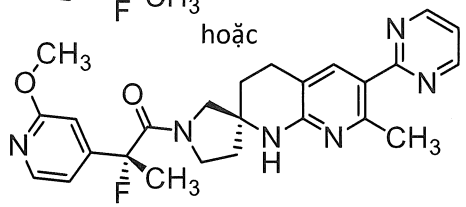
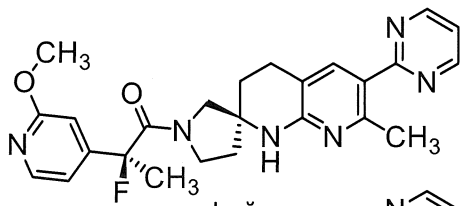
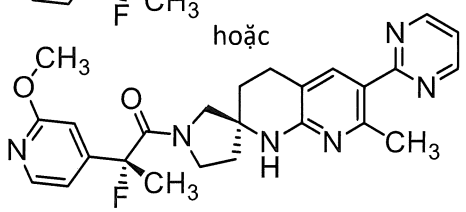
37	Ví dụ 5 và 6[14]; **P28**, **P9**	 hoặc  DIAST-2	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,28 (br s) và 8,14 (br s), tổng cộng 1H], [7,85 (s) và 7,82 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,98 (t, J_{HF} = 54,2 Hz) và 6,87 (t, J_{HF} = 54,2 Hz), tổng cộng 1H], [6,84 (s) và 6,82 (s), tổng cộng 1H], [4,36 (q, J = 6,8 Hz) và 4,25 (q, J = 6,8 Hz), tổng cộng 1H], [3,95 (s) và 3,94 (s), tổng cộng 3H], [3,94 – 3,84 (m), 3,76 – 3,65 (m), 3,64 – 3,55 (m), 3,48 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,1 Hz), 3,43 – 3,36 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), và 3,25 (d, J = 10,7 Hz), tổng cộng 4H], 2,92 – 2,74 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [2,19 – 1,91 (m) và 1,91 – 1,75 (m), tổng cộng 4H], [1,47 (d, J = 6,8 Hz) và 1,42 (d, J = 6,8 Hz), tổng cộng 3H]; 495,3
38	Ví dụ 5 và 6[15,16]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	8,85 – 8,80 (m, 2H), [8,75 (s) và 8,61 (s), tổng cộng 1H], [8,31 (br s) và 7,93 – 7,82 (m), tổng cộng 2H], [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,51 (q, J = 7,0 Hz) và 4,43 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,05 – 3,94 (m) và 3,81 – 3,46 (m), tổng cộng 4H], 2,98

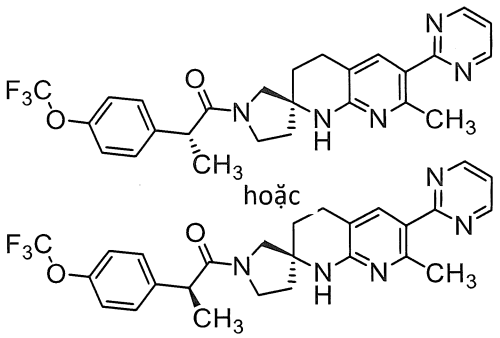
			– 2,79 (m, 2H), [2,60 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], 2,26 – 1,79 (m, 4H), [1,56 (d, J = 7,0 Hz) và 1,50 (d, *J* = 7,0 Hz), tổng cộng 3H]; 517,2
39	Ví dụ 5 và $6^{15,16}$; **P28**	 hoặc  DIAST-2	[8,82 (d, *J* = 4,9 Hz) và 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,75 (s) và 8,74 (s), tổng cộng 1H], [8,36 (br s), 7,93 – 7,84 (m), và 7,82 (s), tổng cộng 2H], [7,32 (t, *J* = 4,9 Hz) và 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,52 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,44 (q, *J* = 7,0 Hz), tổng cộng 1H], [4,00 – 3,91 (m) và 3,81 – 3,48 (m), tổng cộng 4H], [2,96 – 2,79 (m) và 2,73 – 2,60 (m), tổng cộng 2H], [2,59 (s) và 2,57 (s), tổng cộng 3H], [2,21 – 2,09 (m) và 2,08 – 1,80 (m), tổng cộng 4H], [1,53 (d, *J* = 6,9 Hz) và 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz), tổng cộng 3H]; 517,2
40	Ví dụ 5 và $6^{17,18}$; **P28**	 hoặc  DIAST-1	[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) và 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,49 (s) và 8,47 (s), tổng cộng 1H], [7,86 (s) và 7,82 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) và 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,96 (s) và 6,89 (s), tổng cộng 1H], [4,25 (q, *J* = 6,8 Hz) và 4,17 (q, *J* = 6,8 Hz), tổng cộng 1H], 3,99 (s, 3H), [3,88 – 3,79 (m) và 3,77 – 3,68 (m), tổng cộng 1H], [3,67 – 3,56 (m), 3,51 – 3,39 (m), và 3,24 (d, *J* = 10,6 Hz), tổng cộng 3H],

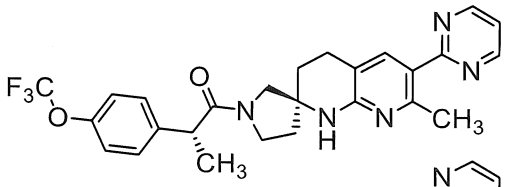
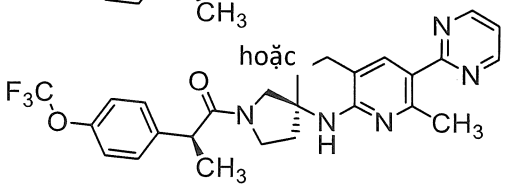
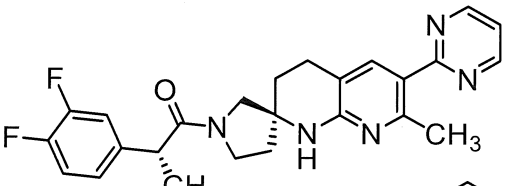
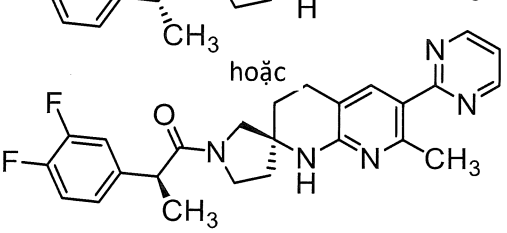
			[2,94 – 2,73 (m) và 2,56 – 2,45 (m), tổng cộng 2H], [2,58 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,16 – 2,03 (m), 2,03 – 1,92 (m), và 1,92 – 1,84 (m), tổng cộng 3H], 1,78 – 1,71 (m, 1H), [1,46 (d, J = 6,8 Hz) và 1,46 (d, J = 6,8 Hz), tổng cộng 3H]; 513,3
41	Ví dụ 5 và 6[17,18]; **P28**	 hoặc  DIAST-2	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,48 (s) và 8,34 (s), tổng cộng 1H], [7,85 (s) và 7,82 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,91 (s) và 6,89 (s), tổng cộng 1H], [4,25 (q, J = 6,9 Hz) và 4,12 (q, J = 6,8 Hz), tổng cộng 1H], [3,98 (s) và 3,97 (s), tổng cộng 3H], [3,93 – 3,84 (m), 3,77 – 3,63 (m), 3,63 – 3,56 (m), 3,47 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,2 Hz), 3,40 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), và 3,21 (d, J = 10,5 Hz), tổng cộng 4H], 2,92 – 2,70 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [2,20 – 2,09 (m) và 2,09 – 1,76 (m), tổng cộng 4H], [1,48 (d, J = 6,8 Hz) và 1,42 (d, J = 6,8 Hz), tổng cộng 3H]; 513,3

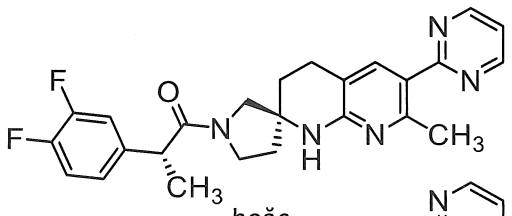
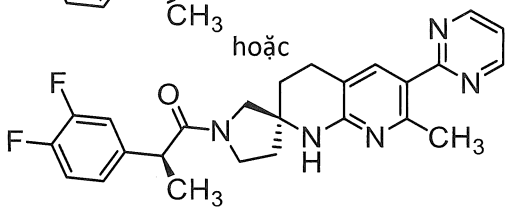
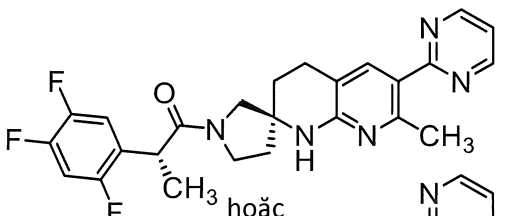
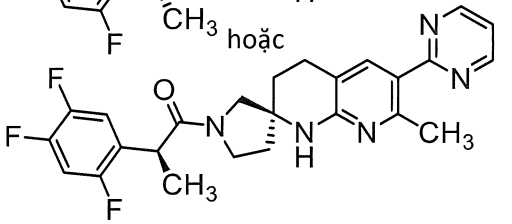
42	Ví dụ 5 và 6[19]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,80 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,84 (s) và 7,78 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], 7,13 – 7,00 (m, 3H), [3,97 – 3,80 (m), 3,75 – 3,66 (m), 3,63 – 3,50 (m), 3,44 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,2 Hz), và 3,36 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 5H], [3,87 (s) và 3,86 (s), tổng cộng 3H], [2,90 – 2,81 (m), 2,74 – 2,64 (m), và 2,46 – 2,35 (m), tổng cộng 2H], [2,56 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [2,14 – 2,02 (m) và 2,00 – 1,84 (m), tổng cộng 3H], 1,69 – 1,62 (m, 1H), [1,38 (d, J = 6,9 Hz) và 1,36 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 462,2
43	Ví dụ 5 và 6[19]; **P28**	 hoặc  DIAST-2	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,83 (br s) và 7,82 (br s), tổng cộng 1H], [7,30 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], 7,10 – 6,87 (m, 3H), [3,96 – 3,79 (m), 3,72 – 3,54 (m), 3,50 – 3,41 (m), và 3,34 (d, J = 10,8 Hz), tổng cộng 5H], [3,86 (s) và 3,74 (s), tổng cộng 3H], 2,91 – 2,74 (m, 2H), [2,57 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [2,17 – 1,91 (m) và 1,91 – 1,72 (m), tổng cộng 4H], [1,39 (d,

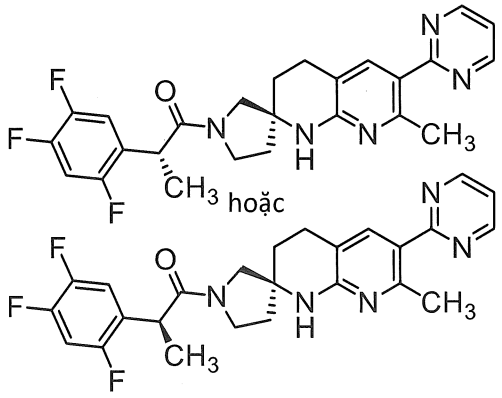
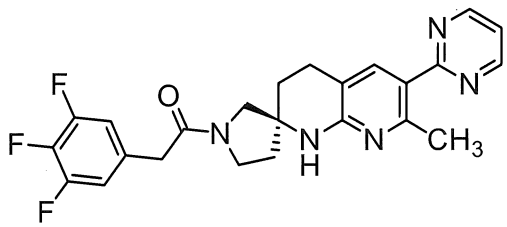
			J = 6,9 Hz) và 1,36 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 462,3
44	Ví dụ 5 và $6^{20,21}$; **P28**	 hoặc  DIAST-1	8,82 (br d, J = 4,9 Hz, 2H), [7,91 (s) và 7,90 (s), tổng cộng 1H], [7,66 (t, J_{HF} = 71,9 Hz) và 7,61 (t, J_{HF} = 71,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,86 (s) và 6,82 (s), tổng cộng 1H], [4,16 (q, J = 7,0 Hz) và 4,06 (q, J = 7,0 Hz), tổng cộng 1H], [3,97 – 3,87 (m), 3,80 – 3,60 (m), và 3,55 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 13,7 Hz), tổng cộng 4H], 2,96 – 2,79 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), [2,58 (s) và 2,45 (s), tổng cộng 3H], 2,25 – 2,03 (m, 2H), 2,03 – 1,83 (m, 2H), [1,52 (d, J = 7,0 Hz) và 1,46 (d, J = 7,0 Hz), tổng cộng 3H]; 496,3
45	Ví dụ 5 và $6^{20,21}$; **P28**	 hoặc  DIAST-2	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,82 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,4 – 8,2 (br s, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 1H), [7,67 (t, J_{HF} = 71,9 Hz) và 7,66 (t, J_{HF} = 71,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,88 (s) và 6,85 (s), tổng cộng 1H], [4,16 (q, J = 7,1 Hz) và 4,10 (q, J = 7,0 Hz), tổng cộng 1H], [3,92 – 3,51 (m), 3,65 (s) và 3,55 (br s), tổng cộng 4H], [2,97 – 2,79 (m)

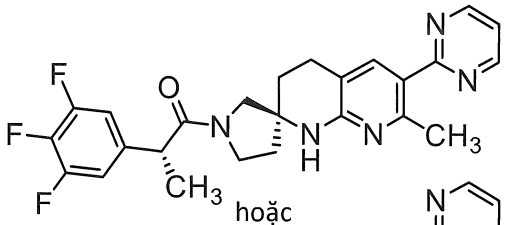
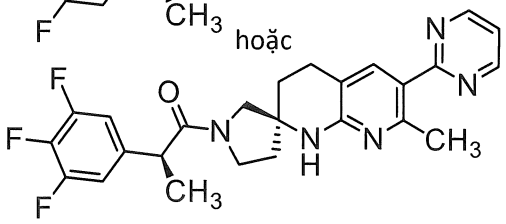
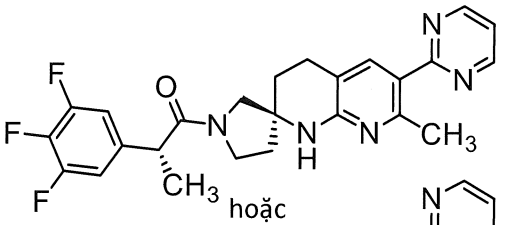
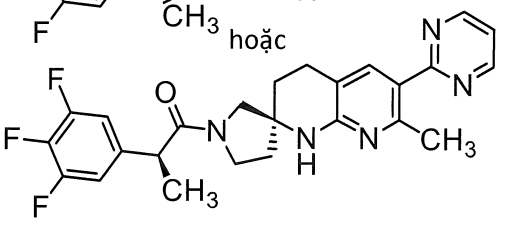
			và 2,76 – 2,6 (m), tổng cộng 2H], [2,65 (s), 2,61 (s), 2,60 (s), và 2,59 (s), tổng cộng 6H], [2,20 – 2,09 (m) và 2,08 – 1,76 (m), tổng cộng 4H], 1,53 – 1,45 (m, 3H); 496,2
46	Ví dụ 5 và 6[22]; **P28**, **P10**	 hoặc  DIAST-1	8,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), [7,84 (s) và 7,73 (s), tổng cộng 1H], 7,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), [7,02 (dd, *J* = 5,5, 1,6 Hz) và 6,99 (dd, *J* = 5,4, 1,6 Hz), tổng cộng 1H], [6,86 (br s) và 6,81 (br s), tổng cộng 1H], [3,94 (s) và 3,93 (s), tổng cộng 3H], [3,72 – 3,43 (m) và 3,37 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 4H], [2,92 – 2,77 (m), 2,65 – 2,56 (m), 2,15 – 1,87 (m), và 1,62 – 1,44 (m), tổng cộng 6H], [2,56 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [1,83 (d, J_{HF} = 23,4 Hz) và 1,80 (d, J_{HF} = 23,4 Hz), tổng cộng 3H]; 463,3
47	Ví dụ 5 và 6[22]; **P28**, **P10**	 hoặc  DIAST-2	8,81 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), [8,18 (d, *J* = 5,4 Hz) và 8,04 (d, *J* = 5,4 Hz), tổng cộng 1H], [7,84 (s) và 7,83 (s), tổng cộng 1H], 7,33 – 7,27 (m, 1H), [7,01 (br d, *J* = 5,2 Hz) và 6,88 (br d, *J* = 5,4 Hz), tổng cộng 1H], [6,85 (br s) và 6,74 (br s), tổng cộng 1H], [4,05 – 3,43 (m) và 3,40 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng cộng

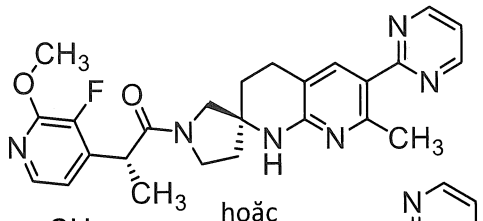
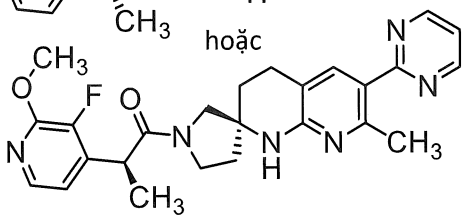
			4H], [3,93 (s) và 3,76 (s), tổng cộng 3H], 2,90 – 2,65 (m, 2H), [2,57 (s) và 2,57 (s), tổng cộng 3H], 2,09 – 1,75 (m, 4H), [1,84 (d, J_{HF} = 23,1 Hz) và 1,79 (d, J_{HF} = 23,4 Hz), tổng cộng 3H]; 463,3
48	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[23]; **P28**	 hoặc DIAST-1	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,80 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,84 (s) và 7,75 (s), tổng cộng 1H], [7,45 (br d, J = 8,7 Hz) và 7,40 (br d, J = 8,7 Hz), tổng cộng 2H], [7,30 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], 7,28 – 7,24 (m, 2H), [4,05 (q, J = 6,9 Hz) và 3,96 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,92 – 3,84 (m), 3,71 (ddd, J = 12,5, 8,6, 5,8 Hz), 3,63 – 3,51 (m), và 3,45 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz), tổng cộng 4H], [2,93 – 2,78 (m), 2,69 – 2,60 (m), 2,35 – 2,24 (m), 2,14 – 2,02 (m), 2,00 – 1,84 (m), và 1,66 – 1,59 (m), tổng cộng 6H], [2,56 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [1,43 (d, J = 6,9 Hz) và 1,40 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 498,1

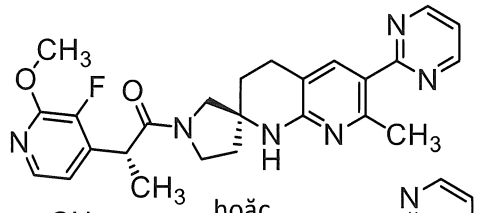
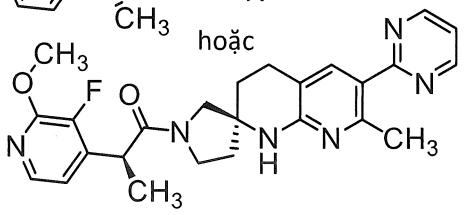
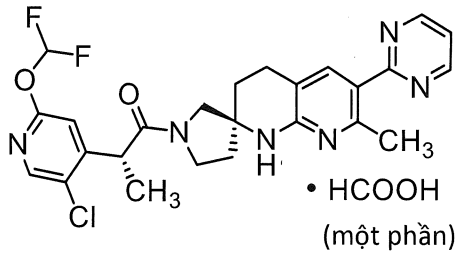
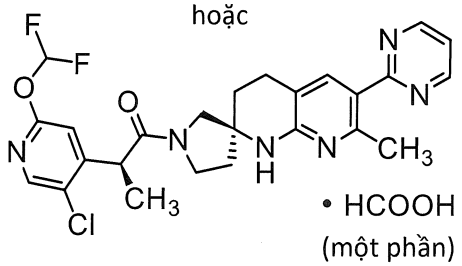
49	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[23]; **P28**	 hoặc  DIAST-2	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,84 (s) và 7,83 (s), tổng cộng 1H], [7,43 (br d, J = 8,7 Hz) và 7,37 (br d, J = 8,7 Hz), tổng cộng 2H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,25 (br d, J = 8,3 Hz) và 7,16 (br d, J = 8,3 Hz), tổng cộng 2H], [4,04 (q, J = 6,9 Hz), 4,00 – 3,88 (m), 3,72 – 3,63 (m), 3,60 (br d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz), 3,50 – 3,42 (m), 3,44 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,0 Hz), và 3,35 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất lớn bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 5H], 2,92 – 2,74 (m, 2H), [2,57 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [2,17 – 2,08 (m), 2,06 – 1,92 (m), và 1,92 – 1,73 (m), tổng cộng 4H], [1,44 (d, J = 6,9 Hz) và 1,41 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 498,1
50	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[24]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	8,84 – 8,78 (m, 2H), [7,88 (s) và 7,83 (s), tổng cộng 1H], [7,35 – 7,19 (m) và 7,19 – 7,08 (m), tổng cộng 4H], [4,01 (q, J = 7,0 Hz) và 3,94 (q, J = 6,8 Hz), tổng cộng 1H], [3,92 – 3,84 (m), 3,77 – 3,67 (m), 3,66 – 3,52 (m), 3,46 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz), và 3,38 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng

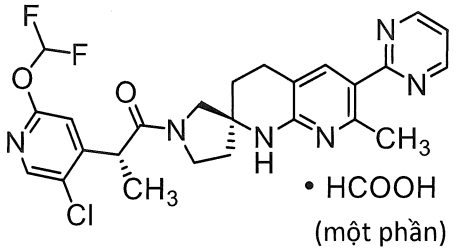
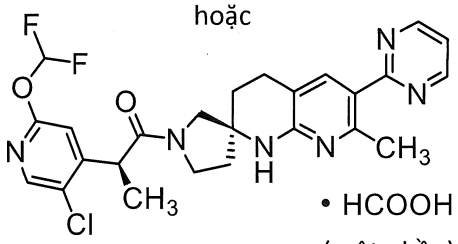
			cộng 4H], [2,95 – 2,69 (m) và 2,56 – 2,44 (m), tổng cộng 2H], [2,58 (s) và 2,56 (s), tổng cộng 3H], 2,15 – 1,84 (m, 3H), 1,75 – 1,66 (m, 1H), [1,41 (d, J = 7,1 Hz) và 1,39 (d, J = 7,0 Hz), tổng cộng 3H]; 450,2
51	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[24]; **P28**	 hoặc  DIAST-2	[8,82 (d, J = 4,8 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,85 (s) và 7,84 (s), tổng cộng 1H], 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,02 (m, 3H), [4,01 (q, J = 6,9 Hz), 3,96 – 3,87 (m), 3,74 – 3,62 (m), 3,53 – 3,45 (m), 3,52 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 57,6 Hz), và 3,36 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 5H], 2,92 – 2,75 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,18 – 2,09 (m), 2,07 – 1,92 (m), và 1,92 – 1,74 (m), tổng cộng 4H], [1,42 (d, J = 6,9 Hz) và 1,38 (d, J = 6,8 Hz), tổng cộng 3H]; 450,2
52	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[25]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	8,83 – 8,79 (m, 2H), [7,84 (s) và 7,82 (s), tổng cộng 1H], 7,38 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), [4,28 (q, J = 6,7 Hz) và 4,20 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,84 (m), 3,76 – 3,55 (m), 3,52 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 32,0 Hz), và 3,39 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [2,95 – 2,75 (m) và 2,67 – 2,55 (m), tổng cộng 2H], [2,57 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], 2,15 – 1,84 (m,

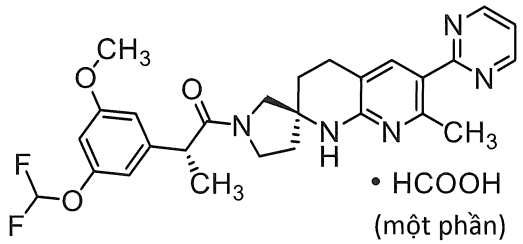
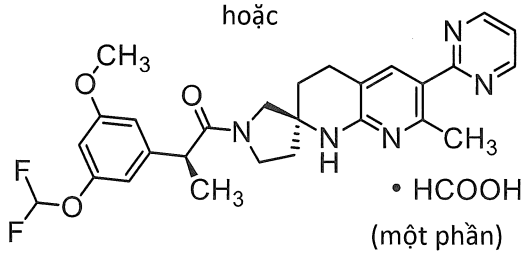
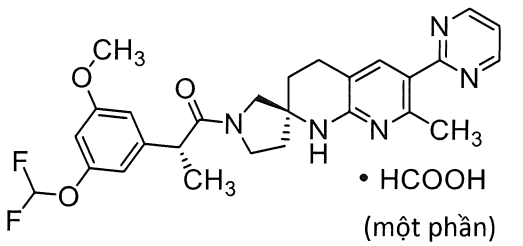
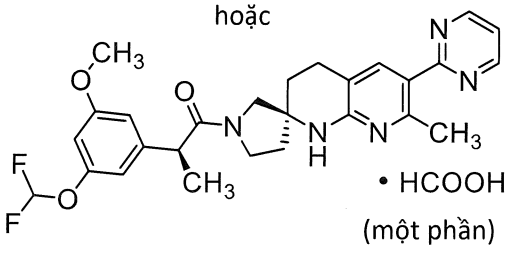
			3H), 1,82 – 1,74 (m, 1H), [1,43 (d, J = 6,8 Hz) và 1,42 (d, J = 6,8 Hz), tổng cộng 3H]; 468,2
53	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[25]; **P28**	 hoặc DIAST-2	8,86 – 8,78 (m, 2H), [7,85 (s) và 7,83 (s), tổng cộng 1H], [7,37 – 7,15 (m) và 7,08 – 6,97 (m), tổng cộng 3H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) và 4,16 (q, J = 6,6 Hz), tổng cộng 1H], [3,99 – 3,89 (m), 3,77 – 3,60 (m), 3,57 – 3,49 (m), 3,52 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 45,4 Hz), và 3,37 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], 2,93 – 2,75 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], 2,21 – 1,76 (m, 4H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,39 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 468,2
54	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4; **P28**		[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 7,86 (s, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,13 – 7,00 (m, 2H), 3,90 – 3,59 (m, 3H), [3,75 (s), 3,70 (s), và 3,63 (s), tổng cộng 2H], 3,58 – 3,46 (m, 1H), 2,96 – 2,77 (m, 2H), 2,58 (br s, 3H), 2,24 – 1,84 (m, 4H); 454,2

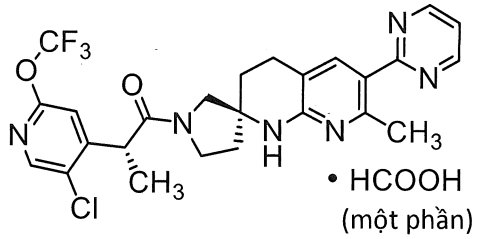
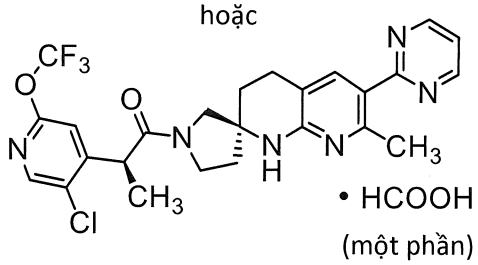
55	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[26]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 7,87 (br s, 1H), [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,14 (dd, J = 8,9, 6,6 Hz) và 7,07 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz), tổng cộng 2H], [4,02 (q, J = 6,9 Hz), 3,98 – 3,88 (m), 3,77 – 3,62 (m), 3,59 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,2 Hz), 3,54 (ddd, J = 10,6, 8,4, 4,9 Hz), 3,44 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz), và 3,40 (d, J = 10,7 Hz), tổng cộng 5H], 2,92 – 2,79 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,56 (s), tổng cộng 3H], [2,20 – 2,10 (m), 2,08 – 1,93 (m), và 1,93 – 1,80 (m), tổng cộng 4H], [1,43 (d, J = 6,9 Hz) và 1,38 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 468,2
56	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[26]; **P28**	 hoặc  DIAST-2	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,88 (br s) và 7,85 (br s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], 7,19 – 7,10 (m, 2H), [4,02 (q, J = 6,9 Hz) và 3,96 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,92 – 3,84 (m), 3,77 – 3,57 (m), 3,52 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 25,6 Hz), và 3,38 (d, J = 10,7 Hz), tổng cộng 4H], [2,95 – 2,75 (m) và 2,68 – 2,58 (m), tổng cộng 2H], [2,58 (s) và 2,56 (s), tổng cộng 3H], [2,15 – 2,04 (m)

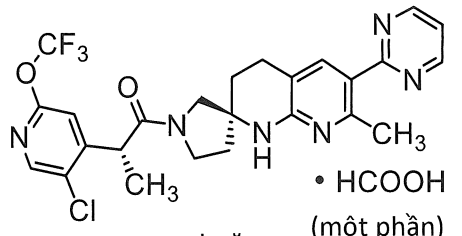
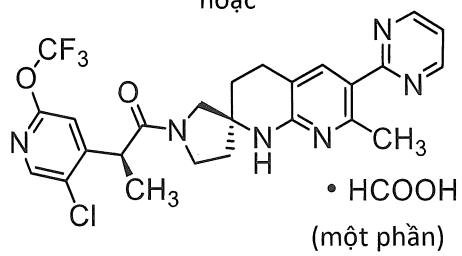
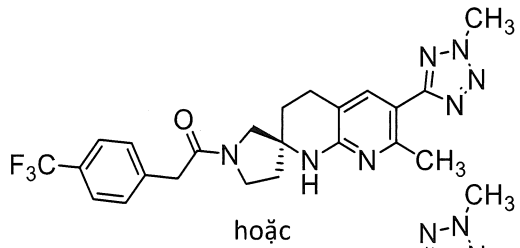
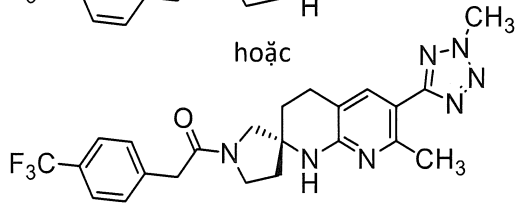
			và 2,03 – 1,85 (m), tổng cộng 3H], 1,81 – 1,74 (m, 1H), [1,41 (d, J = 7,0 Hz) và 1,39 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 468,2
57	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[27,28]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 7,89 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 1H), [7,85 (br s) và 7,81 (br s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,95 (dd, J = 5, 5 Hz) và 6,91 (dd, J = 5, 5 Hz), tổng cộng 1H], [4,35 (q, J = 6,9 Hz) và 4,26 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,00 (s) và 3,99 (s), tổng cộng 3H], [3,92 – 3,84 (m), 3,76 – 3,67 (m), 3,67 – 3,48 (m), 3,52 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 38,4 Hz), và 3,42 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 4H], [2,94 – 2,72 (m) và 2,64 – 2,50 (m), tổng cộng 2H], [2,57 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,15 – 2,03 (m) và 2,03 – 1,84 (m), tổng cộng 3H], 1,79 – 1,72 (m, 1H), [1,44 (d, J = 6,9 Hz) và 1,43 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 463,2

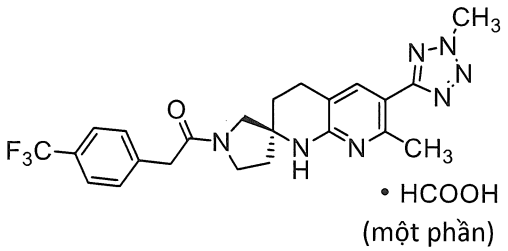
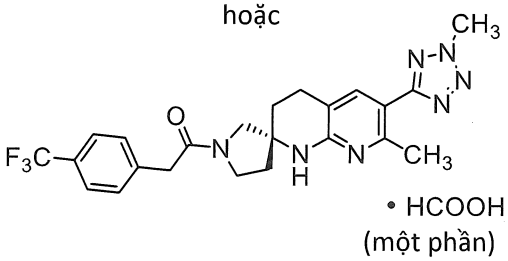
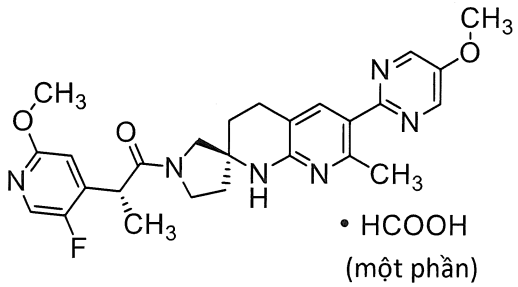
58	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[27,28]; **P28**	 hoặc  DIAST-2	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,89 (d, J = 5,3 Hz) và 7,87 – 7,82 (m), tổng cộng 2H], 7,30 (t, J = 4,9 Hz, 1H), [6,92 (dd, J = 5, 5 Hz) và 6,88 (dd, J = 5, 5 Hz), tổng cộng 1H], [4,34 (q, J = 7,0 Hz) và 4,23 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,99 (s) và 3,85 (s), tổng cộng 3H], [3,98 – 3,88 (m), 3,79 – 3,61 (m), 3,52 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 45,6 Hz), 3,48 – 3,40 (m), và 3,35 – 3,26 (m, được giả định; bị che khuất lớn bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 4H], 2,92 – 2,74 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,56 (s), tổng cộng 3H], [2,20 – 2,10 (m) và 2,10 – 1,76 (m), tổng cộng 4H], [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,41 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 463,3
59	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[29,30,31]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	[8,83 (d, J = 4,9 Hz) và 8,82 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,36 (v br s, 0,5 H; được giả định là muối format một phần), [8,25 (s) và 8,10 (s), tổng cộng 1H], [7,88 (br s) và 7,87 (br s), tổng cộng 1H], [7,51 (t, J_{HF} = 72,6 Hz) và 7,49 (t, J_{HF} = 72,6 Hz), tổng cộng 1H], [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,00 (s) và 7,00 (s), tổng cộng 1H], [4,37 (q, J = 6,9 Hz) và 4,29 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,00 – 3,91

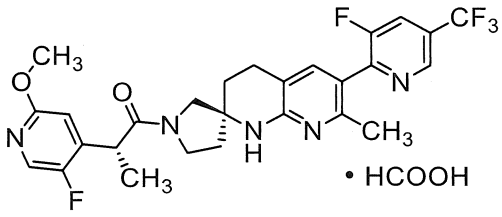
			(m), 3,79 – 3,53 (m), 3,51 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,4 Hz), và 3,47 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], 2,96 – 2,77 (m, 2H), [2,59 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], 2,23 – 1,80 (m, 4H), [1,50 (d, J = 7,0 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 515,2 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)
60	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[29,30,31]; **P28**	 • HCOOH (một phần) hoặc  • HCOOH (một phần) DIAST-2	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,82 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,30 (br s, 0,5 H; được giả định là muối format một phần), [8,25 (s) và 8,24 (s), tổng cộng 1H], [7,92 (br s) và 7,88 (br s), tổng cộng 1H], [7,52 (t, J_{HF} = 72,6 Hz) và 7,51 (t, J_{HF} = 72,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,03 (s) và 6,99 (s), tổng cộng 1H], [4,39 (q, J = 6,9 Hz) và 4,31 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,95 – 3,86 (m), 3,77 – 3,60 (m), 3,55 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 13,5 Hz), và 3,46 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [2,96 – 2,78 (m) và 2,69 – 2,59 (m), tổng cộng 2H], [2,60 (s) và 2,59 (s), tổng cộng 3H], [2,19 – 2,09 (m) và 2,07 – 1,79 (m), tổng cộng 4H], [1,48 (d, J = 6,9 Hz) và 1,47 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 515,2 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)

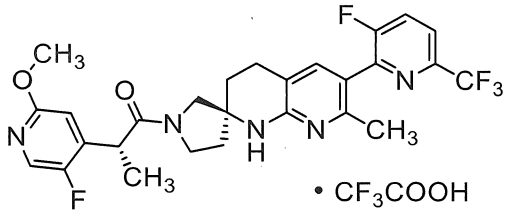
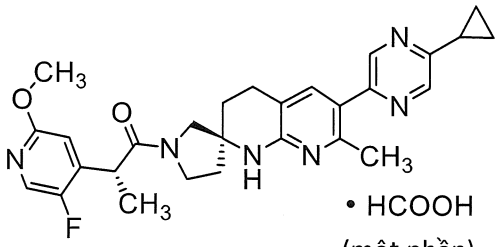
61	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[32,31]; **P28, P11**	 • HCOOH (một phần) hoặc  • HCOOH (một phần) DIAST-1	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,40 (v br s, 0,5 H; được giả định là muối format một phần), [7,86 (br s) và 7,85 (br s), tổng cộng 1H], 7,31 (t, J = 4,9 Hz, 1H), [6,83 (t, J_{HF} = 74,1 Hz) và 6,74 (t, J_{HF} = 74,2 Hz), tổng cộng 1H], [6,78 – 6,76 (m), 6,64 – 6,59 (m), và 6,47 (dd, J = 2, 2 Hz), tổng cộng 2H], 6,70 – 6,67 (m, 1H), [3,96 (q, J = 7,0 Hz), 3,92 – 3,82 (m), 3,76 – 3,55 (m), 3,50 – 3,40 (m), 3,47 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,0 Hz), và 3,38 (d, J = 10,7 Hz), tổng cộng 5H], [3,80 (s) và 3,69 (s), tổng cộng 3H], 2,91 – 2,75 (m, 2H), [2,59 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,18 – 2,08 (m), 2,08 – 1,91 (m), và 1,91 – 1,73 (m), tổng cộng 4H], [1,42 (d, J = 6,9 Hz) và 1,38 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 510,3
62	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[32,31]; **P28, P11**	 • HCOOH (một phần) hoặc  • HCOOH (một phần) DIAST-2	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,42 (v br s, 0,5 H; được giả định là muối format một phần), [7,87 (s) và 7,79 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,84 (t, J_{HF} = 74,2 Hz) và 6,82 (t, J_{HF} = 74,1 Hz), tổng cộng 1H], [6,80 – 6,77 (m) và 6,77 – 6,73 (m), tổng cộng 1H], [6,73 – 6,70 (m) và 6,68

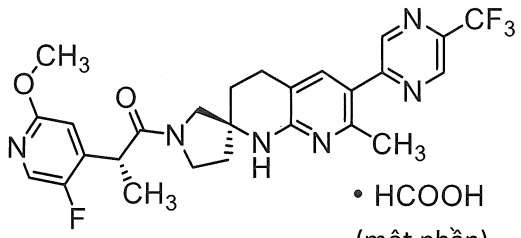
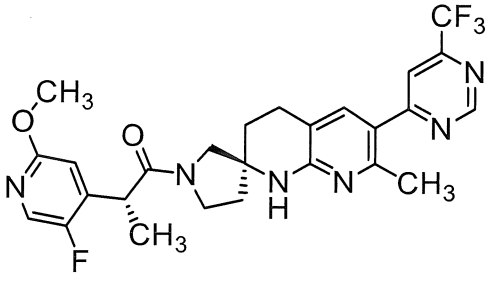
			– 6,65 (m), tổng cộng 1H], 6,63 – 6,60 (m, 1H), [3,97 (q, J = 6,8 Hz), 3,92 – 3,83 (m), 3,71 (ddd, J = 12,4, 8,5, 5,8 Hz), 3,64 – 3,50 (m), 3,46 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,2 Hz), và 3,35 (d, J = 10,8 Hz), tổng cộng 5H], [3,81 (s) và 3,79 (s), tổng cộng 3H], [2,94 – 2,78 (m), 2,74 – 2,63 (m), 2,43 – 2,32 (m), 2,15 – 2,02 (m), và 2,01 – 1,83 (m), tổng cộng 5H], [2,57 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], 1,70 – 1,62 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 3H); 510,3
63	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[33,34,35]; **P28**	 • HCOOH (một phần) hoặc  • HCOOH (một phần) DIAST-1	8,84 – 8,80 (m, 2H), 8,40 (v br s, 0,5 H; được giả định là muối format một phần), [8,35 (s) và 8,22 (s), tổng cộng 1H], [7,87 (br s) và 7,86 (br s), tổng cộng 1H], [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,19 (s) và 7,18 (s), tổng cộng 1H], [4,41 (q, J = 7,0 Hz) và 4,33 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,02 – 3,92 (m) và 3,79 – 3,47 (m), tổng cộng 4H], 2,96 – 2,77 (m, 2H), [2,59 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,24 – 2,15 (m), 2,15 – 2,04 (m), và 2,04 – 1,80 (m), tổng cộng 4H], [1,52 (d, J = 7,0 Hz) và 1,46 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 533,2 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)

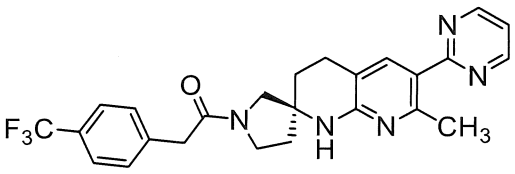
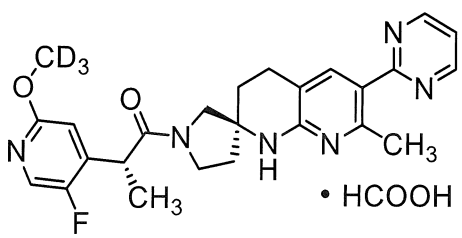
64	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[33,34,35]; **P28**	 • HCOOH (một phần) hoặc  • HCOOH (một phần) DIAST-2	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,82 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,36 (s) và 8,34 (s), tổng cộng 1H], 8,29 (v br s, 0,75 H; được giả định là muối format một phần), [7,93 (s) và 7,89 (s), tổng cộng 1H], [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,32 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,22 (s) và 7,17 (s), tổng cộng 1H], [4,43 (q, J = 6,9 Hz) và 4,35 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,97 – 3,88 (m), 3,77 – 3,60 (m), 3,60 – 3,52 (m), và 3,50 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 10,3 Hz), tổng cộng 4H], [2,97 – 2,79 (m) và 2,72 – 2,60 (m), tổng cộng 2H], [2,60 (s) và 2,59 (s), tổng cộng 3H], [2,21 – 2,09 (m) và 2,09 – 1,80 (m), tổng cộng 4H], [1,50 (d, J = 6,9 Hz) và 1,49 (d, J = 7,0 Hz), tổng cộng 3H]; 533,2 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)
65	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[36,31]; **C77**	 hoặc  ENT-1	[7,94 (s) và 7,91 (s), tổng cộng 1H], [7,64 (d, J = 8,0 Hz) và 7,61 (d, J = 8,0 Hz), tổng cộng 2H], [7,49 (d, J = 8,2 Hz) và 7,46 (d, J = 8,1 Hz), tổng cộng 2H], [4,40 (s) và 4,40 (s), tổng cộng 3H], [3,92 – 3,75 (m), 3,86 (s), 3,81 (s), 3,75 – 3,63 (m), 3,63 (s), và 3,55 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 15,9 Hz), tổng cộng 6H], 2,95 – 2,72 (m, 2H), 2,63

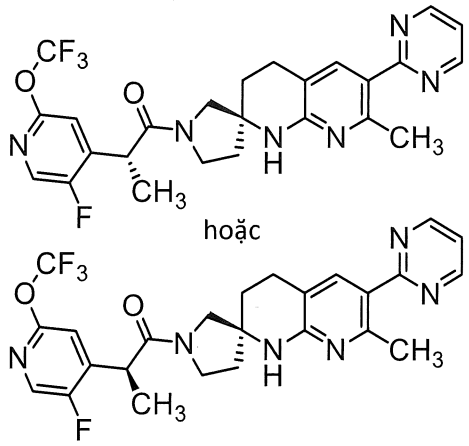
			(br s, 3H), [2,24 – 2,00 (m) và 2,00 – 1,83 (m), tổng cộng 4H]; 472,3
66	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[36,31]; **C77**	 • HCOOH (một phần) hoặc  • HCOOH (một phần) ENT-2	8,42 (br s, 0,8 H; được giả định là muối format một phần), [7,88 (s) và 7,86 (s), tổng cộng 1H], [7,64 (d, J = 8,1 Hz) và 7,60 (d, J = 8,1 Hz), tổng cộng 2H], [7,49 (d, J = 8,1 Hz) và 7,46 (d, J = 8,1 Hz), tổng cộng 2H], [4,40 (s) và 4,39 (s), tổng cộng 3H], [3,91 – 3,75 (m), 3,85 (s), 3,81 (s), 3,75 – 3,62 (m), 3,61 (br s), và 3,53 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 16,9 Hz), tổng cộng 6H], 2,95 – 2,69 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), [2,22 – 2,01 (m) và 2,01 – 1,81 (m), tổng cộng 4H]; 472,3
67	Ví dụ 18[37]; **P27**, **P7**	 • HCOOH (một phần)	[8,54 (s) và 8,54 (s), tổng cộng 2H], 8,39 (v br s, 0,8 H; được giả định là muối format một phần), [8,00 (d, J = 1,6 Hz) và 7,98 (d, J = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,84 (s) và 7,79 (s), tổng cộng 1H], [6,78 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 5,0 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) và 4,19 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,98 (s) và 3,98 (s), tổng cộng 3H], [3,93 – 3,82 (m), 3,77 – 3,54 (m), 3,49 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,4 Hz), và 3,39 (d, J = 10,6 Hz),

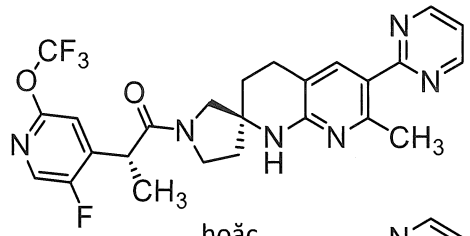
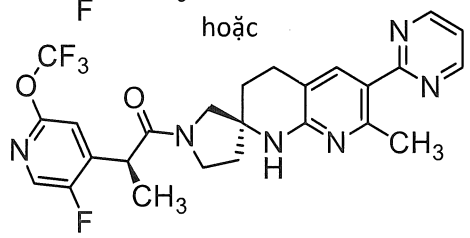
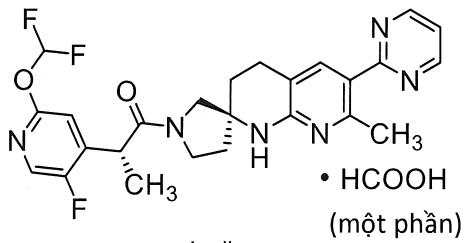
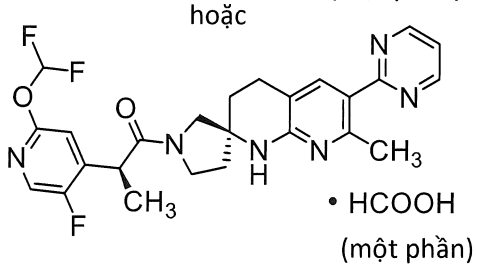
			tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,95 – 2,74 (m) và 2,64 – 2,50 (m), tổng cộng 2H], [2,55 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [2,17 – 2,06 (m), 2,05 – 1,84 (m), và 1,84 – 1,75 (m), tổng cộng 4H], [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 493,3
68	Ví dụ 67; **P27**, **P7**		8,78 (s, 1H), 8,51 (v br s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 1H), [8,00 (d, J = 1,7 Hz,) và 7,98 (d, J = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,39 (br s) và 7,36 (br s), tổng cộng 1H], [6,79 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) và 4,20 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,94 – 3,84 (m), 3,77 – 3,68 (m), 3,68 – 3,54 (m), 3,49 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,2 Hz), và 3,40 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [3,89 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,93 – 2,73 (m) và 2,64 – 2,52 (m), tổng cộng 2H], [2,26 (s) và 2,23 (s), tổng cộng 3H], [2,17 – 2,07 (m), 2,05 – 1,84 (m), và 1,83 – 1,75 (m), tổng cộng 4H], [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 548,3

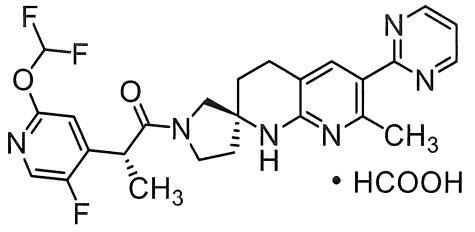
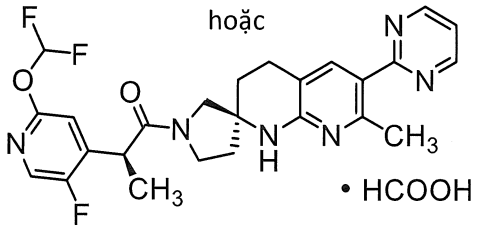
69	Ví dụ 67; **P27**, **P7**		8,03 – 7,95 (m, 3H), [7,90 (s) và 7,87 (s), tổng cộng 1H], [6,79 (d, *J* = 4,9 Hz) và 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], 4,33 – 4,19 (m, 1H), [4,00 – 3,81 (m), 3,80 – 3,59 (m), và 3,44 (d, *J* = 11,0 Hz), tổng cộng 4H], 3,88 (s, 3H), [3,07 – 2,87 (m) và 2,84 – 2,72 (m), tổng cộng 2H], [2,47 (s) và 2,45 (s), tổng cộng 3H], [2,33 – 2,19 (m) và 2,15 – 1,88 (m), tổng cộng 4H], [1,46 (d, *J* = 6,9 Hz) và 1,46 (d, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 548,3
70	Ví dụ 67; **P27**, **P7**		8,55 – 8,52 (m, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,37 (v br s, 0,6 H; được giả định là muối format một phần), [7,99 (d, *J* = 1,7 Hz) và 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,45 (s) và 7,41 (s), tổng cộng 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) và 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,94 – 3,83 (m), 3,77 – 3,53 (m), 3,48 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 12,3 Hz), và 3,38 (d, *J* = 10,5 Hz), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,94 – 2,73 (m) và 2,64 – 2,52 (m), tổng cộng 2H], [2,38 (s) và 2,36 (s), tổng cộng 3H], 2,24 – 2,15 (m, 1H), [2,15 – 2,05 (m) và 2,04 – 1,83 (m), tổng cộng

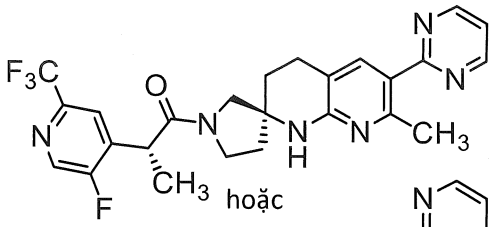
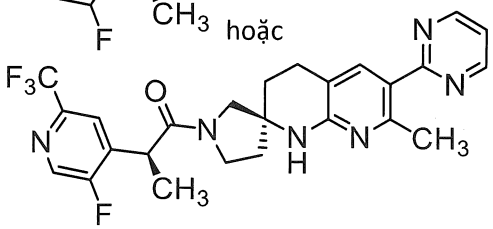
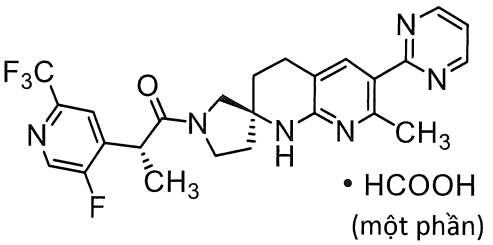
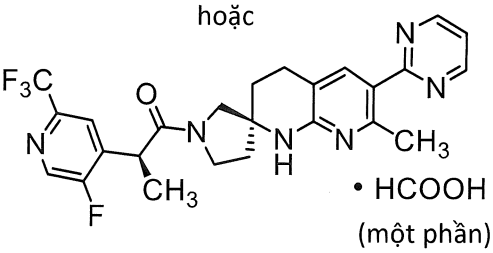
			3H], 1,83 – 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, *J* = 6,8 Hz) và 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 3H], 1,14 – 1,03 (m, 4H); 503,3
71	Ví dụ 67; **P27**, **P7**	 • HCOOH (một phần)	9,01 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,40 (v br s, 0,4 H; được giả định là muối format một phần), [8,00 (d, *J* = 1,7 Hz) và 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,62 (s) và 7,59 (s), tổng cộng 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) và 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,20 (q, *J* = 6,8 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,84 (m), 3,77 – 3,68 (m), 3,68 – 3,55 (m), 3,48 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 12,3 Hz), và 3,39 (d, *J* = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,96 – 2,76 (m) và 2,66 – 2,55 (m), tổng cộng 2H], [2,49 (s) và 2,47 (s), tổng cộng 3H], [2,17 – 2,07 (m), 2,05 – 1,85 (m), và 1,84 – 1,74 (m), tổng cộng 4H], [1,45 (d, *J* = 6,9 Hz) và 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 531,3
72	Ví dụ 67; **P27**, **P7**		9,30 (s, 1H), 8,02 – 7,96 (m, 2H), [7,71 (s) và 7,69 (s), tổng cộng 1H], [6,78 (d, *J* = 4,9 Hz) và 6,73 (d, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,27 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,19 (q, *J* = 6,8 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,84 (m),

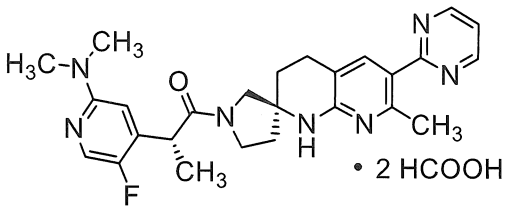
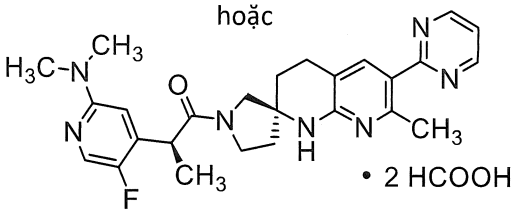
			3,77 – 3,55 (m), 3,49 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz), và 3,39 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,97 – 2,76 (m) và 2,66 – 2,53 (m), tổng cộng 2H], [2,56 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [2,18 – 2,07 (m), 2,05 – 1,84 (m), và 1,84 – 1,75 (m), tổng cộng 4H], [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 531,3
73	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4; **P28**		[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,87 (s) và 7,85 (s), tổng cộng 1H], [7,64 (d, J = 8,2 Hz) và 7,61 (d, J = 8,4 Hz), tổng cộng 2H], [7,49 (d, J = 8,2 Hz) và 7,46 (d, J = 8,1 Hz), tổng cộng 2H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,91 – 3,75 (m), 3,86 (s), 3,81 (s), 3,75 – 3,62 (m), 3,62 (s), và 3,54 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 18,3 Hz), tổng cộng 6H], 2,95 – 2,70 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23 – 2,01 (m, 2H), 2,01 – 1,82 (m, 2H); 468,2
74	**14**[38]		8,82 (br d, J = 5 Hz, 2H), 8,6 (v br s, phép tính tích phân không chắc chắn; được giả định là muối format), [7,99 (d, J = 1,7 Hz) và 7,98 (d, J = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,91 (s) và 7,86 (s), tổng cộng 1H], [7,32 (t, J =

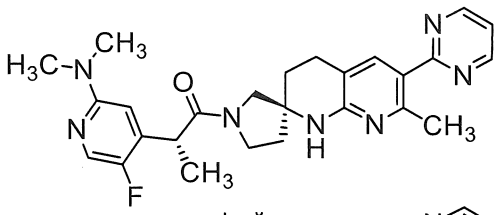
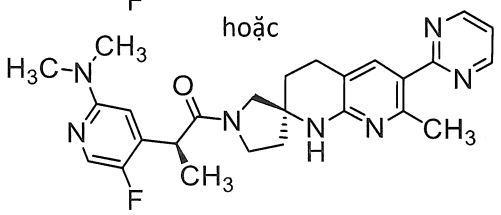
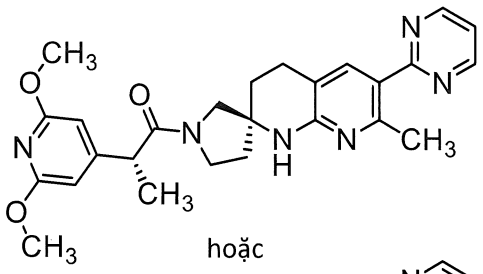
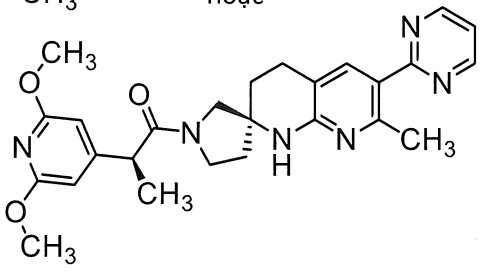
			4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,78 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,27 (q, J = 6,9 Hz) và 4,20 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,83 (m), 3,77 – 3,54 (m), 3,50 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,4 Hz), và 3,40 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [2,96 – 2,75 (m) và 2,66 – 2,53 (m), tổng cộng 2H], [2,59 (s) và 2,58 (s), tổng cộng 3H], [2,18 – 2,07 (m) và 2,05 – 1,85 (m), tổng cộng 3H], 1,84 – 1,75 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 466,3
75	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[39]; **P28**, **P12**	 hoặc DIAST-1	[8,82 (d, J = 4,8 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,22 – 8,20 (m) và 8,11 – 8,08 (m), tổng cộng 1H], 7,85 (br s, 1H), [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,21 (d, J = 4,7 Hz) và 7,20 (d, J = 4,7 Hz), tổng cộng 1H], [4,38 (q, J = 7,0 Hz) và 4,30 (q, J = 7,0 Hz), tổng cộng 1H], [4,03 – 3,92 (m), 3,77 – 3,54 (m), và 3,52 – 3,45 (m), tổng cộng 4H], 2,96 – 2,77 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,24 – 2,14 (m), 2,14 – 1,95 (m), và 1,95 – 1,80 (m), tổng cộng 4H], [1,53 (d, J = 6,9 Hz) và 1,48 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 517,2

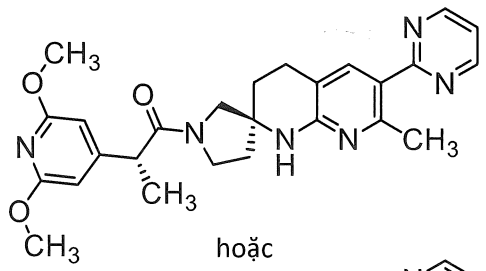
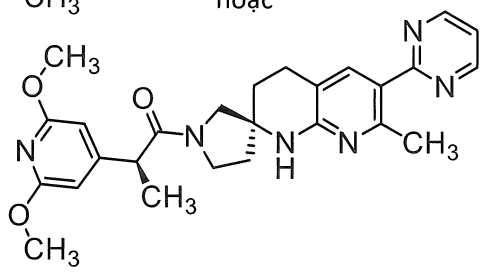
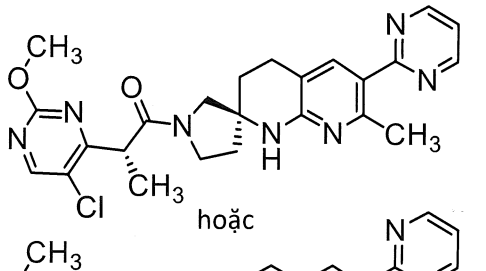
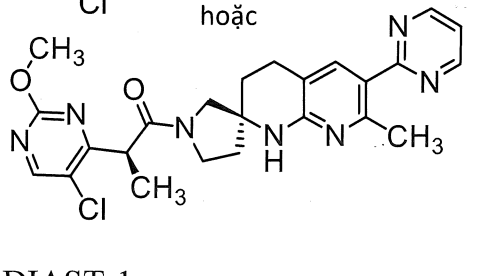
76	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[39]; **P28**, **P12**	 hoặc  DIAST-2	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,23 – 8,21 (m) và 8,21 – 8,19 (m), tổng cộng 1H], [7,85 (s) và 7,83 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,24 (d, J = 4,7 Hz) và 7,20 (d, J = 4,7 Hz), tổng cộng 1H], [4,39 (q, J = 7,0 Hz) và 4,32 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,97 – 3,88 (m) và 3,78 – 3,46 (m), tổng cộng 4H], [2,95 – 2,78 (m) và 2,75 – 2,63 (m), tổng cộng 2H], [2,58 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,19 – 2,07 (m) và 2,07 – 1,80 (m), tổng cộng 4H], [1,51 (d, J = 6,9 Hz) và 1,49 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 517,3
77	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[40,31]; **P28**, **P13**	 hoặc  DIAST-1	[8,83 (d, J = 4,9 Hz) và 8,82 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,33 (br s, 0,4 H; được giả định là muối format một phần), [8,09 (d, J = 1,4 Hz) và 7,97 (d, J = 1,4 Hz), tổng cộng 1H], [7,90 (s) và 7,88 (s), tổng cộng 1H], [7,47 (t, J_{HF} = 73,0 Hz) và 7,44 (t, J_{HF} = 73,0 Hz), tổng cộng 1H], [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,00 (d, J = 4,8 Hz) và 6,99 (d, J = 4,8 Hz), tổng cộng 1H], [4,34 (q, J = 6,9 Hz) và 4,25 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,02 – 3,92 (m), 3,77 – 3,55 (m), 3,49 (d,

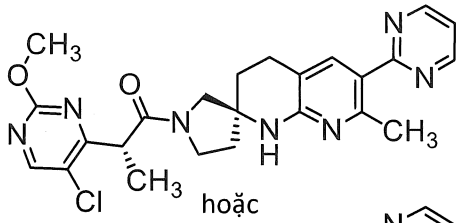
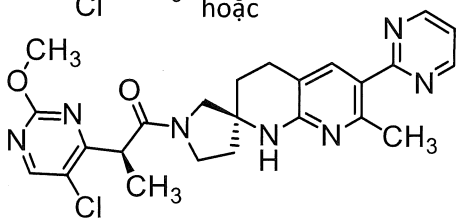
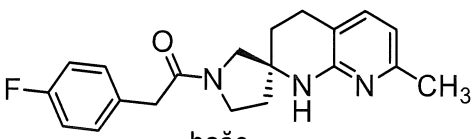
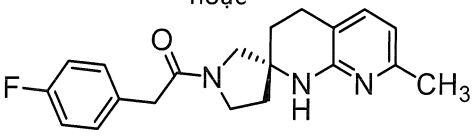
			thành phần của vạch bốn AB, J = 12,4 Hz), và 3,46 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], 2,95 – 2,78 (m, 2H), [2,60 (s) và 2,56 (s), tổng cộng 3H], [2,24 – 2,14 (m) và 2,14 – 1,81 (m), tổng cộng 4H], [1,51 (d, J = 7,0 Hz) và 1,46 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 499,2
78	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[40,31]; **P28**, **P13**	 hoặc  DIAST-2	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,82 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,32 (br s, 1H), [8,11 (d, J = 1,4 Hz) và 8,09 (d, J = 1,4 Hz), tổng cộng 1H], [7,91 (s) và 7,88 (s), tổng cộng 1H], 7,47 (t, J_{HF} = 73,0 Hz, 1H), [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,03 (d, J = 4,8 Hz) và 6,98 (d, J = 4,8 Hz), tổng cộng 1H], [4,35 (q, J = 6,9 Hz) và 4,28 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,96 – 3,87 (m), 3,78 – 3,60 (m), 3,54 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 19,8 Hz), và 3,47 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [2,96 – 2,79 (m) và 2,73 – 2,61 (m), tổng cộng 2H], [2,60 (s) và 2,58 (s), tổng cộng 3H], [2,19 – 2,08 (m) và 2,07 – 1,78 (m), tổng cộng 4H], [1,49 (d, J = 6,9 Hz) và 1,48 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 499,3

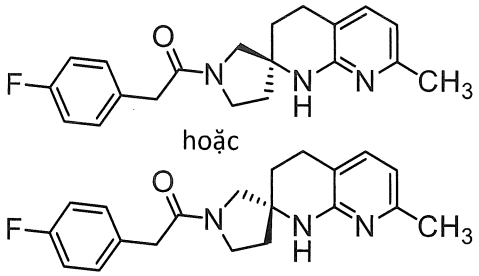
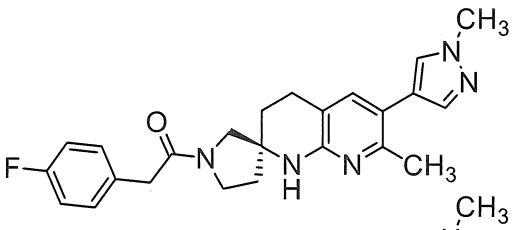
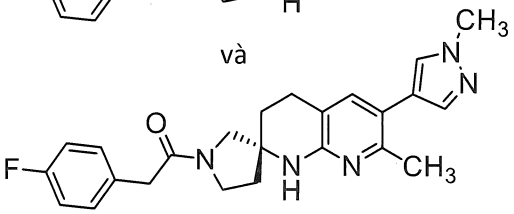
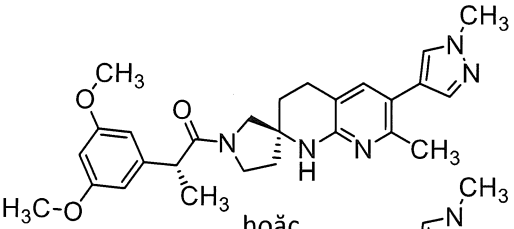
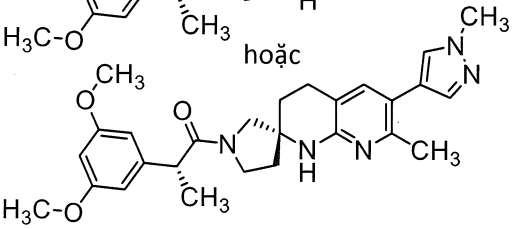
79	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[41,42]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	8,84 – 8,80 (m, 2H), [8,61 (br s) và 8,49 (br s), tổng cộng 1H], [7,91 (d, J = 5,4 Hz) và 7,90 (d, J = 5,4 Hz), tổng cộng 1H], 7,85 (br s, 1H), [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,46 (q, J = 7,0 Hz) và 4,39 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,04 – 3,95 (m), 3,75 (d, J = 10,6 Hz), 3,73 – 3,61 (m), 3,53 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 39,4 Hz), và 3,52 (d, J = 10,5 Hz), tổng cộng 4H], 2,96 – 2,76 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,54 (s), tổng cộng 3H], [2,23 – 2,14 (m), 2,14 – 1,96 (m), và 1,96 – 1,80 (m), tổng cộng 4H], [1,56 (d, J = 7,0 Hz) và 1,51 (d, J = 7,0 Hz), tổng cộng 3H]; 501,3
80	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[41,42,31]; **P28**	 hoặc  DIAST-2	[8,83 (d, J = 4,9 Hz) và 8,82 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,62 (br s) và 8,60 (br s), tổng cộng 1H], 8,23 (v br s, 0,5 H; được giả định là muối format một phần), 7,98 – 7,85 (m, 2H), [7,32 (t, J = 4,9 Hz) và 7,32 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,47 (q, J = 7,0 Hz) và 4,40 (q, J = 7,0 Hz), tổng cộng 1H], [4,01 – 3,91 (m), 3,79 – 3,68 (m), và 3,68 – 3,49 (m), tổng cộng 4H], [2,97 – 2,80 (m) và 2,77 – 2,66 (m), tổng cộng 2H], [2,61 (s) và 2,59 (s), tổng cộng 3H], [2,21 – 2,09 (m) và 2,09 – 1,79 (m),

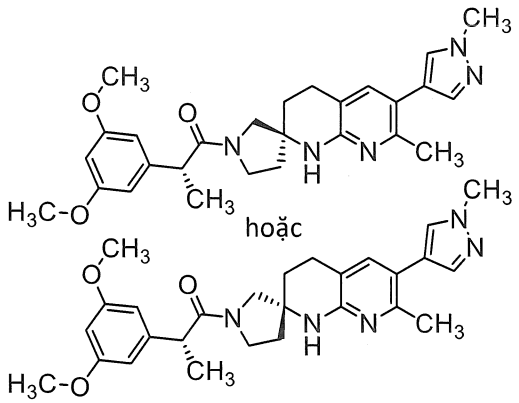
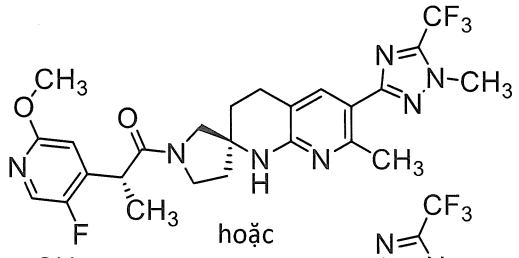
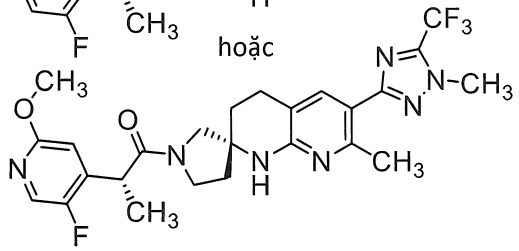
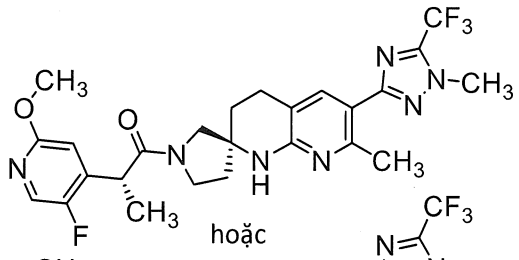
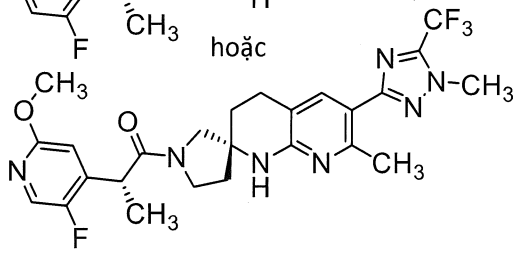
			tổng cộng 4H], [1,54 (d, J = 6,9 Hz) và 1,53 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 501,2
81	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và $4^{43,31}$; **P28**, **P14**	 • 2 HCOOH hoặc  • 2 HCOOH DIAST-1	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,42 (br s, 2H), [7,93 (d, J = 1,8 Hz) và 7,92 (d, J = 1,8 Hz), tổng cộng 1H], [7,90 (s) và 7,85 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,54 (d, J = 4,8 Hz) và 6,50 (d, J = 4,8 Hz), tổng cộng 1H], [4,24 (q, J = 6,9 Hz) và 4,15 (q, J = 6,8 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,84 (m), 3,78 – 3,68 (m), 3,67 – 3,52 (m), 3,51 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,2 Hz), và 3,36 (d, J = 10,8 Hz), tổng cộng 4H], [3,04 (s) và 3,04 (s), tổng cộng 6H], [2,95 – 2,82 (m), 2,82 – 2,71 (m), và 2,55 – 2,45 (m), tổng cộng 2H], [2,59 (s) và 2,57 (s), tổng cộng 3H], [2,19 – 2,06 (m), 2,04 – 1,94 (m), và 1,94 – 1,85 (m), tổng cộng 3H], 1,81 – 1,71 (m, 1H), [1,44 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 476,3

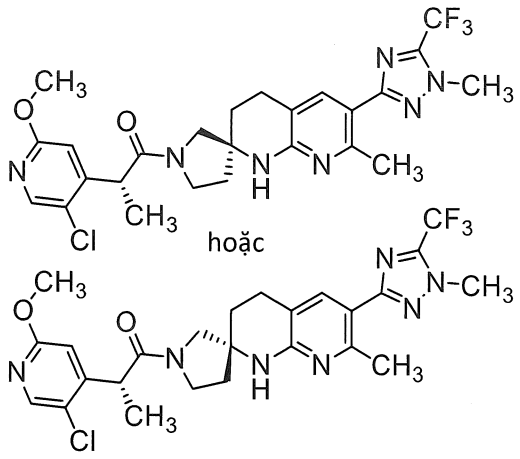
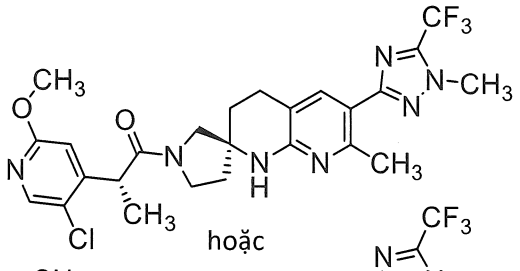
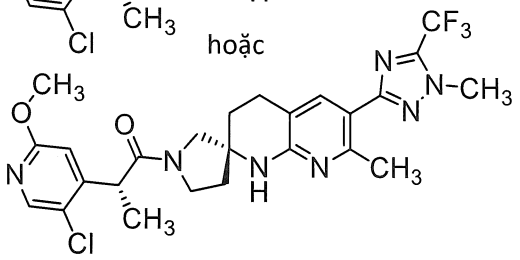
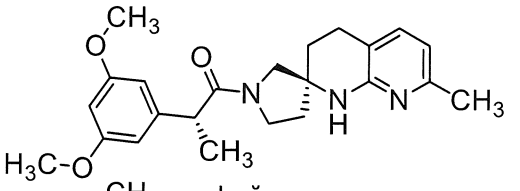
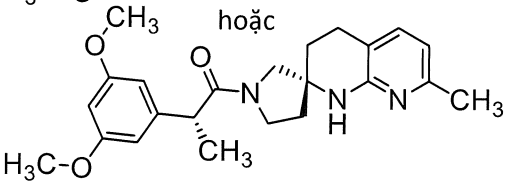
82	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[43]; **P28**, **P14**	 hoặc  DIAST-2	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,92 (d, J = 1,8 Hz) và 7,79 (d, J = 1,9 Hz), tổng cộng 1H], 7,84 (br s, 1H), [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], 6,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H), [4,23 (q, J = 6,9 Hz) và 4,14 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,97 – 3,88 (m), 3,73 – 3,63 (m), 3,54 (vạch bốn AB, J_{AB} = 12,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 33,9 Hz), 3,51 – 3,43 (m), và 3,38 (d, J = 10,5 Hz), tổng cộng 4H], [3,04 (s) và 3,02 (s), tổng cộng 6H], 2,94 – 2,77 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,20 – 2,10 (m), 2,09 – 1,93 (m), và 1,93 – 1,76 (m), tổng cộng 4H], [1,46 (d, J = 6,9 Hz) và 1,43 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 476,3
83	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[44,45]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,89 (s) và 7,82 (s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,30 (s) và 6,26 (s), tổng cộng 2H], 3,95 – 3,80 (m, 1H), [3,90 (s) và 3,89 (s), tổng cộng 6H], [3,75 – 3,65 (m), 3,64 – 3,49 (m), 3,46 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz), và 3,35 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất lớn bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 4H], [2,94 – 2,78

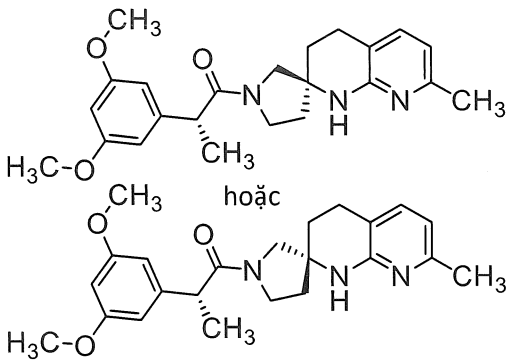
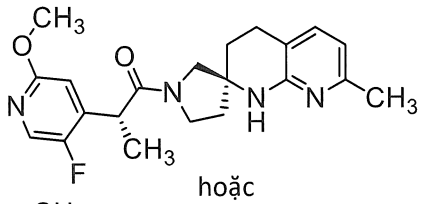
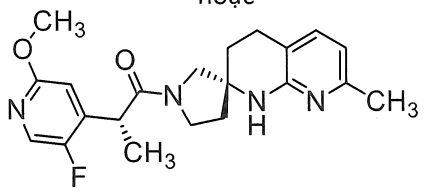
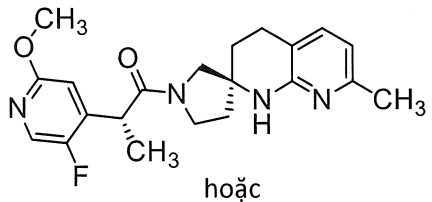
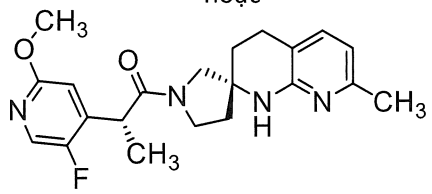
			(m), 2,77 – 2,67 (m), và 2,50 – 2,39 (m), tổng cộng 2H], [2,58 (s) và 2,56 (s), tổng cộng 3H], [2,14 – 2,03 (m), 2,01 – 1,83 (m), và 1,74 – 1,67 (m), tổng cộng 4H], 1,41 – 1,34 (m, 3H); 475,3
84	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[44,45]; **P28**	 hoặc  DIAST-2	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,85 (s) và 7,84 (s), tổng cộng 1H], 7,30 (t, J = 4,9 Hz, 1H), [6,27 (s) và 6,22 (s), tổng cộng 2H], 3,95 – 3,78 (m, 1H), [3,89 (s) và 3,81 (s), tổng cộng 6H], [3,73 – 3,54 (m), 3,50 – 3,39 (m), và 3,38 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 4H], 2,91 – 2,76 (m, 2H), [2,57 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,16 – 1,91 (m) và 1,91 – 1,75 (m), tổng cộng 4H], [1,39 (d, J = 6,9 Hz) và 1,36 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 475,3
85	Ví dụ 5 và 6[46]; **P28**, **P15**	 hoặc  DIAST-1	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,51 (s) và 8,40 (s), tổng cộng 1H], [7,87 (br s) và 7,85 (br s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,42 (q, J = 7,0 Hz) và 4,35 (q, J = 7,0 Hz), tổng cộng 1H], 4,01 (s, 3H), [3,94 – 3,85 (m), 3,80 – 3,70 (m), 3,70 – 3,60 (m), 3,60 – 3,49 (m), và 3,44 (d, J = 10,5

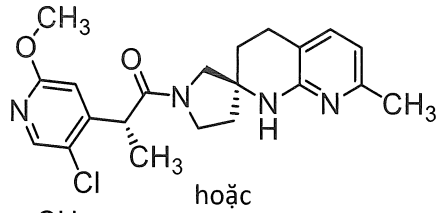
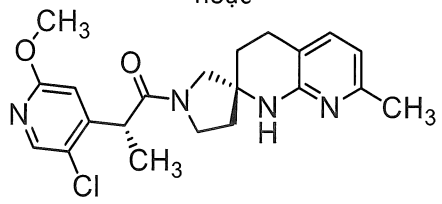
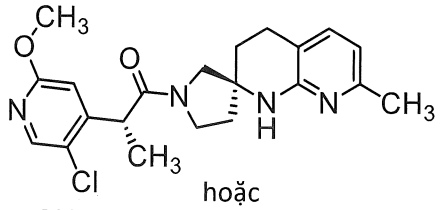
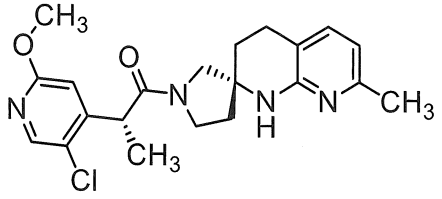
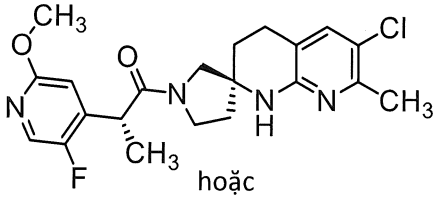
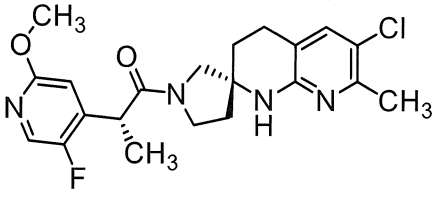
			Hz), tổng cộng 4H], 2,96 – 2,78 (m, 2H), [2,59 (s) và 2,57 (s), tổng cộng 3H], [2,25 – 2,16 (m), 2,15 – 1,96 (m), và 1,96 – 1,81 (m), tổng cộng 4H], [1,56 (d, *J* = 7,0 Hz) và 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 480,3 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)
86	Ví dụ 5 và 6[46]; **P28**, **P15**	 hoặc  DIAST-2	[8,81 (d, *J* = 4,9 Hz) và 8,81 (d, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,52 (s) và 8,50 (s), tổng cộng 1H], [7,86 (br s) và 7,83 (br s), tổng cộng 1H], [7,31 (t, *J* = 4,9 Hz) và 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,43 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,37 (q, *J* = 7,0 Hz), tổng cộng 1H], 4,01 (s, 3H), [3,90 – 3,81 (m), 3,77 – 3,51 (m), và 3,44 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [2,95 – 2,78 (m) và 2,69 – 2,57 (m), tổng cộng 2H], [2,58 (s) và 2,57 (s), tổng cộng 3H], [2,20 – 2,09 (m) và 2,08 – 1,78 (m), tổng cộng 4H], [1,53 (d, *J* = 6,9 Hz) và 1,52 (d, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 480,2 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)
87	Ví dụ 3 và 4[47,48]; **C72**	 hoặc 	1,82 phút[49]; 362,5 [M+Na$^+$]

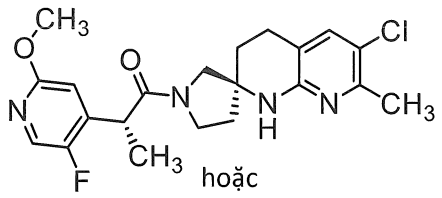
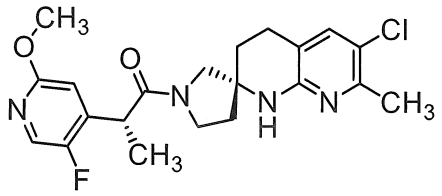
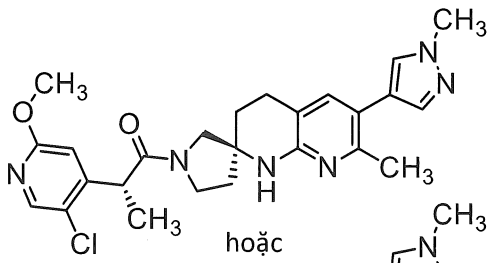
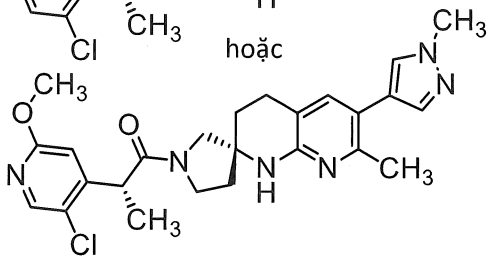
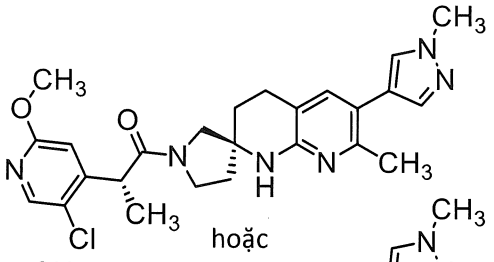
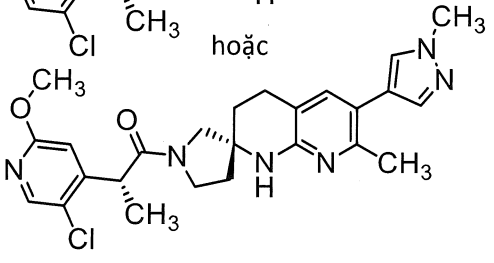
		ENT-1	
88	Ví dụ 3 và 4[47,48]; **C72**	 hoặc ENT-2	2,33 phút[49]; 362,5 [M+Na$^+$]
89	Ví dụ 3 và 4; **C81**	 và 	1,87 phút[50]; 420,6
90	Ví dụ 14[51]; **C81**	 hoặc  DIAST-1	2,41 phút[52]; 498,5 [M+Na$^+$]

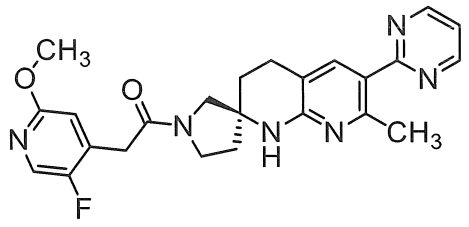
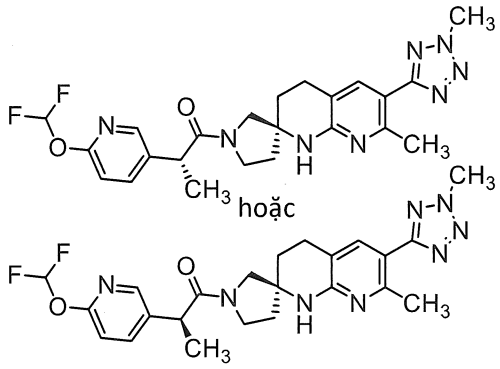
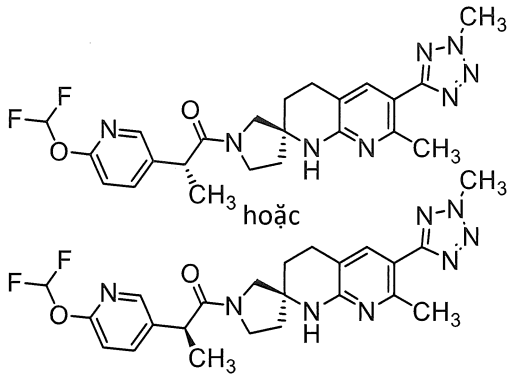
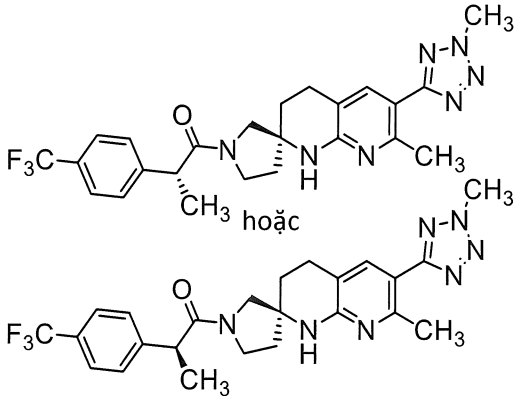
91	Ví dụ 14[51]; **C81**	 hoặc DIAST-2	3,16 phút[52]; 498,5 [M+Na$^+$]
92	Ví dụ 14[53,54]; **C74**, **P7**	 hoặc  DIAST-1	2,68 phút[55]; 534,4
93	Ví dụ 14[53,54]; **C74**, **P7**	 hoặc  DIAST-2	2,92 phút[55]; 534,4

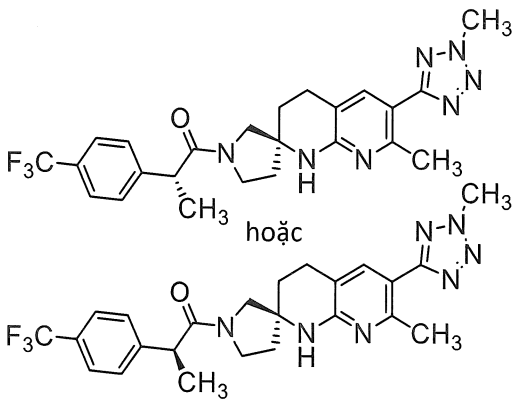
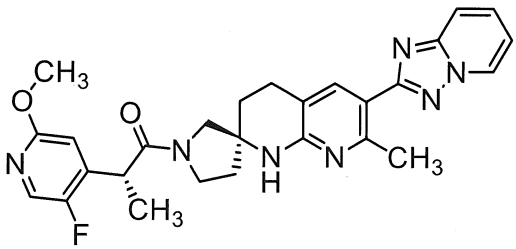
94	Ví dụ 14[53,56]; **C74, P2**	 hoặc DIAST-1	2,22 phút[57]; 550,6 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)
95	Ví dụ 14[53,56]; **C74, P2**	 hoặc  DIAST-2	2,69 phút[57]; 550,6
96	Ví dụ 13[58]; **P17**	 hoặc  DIAST-1	1,60 phút[59]; 418,4 [M+Na$^+$]

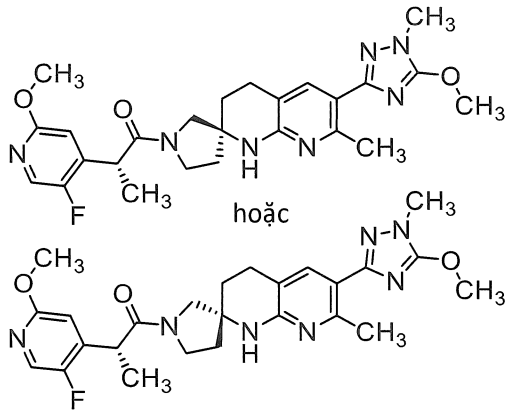
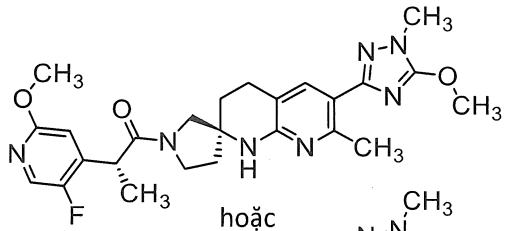
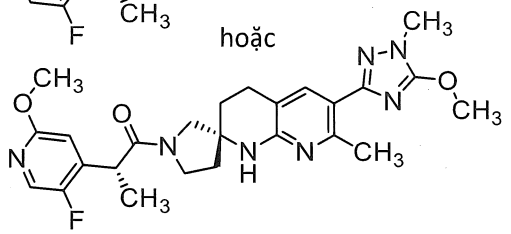
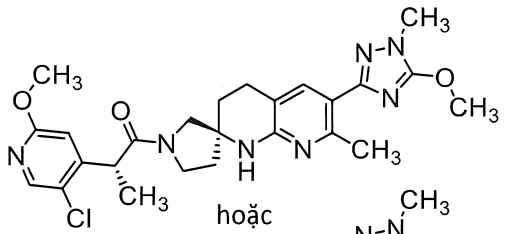
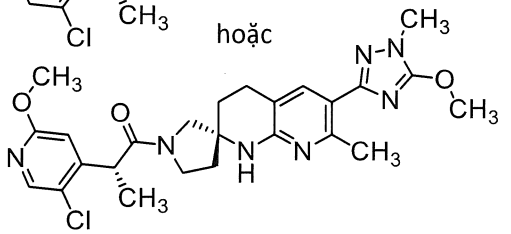
97	Ví dụ 13[58]; **P17**	 hoặc DIAST-2	1,94 phút[59]; 418,4 [M+Na$^+$]
98	Ví dụ 13[60]; **P17, P7**	 hoặc  DIAST-1	1,37 phút[59]; 385,5
99	Ví dụ 13[60]; **P17, P7**	 hoặc  DIAST-2	1,81 phút[59]; 407,4 [M+Na$^+$]

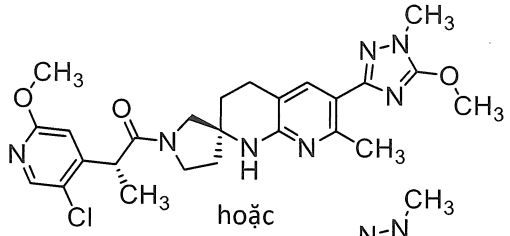
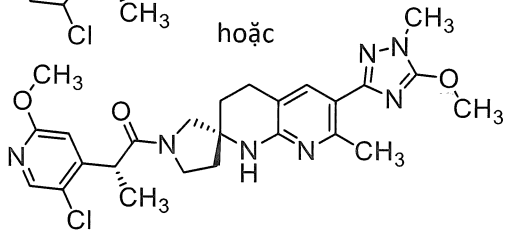
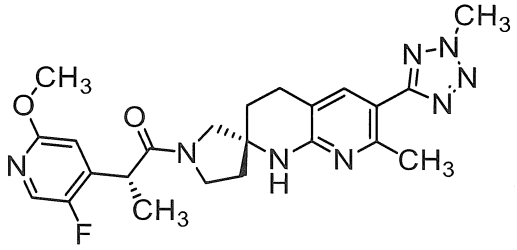
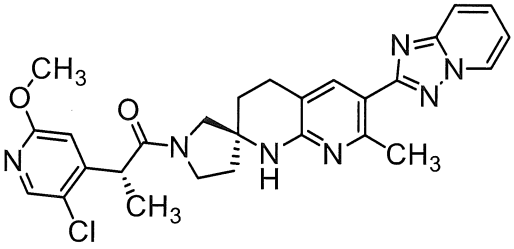
100	Ví dụ 13[61]; **P17**, **P2**	 hoặc  DIAST-1	1,58 phút[59]; 401,5 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)
101	Ví dụ 13[61]; **P17**, **P2**	 hoặc  DIAST-2	2,08 phút[59]; 423,4 [M+Na$^+$]
102	Ví dụ 13[62,63]; **P17**, **P7**	 hoặc  DIAST-1	1,73 phút[64]; 419,3 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)

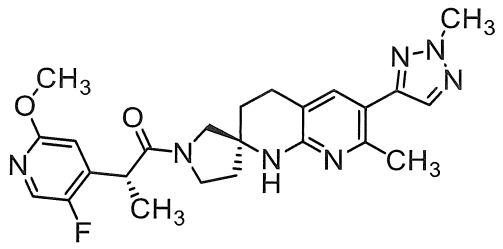
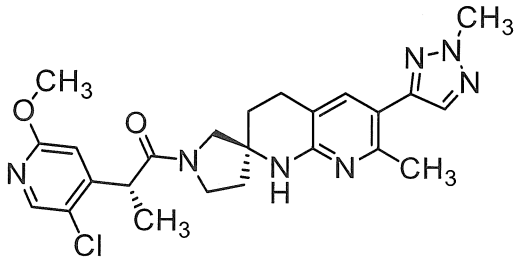
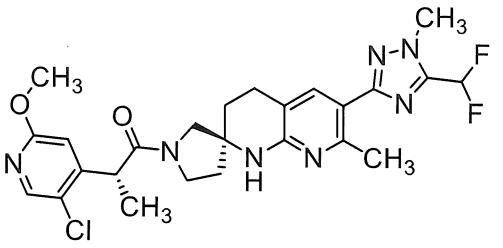
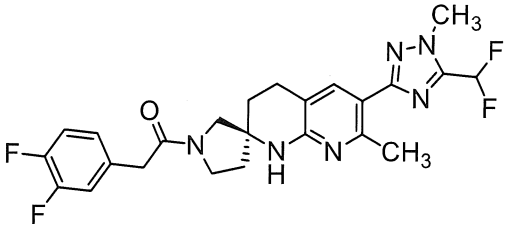
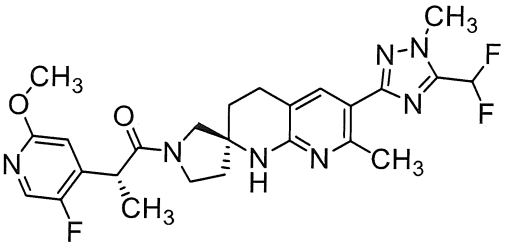
103	Ví dụ 13[62,63]; **P17**, **P7**	 hoặc  DIAST-2	2,57 phút[64]; 419,3 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)
104	Ví dụ 14[65]; **C81**, **P2**	 hoặc  DIAST-1	3,07 phút[66]; 483,5
105	Ví dụ 14[65]; **C81**, **P2**	 hoặc  DIAST-2	3,85 phút[66]; 483,5

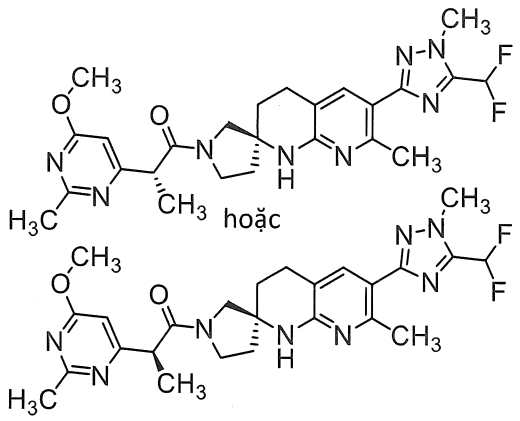
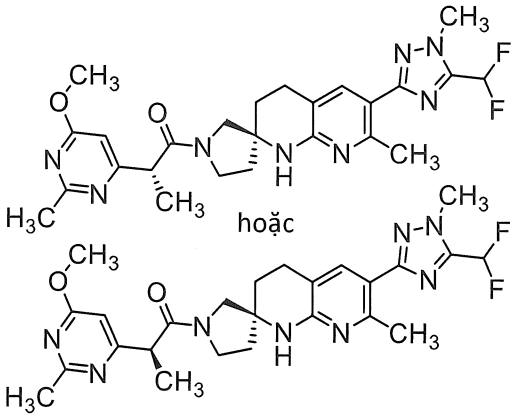
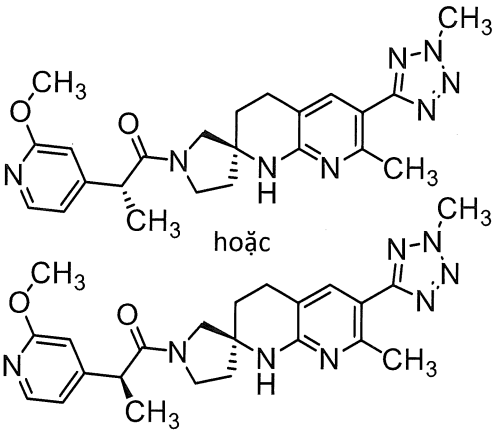
106	Ví dụ 3 và 4; **P28**		1,76 phút[50]; 449,3
107	Ví dụ 14[67]; **P26**, **P5**	 hoặc DIAST-1	3,72 phút[68]; 485,3
108	Ví dụ 14[67]; **P26**, **P5**	 DIAST-2	4,2 phút[68]; 485,3
109	Ví dụ 14[69]; **P26**	 DIAST-1	3,72 phút[70]; 486,3

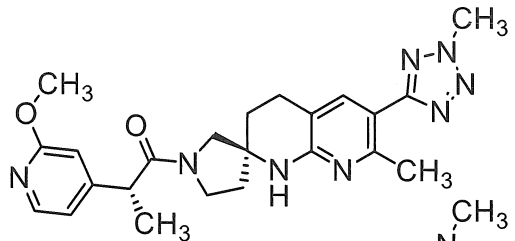
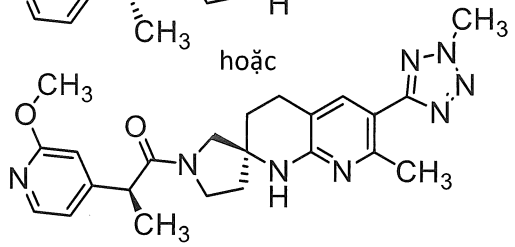
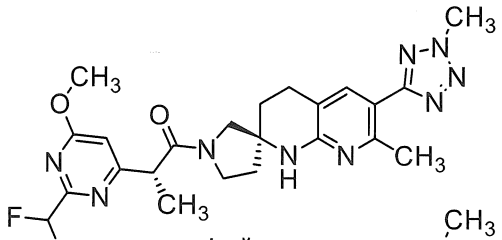
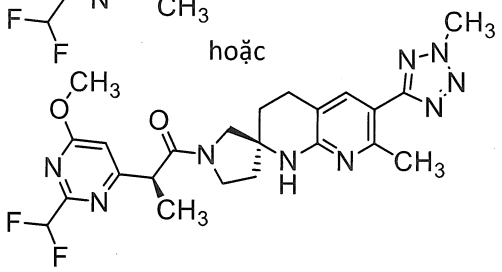
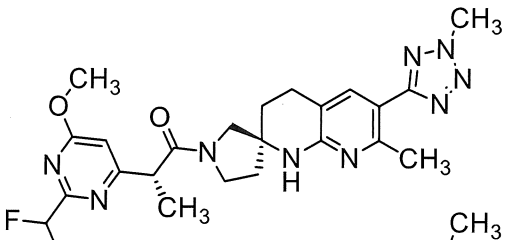
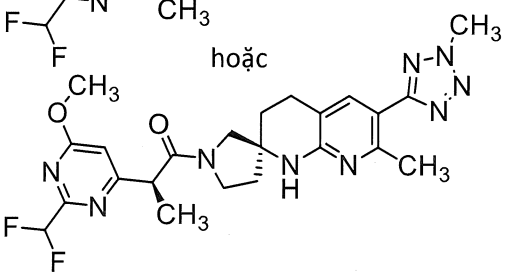
110	Ví dụ 14[69]; **P26**	 hoặc DIAST-2	3,80 phút[70]; 486,3
111	Ví dụ 1 và 2[71]; **P23**, **P7**		8,79 – 8,74 (m, 1H), [8,00 (d, *J* = 1,6 Hz) và 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,94 (s) và 7,91 (s), tổng cộng 1H], 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), [6,79 (d, *J* = 4,9 Hz) và 6,73 (d, *J* = 5,0 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, *J* = 6,9 Hz) và 4,20 (q, *J* = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,83 (m), 3,77 – 3,68 (m), 3,68 – 3,54 (m), 3,49 (d, thành phần của vạch bốn AB, *J* = 12,3 Hz), và 3,40 (d, *J* = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [3,89 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,96 – 2,76 (m) và 2,66 – 2,54 (m), tổng cộng 2H], [2,70 (s) và 2,67 (s), tổng cộng 3H], [2,16 – 2,06 (m), 2,05 – 1,84 (m), và 1,84 – 1,75 (m), tổng cộng 4H], [1,45 (d, *J* = 6,8 Hz) và 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz), tổng cộng 3H]; 502,4

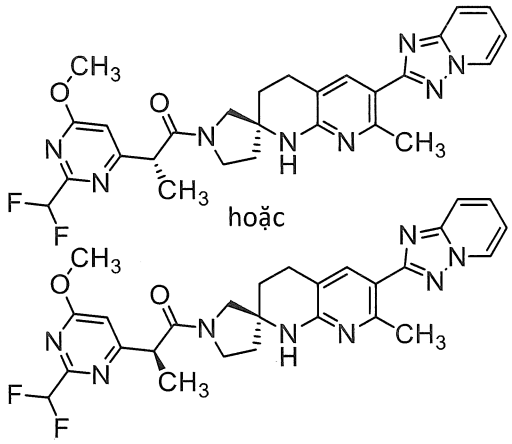
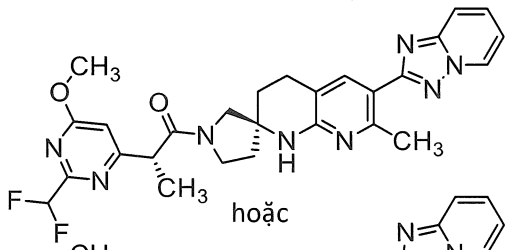
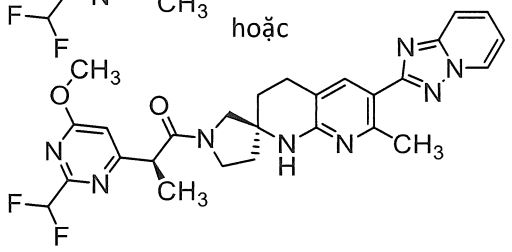
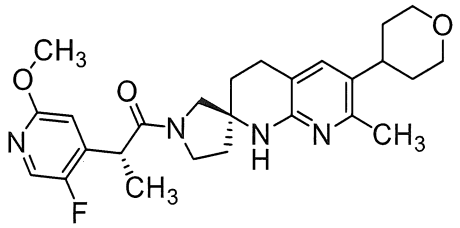
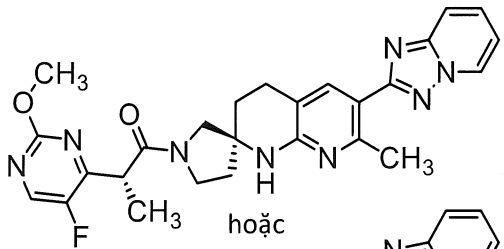
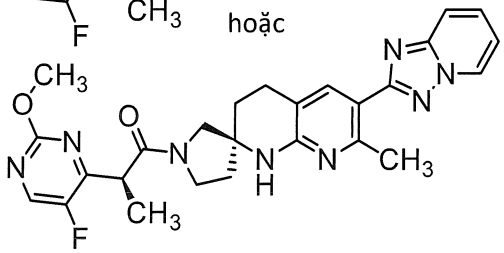
112	Ví dụ 14[72,73]; **P21**, **P7**	 hoặc DIAST-1	2,91 phút[74]; 496,4
113	Ví dụ 14[72,73]; **P21**, **P7**	 hoặc  DIAST-2	3,17 phút[74]; 496,4
114	Ví dụ 14[72,75]; **P21**, **P2**	 hoặc  DIAST-1	2,06 phút[76]; 512,3

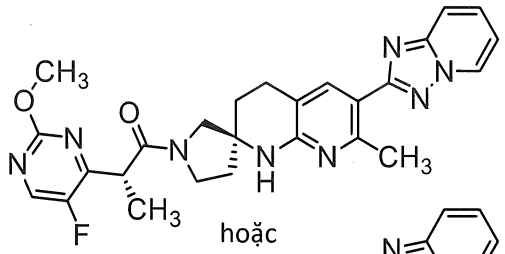
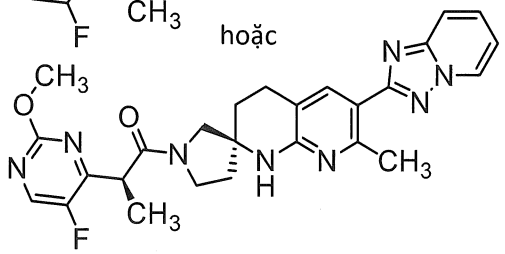
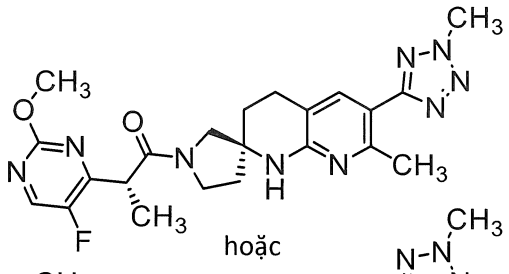
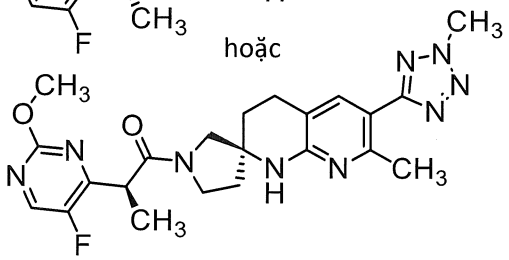
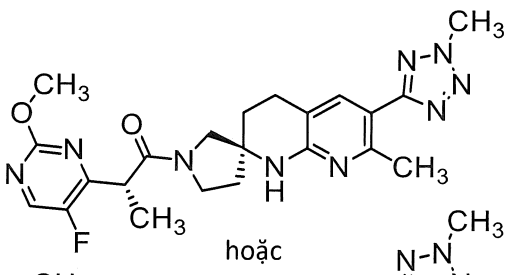
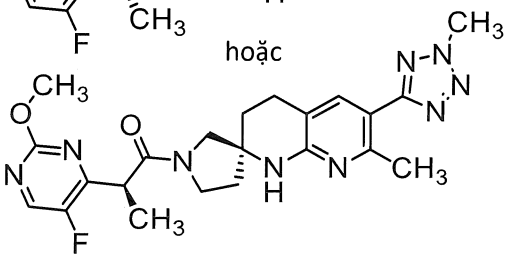
115	Ví dụ 14[72,75]; **P21**, **P2**	 hoặc  DIAST-2	2,29 phút[76]; 512,3
116	Ví dụ 14[77]; **C77**, **P7**		3,52 phút[74]; 467,3
117	Giống Ví dụ 14[71]; **P23**, **P2**		8,80 – 8,74 (m, 1H), [8,15 (s) và 8,14 (s), tổng cộng 1H], [7,94 (s) và 7,91 (s), tổng cộng 1H], 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), [6,81 (s) và 6,76 (s), tổng cộng 1H], [4,32 (q, J = 6,9 Hz) và 4,23 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,83 (m), 3,77 – 3,67 (m), 3,67 – 3,53 (m), 3,50 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,2 Hz), và 3,36 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], 3,91 (s, 3H), [2,97 – 2,74 (m) và 2,60 – 2,49 (m), tổng cộng 2H], [2,70 (s) và 2,68 (s), tổng cộng 3H], [2,17 – 2,07 (m), 2,05 – 1,85 (m), và 1,82 – 1,73 (m), tổng cộng 4H],

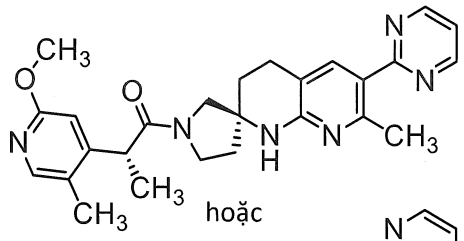
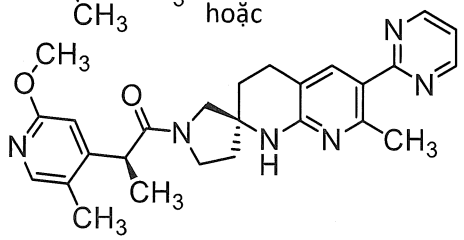
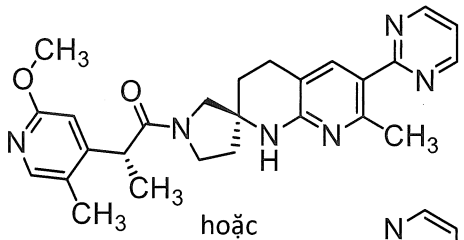
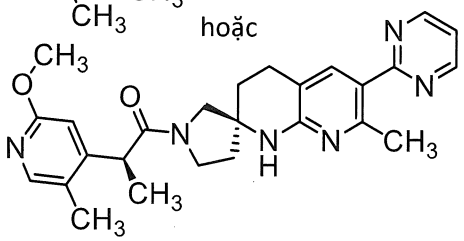
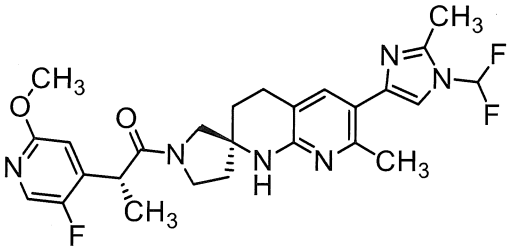
			[1,44 (d, J = 6,9 Hz) và 1,42 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 518,3
118	Ví dụ 14[78]; **P23**, **P7**		1,97 phút[50]; 466,5
119	Ví dụ 14[78]; **P23**, **P2**		2,10 phút[50]; 482,5 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)
120	Giống Ví dụ 14; **P32**, **P2**		2,16 phút[50]; 532,6 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy)
121	Giống Ví dụ 14; **P32**		2,12 phút[50]; 489,6
122	Giống Ví dụ 14; **P32**, **P7**		2,01 phút[50]; 516,6

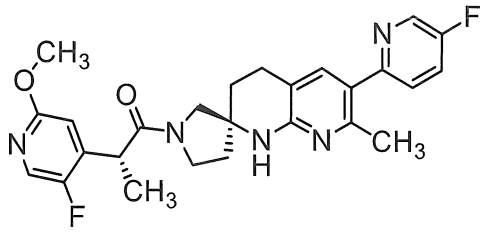
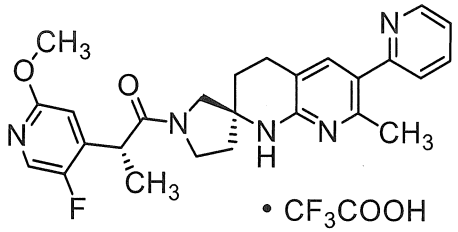
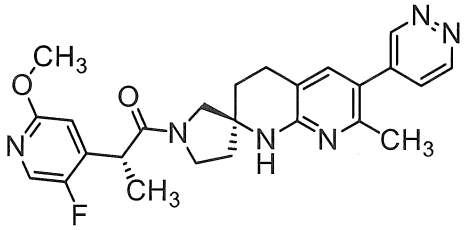
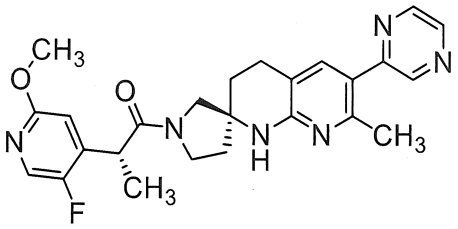
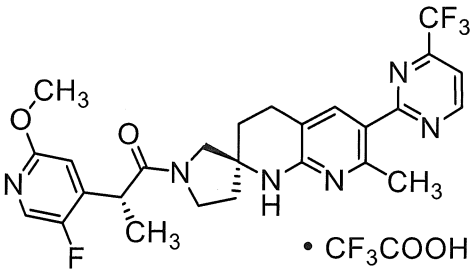
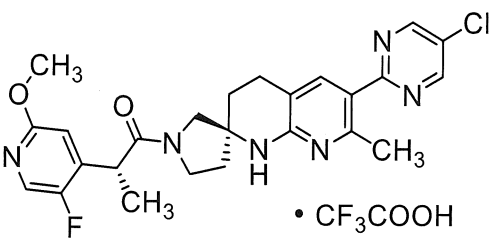
123	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[79]; **P32**, **P4**	 hoặc DIAST-1	2,22 phút[80]; 513,4
124	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[79]; **P32**, **P4**	 DIAST-2	2,67 phút[80]; 513,4
125	Ví dụ 3 và 4[81,82]; **C68**	 DIAST-1	1,63 phút[83]; 449,4

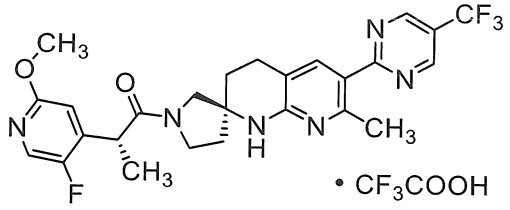
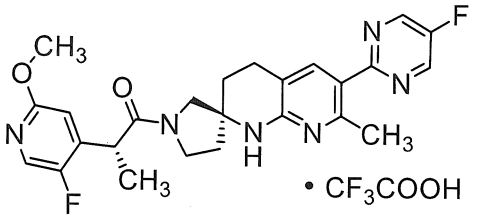
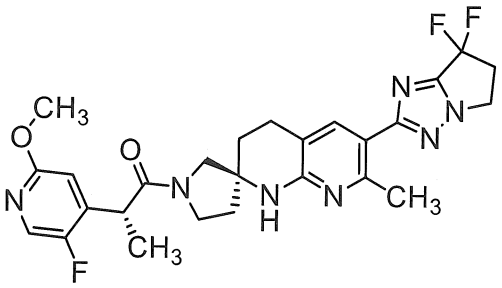
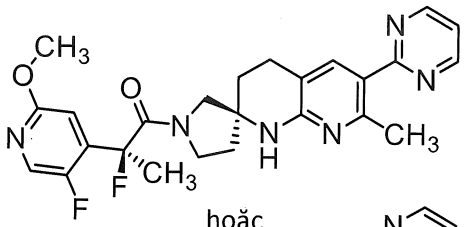
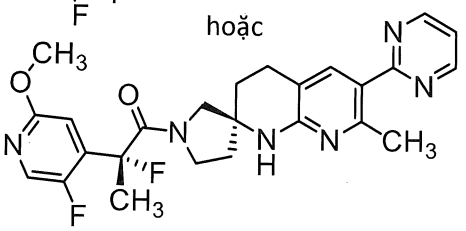
126	Ví dụ 3 và 4[81,82]; **C68**	 hoặc  DIAST-2	1,87 phút[83]; 449,3
127	Ví dụ 5 và 6[84,85]; **P26**	 hoặc  DIAST-1	1,96 phút[86]; 500,4
128	Ví dụ 5 và 6[84,85]; **P26**	 hoặc  DIAST-2	2,15 phút[86]; 500,4

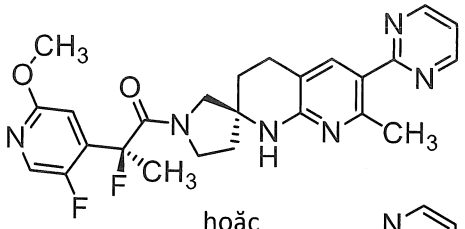
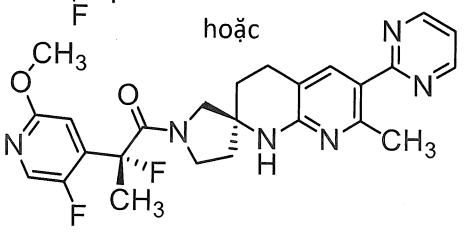
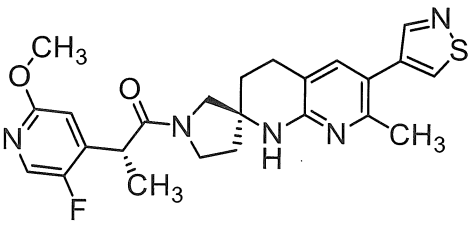
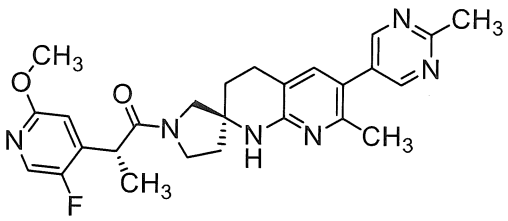
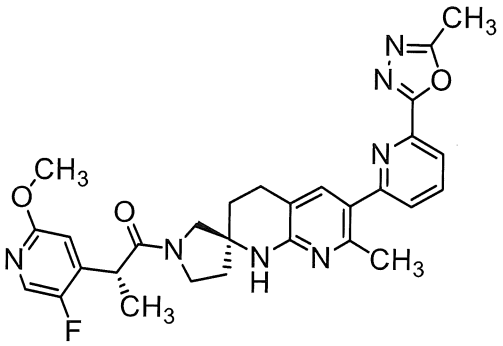
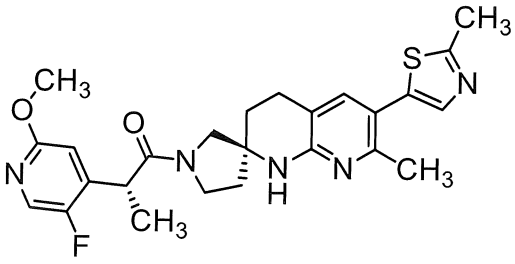
129	Ví dụ 5 và 6[71,84,87]; **P23**	 hoặc DIAST-1	2,74 phút[86]; 535,4
130	Ví dụ 5 và 6[71,84,87]; **P23**	 hoặc  DIAST-2	3,33 phút[86]; 535,4
131	Ví dụ 14[88]; **P23**, **P7**		2,16 phút[89]; 469,4
132	Ví dụ 5 và 6[71,90,91]; **P23**	 hoặc 	3,20 phút[92]; 503,4

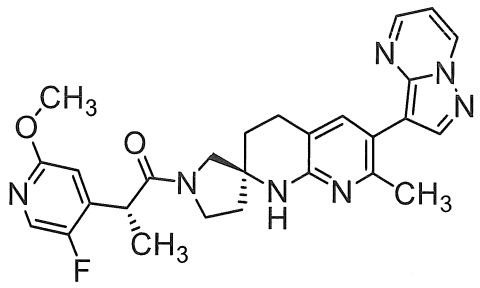
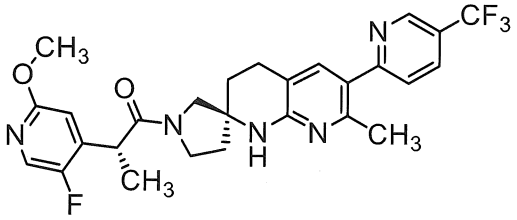
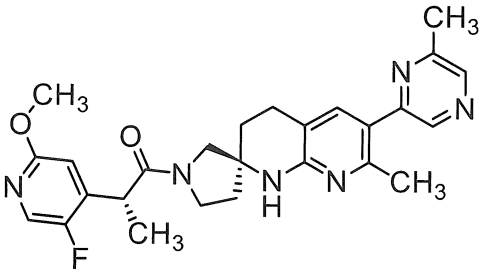
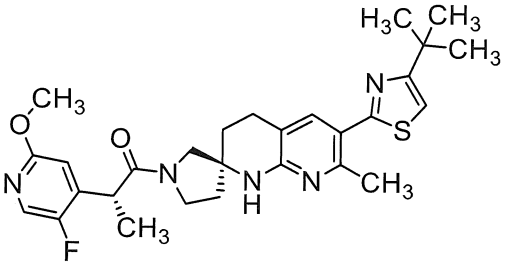
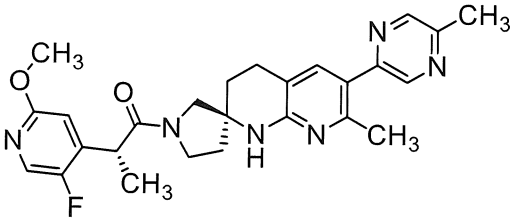
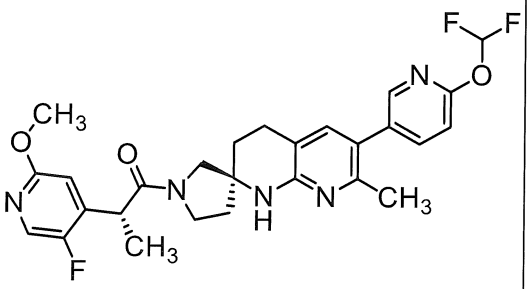
		DIAST-1	
133	Ví dụ 5 và 6[71,90,91]; **P23**	 hoặc  DIAST-2	3,58 phút[92]; 503,4
134	Ví dụ 5 và 6[90,93]; **P26**	 hoặc  DIAST-1	2,40 phút[94]; 468,4
135	Ví dụ 5 và 6[90,93]; **P26**	 hoặc 	2,78 phút[94]; 468,4

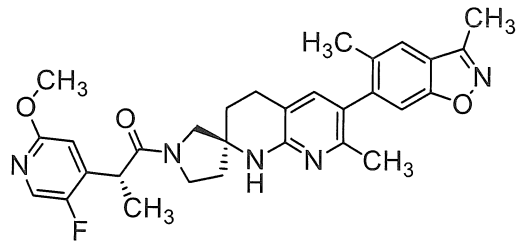
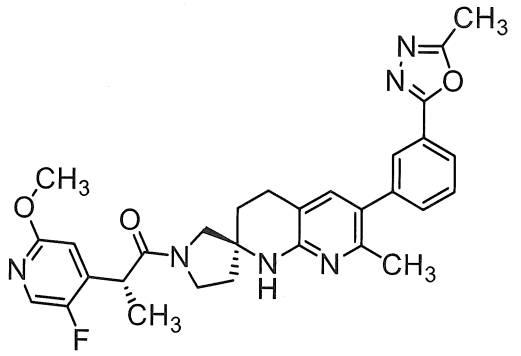
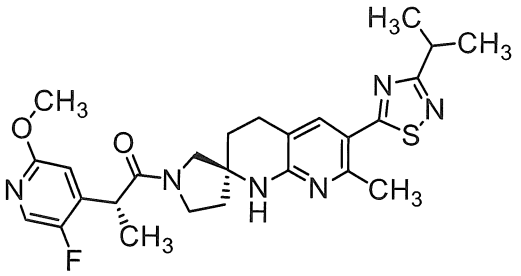
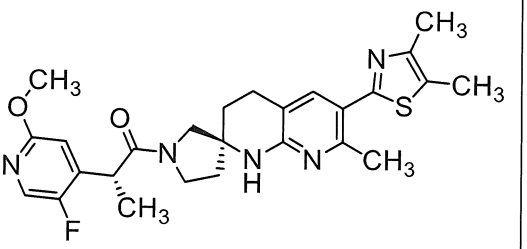
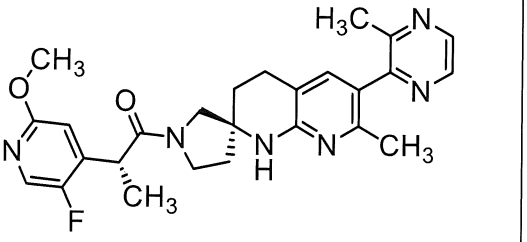
		DIAST-2	
136	Ví dụ 14[95,96]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	2,02 phút[97]; 459,4
137	Ví dụ 14[95,96]; **P28**	 hoặc  DIAST-2	2,32 phút[97]; 459,4
138	Ví dụ 1 và 2[98,99]; **P27**, **P7**		1,98 phút[50]; 515,6

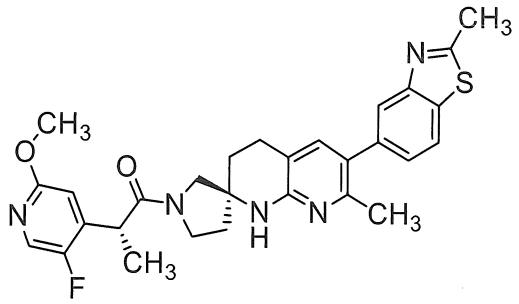
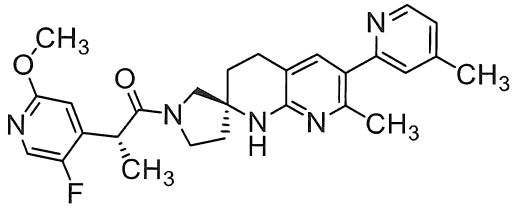
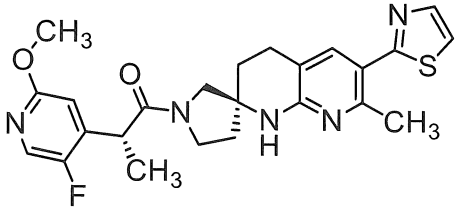
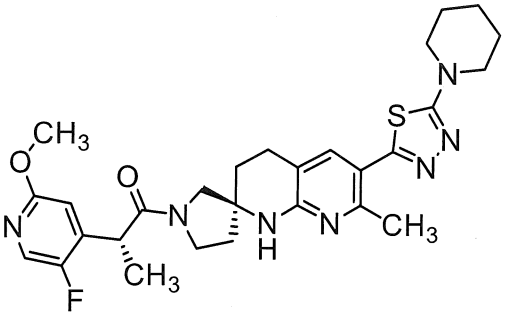
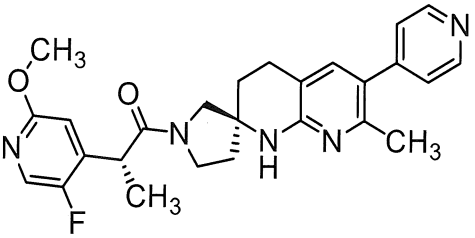
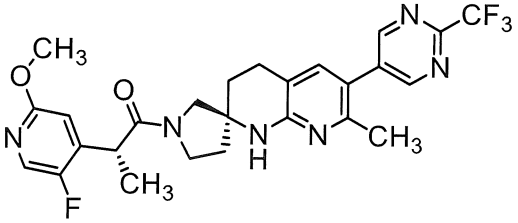
139	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,12 phút[50]; 480,6
140	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		1,77 phút[50]; 462,6
141	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		1,70 phút[50]; 463,6
142	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		1,85 phút[50]; 463,6
143	Ví dụ 18[101]; **P27**, **P7**		2,47 phút[50]; 531,6
144	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,30 phút[50]; 497,5

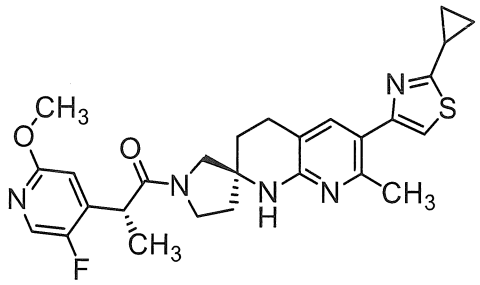
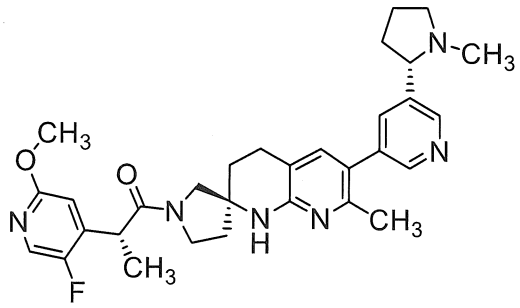
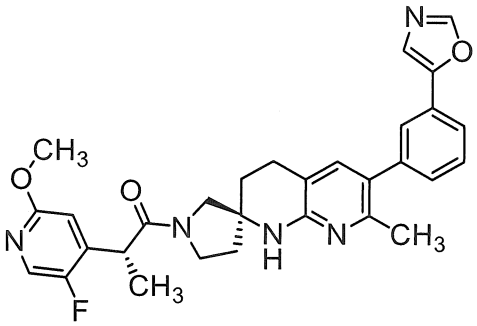
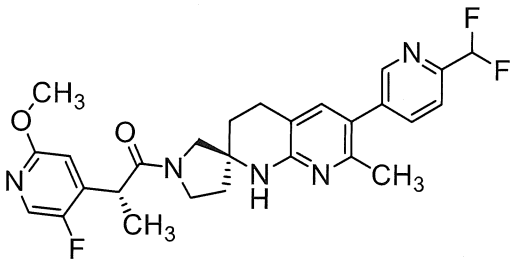
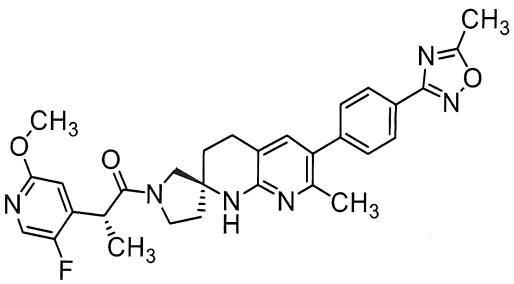
145	Ví dụ 18[101]; **P27**, **P7**		2,47 phút[50]; 531,5
146	Ví dụ 18[101]; **P27**, **P7**		2,12 phút[50]; 481,5
147	Ví dụ 13[102]; **P27**, **P7**		2,20 phút[50]; 528,6
148	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[103,104]; **P28**, **C29**	 hoặc  DIAST-1	3,20 phút[68]; 481,3

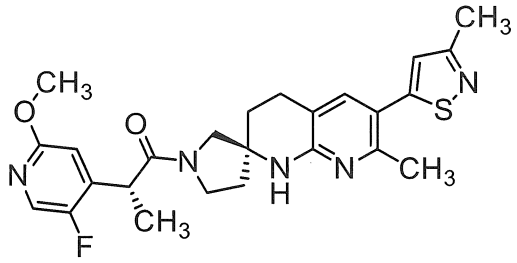
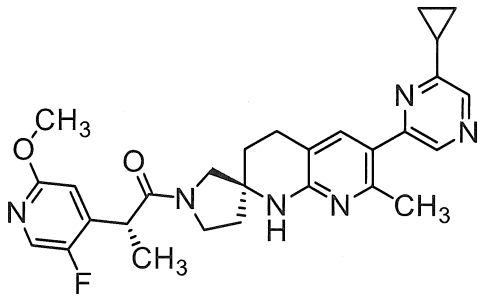
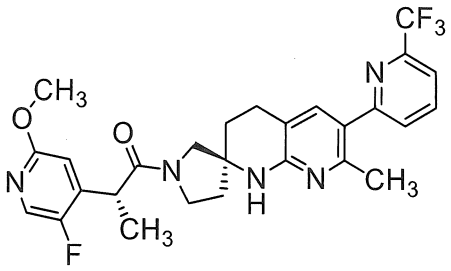
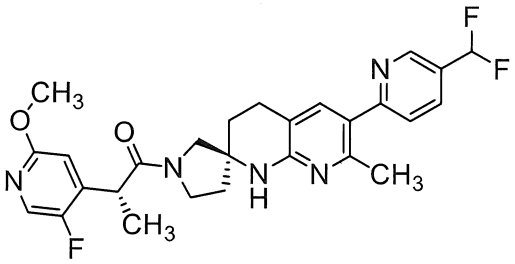
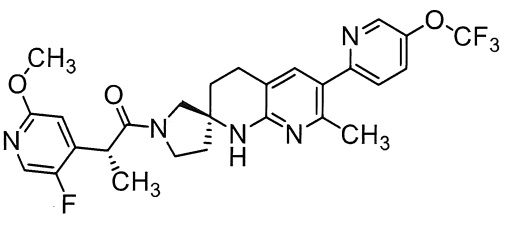
149	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[103,104]; **P28**, **C29**	 hoặc  DIAST-2	3,61 phút[68]; 481,3
150	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,03 phút[50]; 468,5
151	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		1,84 phút[50]; 477,5
152	Ví dụ 18[105]; **P27**, **P7**		2,04 phút[50]; 544,6
153	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,04 phút[50]; 482,5

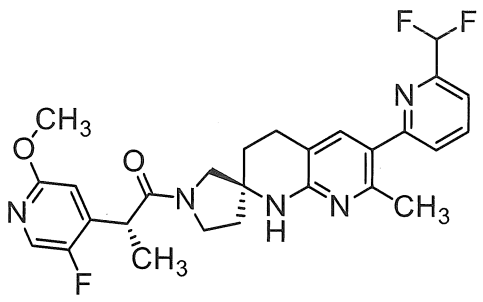
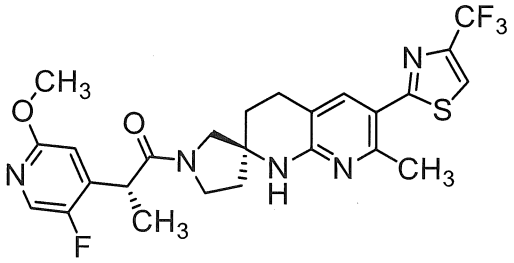
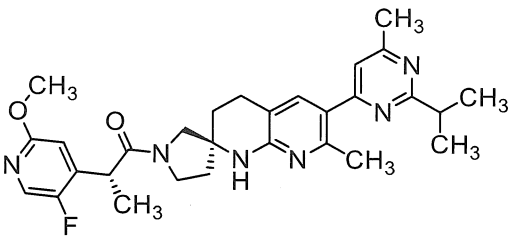
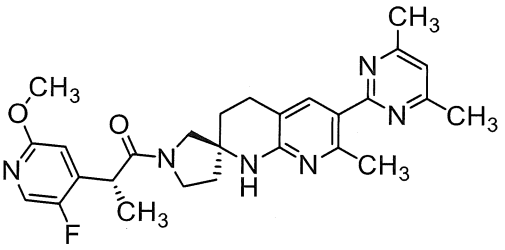
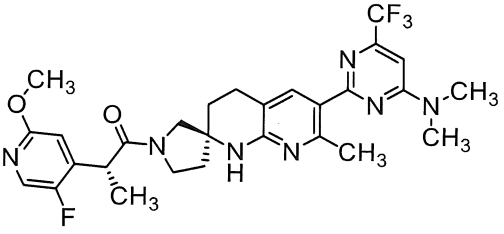
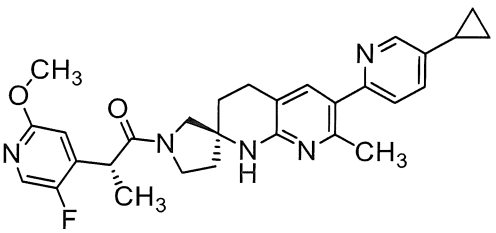
154	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,01 phút[50]; 502,5
155	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,43 phút[50]; 530,5
156	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		1,96 phút[50]; 477,5
157	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,82 phút[50]; 524,5
158	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		1,96 phút[50]; 477,5
159	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,44 phút[50]; 528,5

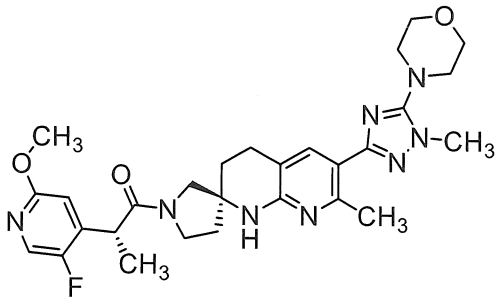
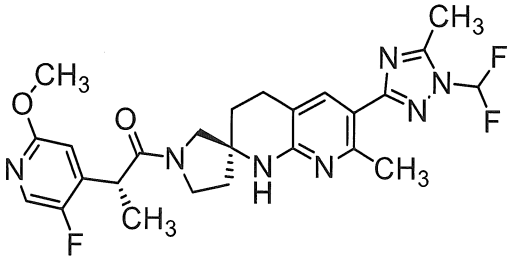
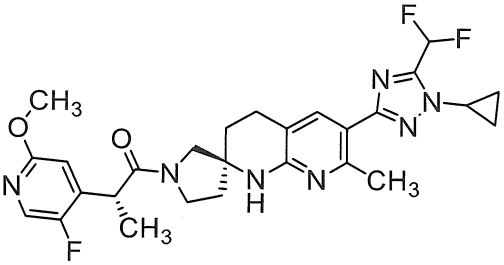
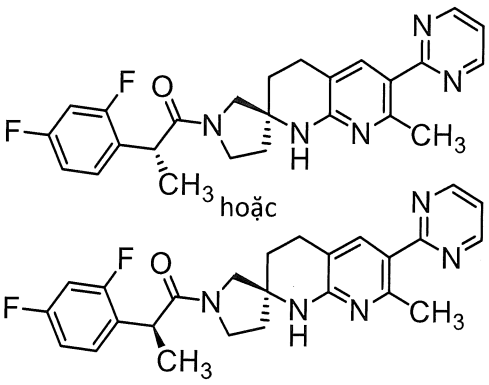
160	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,48 phút[50]; 530,6
161	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,23 phút[50]; 543,6
162	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,54 phút[50]; 511,5
163	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,36 phút[50]; 496,5
164	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		1,87 phút[50]; 477,5

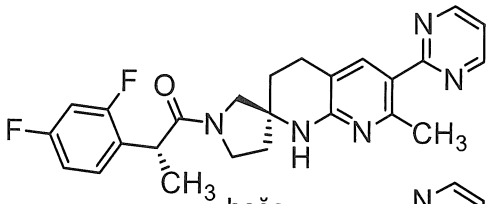
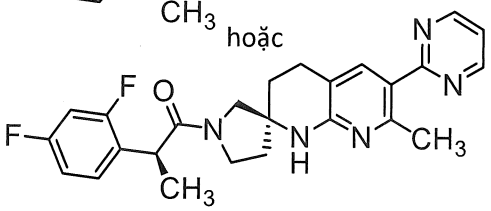
165	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,41 phút[50]; 532,5
166	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		1,69 phút[50]; 476,5
167	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,08 phút[50]; 468,5
168	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,32 phút[50]; 552,6
169	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		1,52 phút[50]; 462,5
170	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,27 phút[50]; 531,5

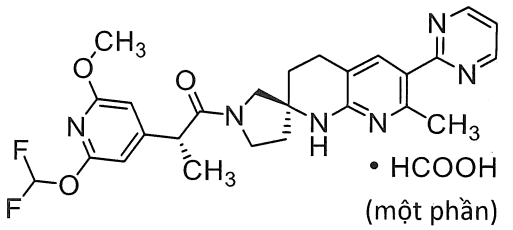
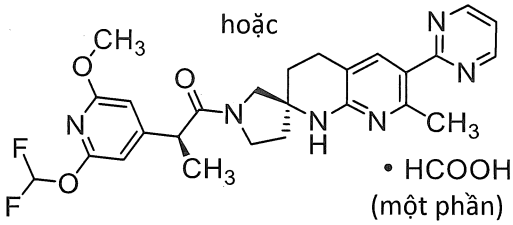
171	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,43 phút[50]; 508,5
172	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,27 phút[50]; 544,5
173	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,34 phút[50]; 528,5
174	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,14 phút[50]; 512,4
175	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,41 phút[50]; 543,5

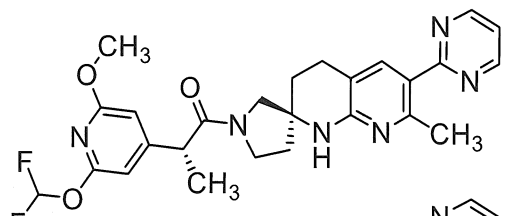
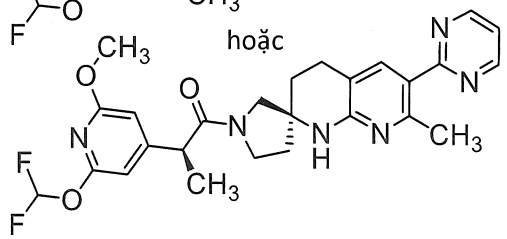
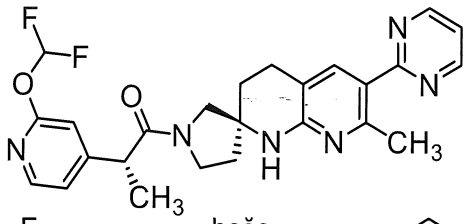
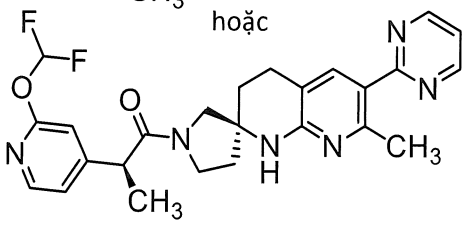
176	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,13 phút[50]; 482,4
177	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,25 phút[50]; 503,5
178	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,44 phút[50]; 530,4
179	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,19 phút[50]; 512,4
180	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,44 phút[50]; 546,4

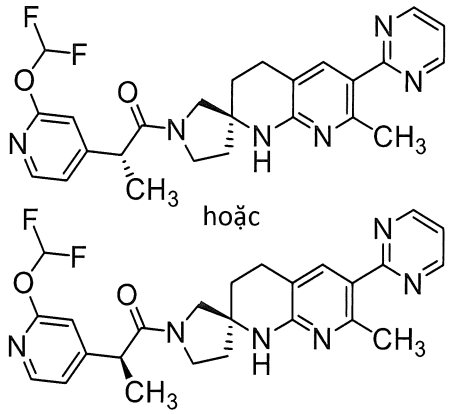
181	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,27 phút[50]; 512,4
182	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,46 phút[50]; 536,4
183	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,14 phút[50]; 519,5
184	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,11 phút[50]; 491,5
185	Ví dụ 18[101]; **P27**, **P7**		2,68 phút[50]; 574,5
186	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,01 phút[50]; 502,5

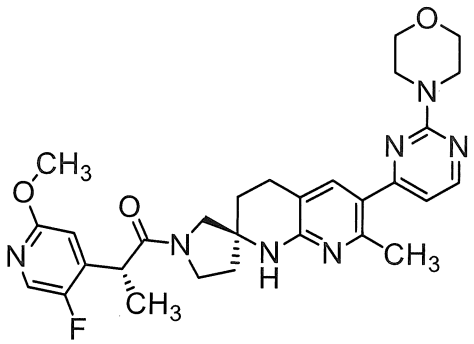
187	Ví dụ 18[100]; **P27**, **P7**		2,00 phút[50]; 551,5
188	Ví dụ 18[106]; **P27**, **P7**		2,11 phút[50]; 516,4
189	Ví dụ 18[107]; **P27**, **P7**		2,33 phút[50]; 542,4
190	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[108]; **P28**	 hoặc DIAST-1	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [7,84 (s) và 7,80 (s), tổng cộng 1H], 7,45 – 7,31 (m, 1H), [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], 7,03 – 6,94 (m, 2H), [4,27 (q, J = 7,0 Hz) và 4,16 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,91 – 3,82 (m), 3,76 – 3,67 (m), 3,64 – 3,48 (m), 3,46 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,4 Hz), và 3,3 – 3,26 (m, được giả định; bị che khuất lớn bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 4H], [2,94 – 2,81 (m), 2,81 – 2,70 (m), và 2,53 – 2,43 (m), tổng cộng 2H], [2,57 (s) và 2,55 (s),

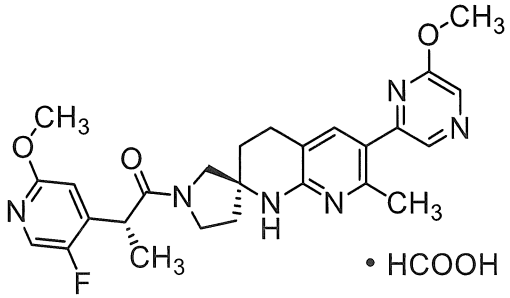
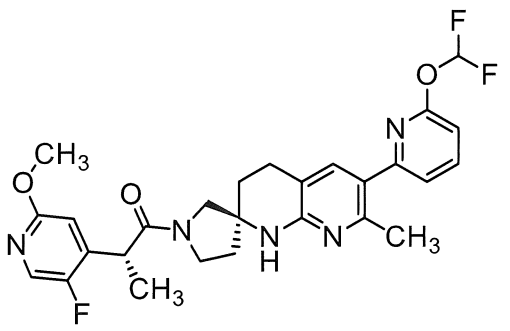
			tổng cộng 3H], [2,15 – 2,03 (m) và 2,01 – 1,84 (m), tổng cộng 3H], 1,75 – 1,68 (m, 1H), [1,42 (d, J = 6,8 Hz) và 1,41 (d, J = 6,8 Hz), tổng cộng 3H]; 450,1
191	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[108]; **P28**	 hoặc  DIAST-2	8,84 – 8,78 (m, 2H), [7,84 (s) và 7,83 (s), tổng cộng 1H], 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), [7,02 – 6,89 (m) và 6,82 (ddd, J = 10,6, 9,0, 2,6 Hz), tổng cộng 2H], [4,26 (q, J = 6,9 Hz) và 4,14 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,96 – 3,87 (m), 3,74 – 3,64 (m), 3,62 (d, J = 10,6 Hz), 3,58 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,2 Hz), 3,50 – 3,39 (m), và 3,3 – 3,27 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 4H], 2,92 – 2,74 (m, 2H), [2,57 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,20 – 2,10 (m), 2,08 – 1,92 (m), và 1,92 – 1,75 (m), tổng cộng 4H], [1,44 (d, J = 6,9 Hz) và 1,39 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 450,1

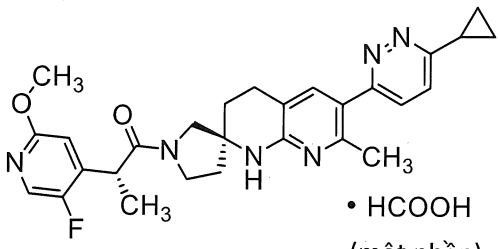
192	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[109,110]; **P28**, **P16**	 • HCOOH (một phần) hoặc  • HCOOH (một phần) DIAST-1	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,34 (v br s, 0,25 H; được giả định là muối format một phần), [7,89 (s) và 7,83 (s), tổng cộng 1H], [7,54 (t, J_{HF} = 73,2 Hz) và 7,53 (t, J_{HF} = 73,2 Hz), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [6,58 (d, J = 1,2 Hz) và 6,54 (d, J = 1,2 Hz), tổng cộng 1H], [6,51 (d, J = 1,2 Hz) và 6,46 (d, J = 1,2 Hz), tổng cộng 1H], [4,01 (q, J = 6,9 Hz), 3,98 – 3,83 (m), 3,76 – 3,67 (m), 3,67 – 3,53 (m), 3,48 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz), và 3,37 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 5H], [3,90 (s) và 3,89 (s), tổng cộng 3H], [2,95 – 2,71 (m) và 2,60 – 2,47 (m), tổng cộng 2H], [2,58 (s) và 2,56 (s), tổng cộng 3H], [2,14 – 2,04 (m) và 2,02 – 1,84 (m), tổng cộng 3H], 1,78 – 1,71 (m, 1H), [1,41 (d, J = 7,0 Hz) và 1,39 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 511,3

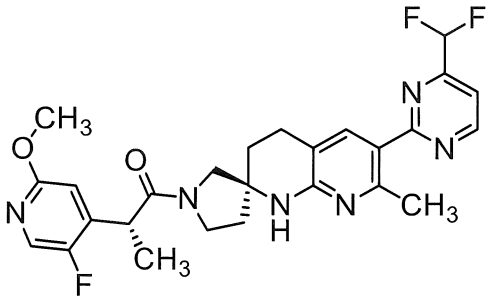
193	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[109,110]; **P28**, **P16**	 hoặc  DIAST-2	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 7,88 (s, 1H), [7,53 (t, J_{HF} = 73,3 Hz) và 7,45 (t, J_{HF} = 73,2 Hz), tổng cộng 1H], 7,31 (t, J = 4,9 Hz, 1H), [6,55 (d, J = 1,1 Hz) và 6,50 (d, J = 1,1 Hz), tổng cộng 1H], [6,48 (d, J = 1,2 Hz) và 6,43 (d, J = 1,2 Hz), tổng cộng 1H], [4,00 (q, J = 6,9 Hz), 3,96 – 3,86 (m), 3,75 – 3,62 (m), 3,60 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,5 Hz), 3,52 – 3,43 (m), và 3,37 (d, J = 10,7 Hz), tổng cộng 5H], [3,89 (s) và 3,81 (s), tổng cộng 3H], 2,93 – 2,78 (m, 2H), [2,59 (s) và 2,56 (s), tổng cộng 3H], [2,18 – 2,09 (m), 2,08 – 1,92 (m), và 1,92 – 1,77 (m), tổng cộng 4H], [1,42 (d, J = 6,9 Hz) và 1,38 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 511,3
194	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[111.112]; **P28**	 hoặc  DIAST-1	[8,81 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], [8,16 (d, J = 5,3 Hz) và 8,08 (d, J = 5,3 Hz), tổng cộng 1H], [7,85 (s) và 7,83 (s), tổng cộng 1H], [7,54 (t, J_{HF} = 73,1 Hz) và 7,46 (t, J_{HF} = 73,0 Hz), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,30 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,18 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz) và 7,10 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz), tổng cộng 1H], [6,95 (br s) và 6,89 (br s), tổng cộng

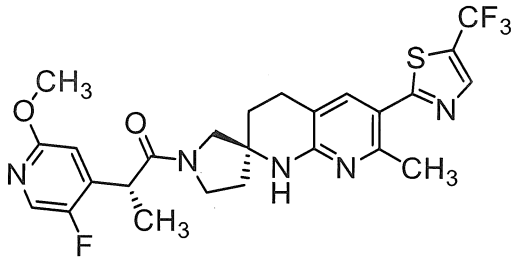
			1H], [4,08 (q, J = 6,9 Hz) và 3,99 (q, J = 7,0 Hz), tổng cộng 1H], [4,00 – 3,88 (m), 3,77 – 3,63 (m), 3,60 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,4 Hz), 3,53 – 3,43 (m), và 3,36 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], 2,93 – 2,75 (m, 2H), [2,58 (s) và 2,55 (s), tổng cộng 3H], [2,20 – 1,92 (m) và 1,92 – 1,76 (m), tổng cộng 4H], [1,46 (d, J = 6,9 Hz) và 1,41 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 481,2
195	Sự tổng hợp thay thế của Ví dụ 3 và 4[111.112]; **P28**	 hoặc DIAST-2	[8,82 (d, J = 4,9 Hz) và 8,81 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 2H], 8,20 – 8,14 (m, 1H), [7,91 (s) và 7,85 (s), tổng cộng 1H], [7,55 (t, J_{HF} = 73,0 Hz) và 7,54 (t, J_{HF} = 73,1 Hz), tổng cộng 1H], [7,31 (t, J = 4,9 Hz) và 7,31 (t, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [7,20 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz) và 7,16 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz), tổng cộng 1H], [6,97 (br s) và 6,93 (br s), tổng cộng 1H], [4,09 (q, J = 6,9 Hz) và 4,02 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,94 – 3,85 (m), 3,79 – 3,69 (m), 3,67 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 10,7 Hz), 3,65 – 3,55 (m), 3,57 (d, J = 12,0 Hz), 3,50 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,4 Hz), và 3,37 – 3,3 (m, được giả định; bị che khuất một phần bởi đỉnh dung môi), tổng cộng 4H], [2,95 – 2,72 (m) và 2,58 – 2,48

			(m), tổng cộng 2H], [2,59 (s) và 2,57 (s), tổng cộng 3H], [2,16 – 2,05 (m) và 2,03 – 1,85 (m), tổng cộng 3H], 1,79 – 1,71 (m, 1H), [1,45 (d, J = 7,0 Hz) và 1,43 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 481,3
196	Ví dụ 18; **P27**, **P7**		[8,32 (d, J = 5,1 Hz) và 8,31 (d, J = 5,1 Hz), tổng cộng 1H], 8,04 – 7,95 (m, 1H), [7,55 (s) và 7,52 (s), tổng cộng 1H], [6,79 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 4,8 Hz), tổng cộng 1H], 6,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), [4,27 (q, J = 6,9 Hz) và 4,19 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,67 (m), 3,67 – 3,53 (m), 3,47 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,4 Hz), và 3,38 (d, J = 10,5 Hz), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], 3,82 – 3,77 (m, 4H), 3,77 – 3,72 (m, 4H), [2,94 – 2,75 (m) và 2,65 – 2,52 (m), tổng cộng 2H], [2,50 (br s) và 2,48 (br s), tổng cộng 3H], [2,16 – 2,05 (m), 2,04 – 1,82 (m), và 1,82 – 1,73 (m), tổng cộng 4H], [1,45 (d, J = 6,8 Hz) và 1,43 (d, J = 6,8 Hz), tổng cộng 3H]; 548,3

197	Ví dụ 18; **P27**, **P7**		8,23 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), [8,00 (d, J = 1,7 Hz) và 7,98 (d, J = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,55 (s) và 7,52 (s), tổng cộng 1H], [6,78 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 5,0 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) và 4,20 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,00 (s) và 4,00 (s), tổng cộng 3H], [3,93 – 3,84 (m), 3,77 – 3,68 (m), 3,68 – 3,54 (m), 3,49 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz), và 3,39 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,95 – 2,75 (m) và 2,66 – 2,55 (m), tổng cộng 2H], [2,49 (s) và 2,47 (s), tổng cộng 3H], [2,17 – 2,06 (m) và 2,05 – 1,84 (m), tổng cộng 3H], 1,84 – 1,75 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 493,3
198	Ví dụ 18; **P27**, **P7**		[8,00 (d, J = 1,7 Hz) và 7,98 (d, J = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], 7,90 – 7,84 (m, 1H), [7,56 (t, J_{HF} = 73,2 Hz) và 7,56 (t, J_{HF} = 73,2 Hz), tổng cộng 1H], [7,50 (s) và 7,47 (s), tổng cộng 1H], 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (br d, J = 8 Hz, 1H), [6,78 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) và 4,19 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,93 – 3,84 (m), 3,76 – 3,67 (m),

			3,67 – 3,53 (m), 3,48 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,3 Hz), 3,42 – 3,35 (m), và 3,39 (d, J = 10,5 Hz), tổng cộng 4H], [3,89 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,94 – 2,74 (m) và 2,64 – 2,53 (m), tổng cộng 2H], [2,44 (s) và 2,42 (s), tổng cộng 3H], [2,15 – 2,05 (m), 2,04 – 1,83 (m), và 1,83 – 1,74 (m), tổng cộng 4H], [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 528,3
199	Ví dụ 18; **P27**, **P7**	 • HCOOH (một phần)	8,36 (v br s, 0,7 H; được giả định là muối format một phần), [7,99 (d, J = 1,7 Hz) và 7,98 (d, J = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], 7,64 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 8,8 Hz, 1H), [7,50 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 8,8 Hz) và 7,50 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 8,8 Hz), tổng cộng 1H], [7,44 (s) và 7,41 (s), tổng cộng 1H], [6,78 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) và 4,19 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,94 – 3,83 (m), 3,77 – 3,68 (m), 3,67 – 3,53 (m), 3,48 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,2 Hz), và 3,39 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,94 – 2,74 (m) và 2,64 – 2,53 (m), tổng cộng 2H], [2,36 (s) và 2,34 (s),

			tổng cộng 3H], 2,34 – 2,24 (m, 1H), [2,16 – 2,06 (m) và 2,05 – 1,84 (m), tổng cộng 3H], 1,83 – 1,74 (m, 1H), [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H], 1,24 – 1,09 (m, 4H); 503,3
200	Ví dụ 18; **P27**, **P7**		[8,99 (d, J = 5,0 Hz) và 8,98 (d, J = 5,0 Hz), tổng cộng 1H], [8,07 (s) và 8,04 (s), tổng cộng 1H], [8,00 (d, J = 1,7 Hz) và 7,98 (d, J = 1,7 Hz), tổng cộng 1H], [7,51 (d, J = 5,0 Hz) và 7,50 (d, J = 5,0 Hz), tổng cộng 1H], [6,78 (d, J = 4,9 Hz) và 6,75 – 6,72 (m), tổng cộng 1H], [6,72 (t, J_{HF} = 54,8 Hz) và 6,72 (t, J_{HF} = 54,8 Hz), tổng cộng 1H], [4,28 (q, J = 6,9 Hz) và 4,20 (q, J = 6,9 Hz), tổng cộng 1H], [3,94 – 3,84 (m), 3,77 – 3,54 (m), 3,49 (d, thành phần của vạch bốn AB, J = 12,4 Hz), 3,42 – 3,35 (m), và 3,40 (d, J = 10,6 Hz), tổng cộng 4H], [3,88 (s) và 3,88 (s), tổng cộng 3H], [2,95 – 2,76 (m) và 2,66 – 2,54 (m), tổng cộng 2H], [2,66 (s) và 2,64 (s), tổng cộng 3H], [2,17 – 2,06 (m), 2,05 – 1,83 (m), và 1,83 – 1,75 (m), tổng cộng 4H], [1,45 (d, J = 6,9 Hz) và 1,44 (d, J = 6,9 Hz), tổng cộng 3H]; 513,3

201	Ví dụ 18; **P27**, **P7**		8,33 (br s, 1H), [8,13 (s) và 8,11 (s), tổng cộng 1H], 7,98 (br s, 1H), [6,77 (d, J = 4,9 Hz) và 6,73 (d, J = 4,9 Hz), tổng cộng 1H], 4,32 – 4,17 (m, 1H), [3,97 – 3,83 (m), 3,80 (d, J = 11,0 Hz), 3,77 – 3,56 (m), và 3,43 (d, J = 11,0 Hz), tổng cộng 4H], 3,88 (s, 3H), [3,06 – 2,87 (m) và 2,81 – 2,70 (m), tổng cộng 2H], [2,78 (s) và 2,76 (s), tổng cộng 3H], [2,31 – 2,16 (m) và 2,12 – 1,93 (m), tổng cộng 3H], 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,45 (br d, J = 6,9 Hz, 3H); 536,2

1. Phản ứng của 5-bromo-2-iodopyrimidin với **P27** được tác động bằng cách sử dụng [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II) và natri cacbonat, để thu được *tert*-butyl (2*S*)-6-(5-bromopyrimidin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat cần thiết.

2. Sự khử bảo vệ **P17** bằng hydro clorua in 2-propanol cung cấp 7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] cần thiết.

3. Sự tách sản phẩm thành bốn đồng phân không đối quang thành phần của nó được thực hiện qua sắc ký lỏng siêu tới hạn, như sau: Sự tách ban đầu được thực hiện [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 30 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 9:1 cacbon dioxit / (2-propanol chứa 0,2% 1-aminopropan-2-ol); Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất ngược: 100 bar] để cung cấp hỗn hợp rửa giải thứ nhất (Pdt1) và hỗn hợp rửa giải thứ hai (Pdt2). Thời gian lưu đối với Pdt1: 3,80 phút [Các điều kiện phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: 2-propanol chứa 0,2% 1-aminopropan-2-ol; Gradien: 5% B trong 1,00 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8,00 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Thời gian lưu đối với Pdt2: 4,08 phút (Các điều kiện phân tích giống với điều kiện phân tích được sử dụng cho Pdt1).

Pdt1 này sau đó được tách {Cột: Phenomenex Lux Amylose-1, 30 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 3:2 cacbon dioxit / [(1:1 axetonitril : metanol) chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol)]; Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất ngược: 100 bar}. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 23, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 24.

Pdt2 được tách {Cột: Phenomenex Lux Amylose-1, 30 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / [etanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol)]; Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất ngược: 100 bar} để cung cấp đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất Ví dụ 25 và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai Ví dụ 26.

4. Các điều kiện phân tích. Cột: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: (1:1 axetonitril / metanol) chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol); Gradien: 5% B trong 1,00 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8,00 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

5. Các số liệu LCMS thu được từ phân tích hỗn hợp phản ứng.

6. Các điều kiện phân tích. Cột: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: etanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol)]; Gradien: 5% B trong 1,00 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8,00 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

7. *tert*-Butyl (2*S*)-7-metyl-6-[2-metyl-1-(triflometyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat cần thiết được tổng hợp từ **P23** sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P28* cho quá trình tổng hợp **C69**; 4-iodo-2-metyl-1-(triflometyl)-1*H*-imidazol được sử dụng thay cho 2-bromopyrimidin.

8. Axit [(2*R*)-1'-(*tert*-Butoxycacbonyl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-6-yl]boronic được điều chế từ **P24** sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P27*. Sự chuyển hóa sau đó thành *tert*-butyl (2*R*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat cần thiết được thực hiện theo cùng cách mà **C84** được tổng hợp từ **P27** trong *Ví dụ 18*.

9. Sự khử bảo vệ **C66** bằng hydro clorua trong diclometan cung cấp (2*R*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] cần thiết.

10. Sản phẩm được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 31, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 32. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động A: cacbon dioxit; Pha động B: metanol chứa 0,2% (7 M amoniac trong metanol); Gradien: 5% B trong 1,00 phút, sau đó từ 5% đến 60% B qua 8,00 phút; Tốc độ dòng: 3,0 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar], Ví dụ 31 thể hiện thời gian lưu là 4,22 phút. Ví dụ 32 có thời gian lưu là 4,48 phút dưới cùng các điều kiện.

11. Từ sự so sánh của các phổ ^{1}H NMR, Ví dụ 31 là đồng phân đối ảnh của Ví dụ 4, và Ví dụ 32 là đồng phân đối ảnh của Ví dụ 3.

12. Sự chuyển hóa của **C44** thành 1'-benzyl-7-metyl-6-(2-metyl-1,3-oxazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **C48** trong *Ví dụ điều chế P17 và P18*, ngoại trừ 2-clo-3-iodo-6-metyl-5-(2-metyl-1,3-oxazol-4-yl)pyridin được sử dụng thay cho **C40**. Sự hydro hóa sau đó cung cấp 7-metyl-6-(2-metyl-1,3-oxazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] cần thiết.

13. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 78:22 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 34, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 35. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,5 mL/phút], Ví dụ 34 thể hiện thời gian lưu là 2,63 phút. Ví dụ 35 có thời gian lưu là 3,36 phút dưới cùng các điều kiện.

14. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 x 250 mm, 10 µm; Pha động: 95:5:0,1 etanol / axetonitril / dietylamin; Tốc độ dòng: 60 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 36, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 37. Trên HPLC phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 5 µm; Pha động: 95:5:0,1 etanol / axetonitril / dietylamin; Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút), Ví dụ 36 thể hiện thời gian lưu là 5,04 phút. Ví dụ 37 có thời gian lưu là 7,89 phút dưới cùng các điều kiện.

15. Sự chuyển hóa của 5-clo-4-iodo-2-(triflometyl)pyridin thành axit 2-[5-clo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]propanoic cần thiết được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P5*. LCMS *m/z* 254,0 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,27 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

16. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AY, 50 x 250 mm, 10 µm; Pha động: 60:40:0,1 hexan / etanol / dietylamin; Tốc độ dòng: 60 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 38, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 39. Trên HPLC phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 5 µm; Pha động: metanol; Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), Ví dụ 38 thể hiện thời gian lưu là 3,53 phút. Ví dụ 39 có thời gian lưu là 5,46 phút dưới cùng các điều kiện.

17. Sự chuyển hóa của 4-iodo-2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin thành axit 2-[2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-4-yl]propanoic cần thiết được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P5*. LCMS *m/z* 250,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,46 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

18. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 50 x 250 mm, 10 µm; Pha động: 70:30:0,1 hexan / etanol / dietylamin; Tốc độ dòng: 60 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 40, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 41. Trên HPLC phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA-3, 4,6 x 250 mm, 3 µm; Pha động: 70:30:0,1 hexan / etanol / dietylamin; Tốc độ dòng: 1,0

mL/phút), Ví dụ 40 thể hiện thời gian lưu là 6,49 phút. Ví dụ 41 có thời gian lưu là 8,39 phút dưới cùng các điều kiện.

19. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 42, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 43. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,5 mL/phút], Ví dụ 42 thể hiện thời gian lưu là 1,81 phút. Ví dụ 43 có thời gian lưu là 2,54 phút dưới cùng các điều kiện.

20. 6-Clo-2-metylpyrimidin-4-ol được chuyển hóa thành 4-clo-6-(diflometoxy)-2-metylpyrimidin sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P11, Bước 1*. Nguyên liệu này sau đó được sử dụng để điều chế lithi 2-[6-(diflometoxy)-2-metylpyrimidin-4-yl]propanoat cần thiết theo phương pháp được cung cấp trong *Ví dụ điều chế P4*. LCMS *m/z* 233,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,62 (t, J_{HF} = 72,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,70 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

21. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA 4,6 cm x 25 mm; Pha động: etanol; Tốc độ dòng: 1 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 44, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 45. Mỗi trong số các đồng phân không đối quang này được cho qua sự tinh chế cuối cùng qua HPLC pha đảo (Cột: Nouryon Kromasil 100-5 C18, 21,5 x 100 mm, 5 µm; Pha động A: nước chứa 0,1% axit formic; Pha động B: axetonitril; Gradien: 20% đến 40% B). Trên HPLC phân tích (Cột: Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm; Pha động: etanol; Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), Ví dụ 44 thể hiện thời gian lưu là 9,78 phút. Ví dụ 45 có thời gian lưu là 13,69 phút dưới cùng các điều kiện.

22. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn (Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 72:28 cacbon dioxit / etanol; Tốc độ dòng: 50 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 46, và đồng phân không đối quang

rửa giải thứ hai là Ví dụ 47. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,5 mL/phút], Ví dụ 46 thể hiện thời gian lưu là 1,62 phút. Ví dụ 47 có thời gian lưu là 2,77 phút dưới cùng các điều kiện.

23. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 88:12 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 48, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 49. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,0 mL/phút], Ví dụ 48 thể hiện thời gian lưu là 2,43 phút. Ví dụ 49 có thời gian lưu là 3,04 phút dưới cùng các điều kiện.

24. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 84:16 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 50, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 51. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,5 mL/phút], Ví dụ 50 thể hiện thời gian lưu là 1,77 phút. Ví dụ 51 có thời gian lưu là 2,16 phút dưới cùng các điều kiện.

25. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 86:14 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 52, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 53. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,0 mL/phút), Ví dụ 52 thể hiện thời gian lưu là 2,24 phút. Ví dụ 53 có thời gian lưu là 2,58 phút dưới cùng các điều kiện.

26. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG, 25 x 250 mm, 10 µm; Pha động: etanol; Tốc độ dòng: 30 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 55, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 56. Trên HPLC phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG-3, 4,6 x 150 mm, 3 µm; Pha động: etanol; Tốc độ dòng: 0,5 mL/phút), Ví dụ 55 thể hiện thời gian lưu là 9,79 phút. Ví dụ 56 có thời gian lưu là 12,37 phút dưới cùng các điều kiện.

27. Sự chuyển hóa của 3-flo-4-iodo-2-metoxypyridin thành axit 2-(3-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic cần thiết được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P5*. LCMS *m/z* 200,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,89 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 5, 5 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H).

28. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 57, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 58. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,5 mL/phút], Ví dụ 57 thể hiện thời gian lưu là 1,77 phút. Ví dụ 58 có thời gian lưu là 2,92 phút dưới cùng các điều kiện.

29. Sự chuyển hóa của 5-clo-4-iodopyridin-2-ol thành axit 2-[5-clo-2-(diflometoxy)pyridin-4-yl]propanoic cần thiết được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P5*. LCMS *m/z* 252,1 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,21 (s, 1H), 7,50 (t, J_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

30. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 x 250 mm, 10 µm; Pha động: 70:30:0,1 metanol / axetonitril / dietylamin; Tốc độ dòng: 50 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 59, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 60. Trên HPLC phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralpak

AD-H, 4,6 x 150 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 metanol / axetonitril; Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), Ví dụ 59 thể hiện thời gian lưu là 3,16 phút. Ví dụ 60 có thời gian lưu là 6,23 phút dưới cùng các điều kiện.

31. Sự tinh chế cuối cùng được thực hiện sử dụng sắc ký C18 pha đảo (Pha động A: nước chứa 0,1% axit formic; Pha động B: axetonitril; Gradien: 0% đến 50% B).

32. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AY, 50 x 250 mm, 10 µm; Pha động: 70:30:0,1 hexan / etanol / dietylamin; Tốc độ dòng: 60 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 61, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 62. Trên HPLC phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AY-3, 4,6 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 70:30:0,1 hexan / etanol / dietylamin; Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), Ví dụ 61 thể hiện thời gian lưu là 4,41 phút. Ví dụ 62 có thời gian lưu là 5,60 phút dưới cùng các điều kiện.

33. Phản ứng của 5-clo-4-iodopyridin-2-ol với 1-triflometyl-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on trong nitrometan tại 100°C cung cấp 5-clo-4-iodo-2-(triflometoxy)pyridin. Nguyên liệu này được chuyển hóa thành axit 2-[5-clo-2-(triflometoxy)pyridin-4-yl]propanoic cần thiết sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P5*. LCMS *m/z* 270,0 (kiểu đồng vị clo được quan sát thấy) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,32 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,17 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

34. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 x 250 mm, 10 µm; Pha động: 100:0,1 metanol / dietylamin; Tốc độ dòng: 60 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 63, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 64. Trên HPLC phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 100:0,1 metanol / dietylamin; Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), Ví dụ 63 thể hiện thời gian lưu là 7,22 phút. Ví dụ 64 có thời gian lưu là 10,44 phút dưới cùng các điều kiện.

35. Sự tinh chế cuối cùng được thực hiện sử dụng sắc ký C18 pha đảo (Pha động A: nước chứa 0,1% axit formic; Pha động B: axetonitril; Gradien: 0% đến 40% B).

36. Sản phẩm được tách thành các đồng phân đối ảnh thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm, 5 µm;

Pha động: 64:36 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Chất đồng phân đối ảnh giải hấp thứ nhất được cho là hợp chất của Ví dụ 65, và chất đồng phân đối ảnh giải hấp thứ hai là hợp chất của Ví dụ 66. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 65:35 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,0 mL/phút], Ví dụ 65 thể hiện thời gian lưu là 1,32 phút. Ví dụ 66 có thời gian lưu là 1,79 phút dưới cùng các điều kiện.

37. Chất phản ứng dị vòng bromo là (2-bromo-5-metoxypyrimidin) được sử dụng thay vì dẫn xuất clo.

38. Sự khử metyl của Ví dụ 14 được thực hiện với trimetylsilyl iodua trong axetonitril tại hồi lưu, để cung cấp (2*R*)-2-(5-flo-2-hydroxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on. Nguyên liệu này được phản ứng với iodo($^2H_3$)metan và kali cacbonat trong *N,N*-dimetylformamit để thu được Ví dụ 74.

39. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 54:46 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 45 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 75, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 76. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 1:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút], Ví dụ 75 thể hiện thời gian lưu là 1,93 phút. Ví dụ 76 có thời gian lưu là 2,99 phút dưới cùng các điều kiện.

40. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 x 250 mm, 10 µm; Pha động: 70/30/0,1 metanol / axetonitril / dietylamin; Tốc độ dòng: 60 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 77, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 78. Trên HPLC phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 250 mm, 3 µm; Pha động: 70/30/0,1 metanol / axetonitril / dietylamin; Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), Ví dụ 77 thể hiện thời gian lưu là 2,58 phút. Ví dụ 78 có thời gian lưu là 4,41 phút dưới cùng các điều kiện.

41. Sự chuyển hóa của 5-flo-4-iodo-2-(triflometyl)pyridin thành axit 2-[5-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]propanoic cần thiết được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P5*. LCMS *m/z* 238,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,55 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

42. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 54:46 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 45 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 79, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 80. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 1:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút], Ví dụ 79 thể hiện thời gian lưu là 1,97 phút. Ví dụ 80 có thời gian lưu là 3,41 phút dưới cùng các điều kiện.

43. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 86:14 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 81, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 82. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,5 mL/phút], Ví dụ 81 thể hiện thời gian lưu là 1,55 phút. Ví dụ 82 có thời gian lưu là 1,79 phút dưới cùng các điều kiện.

44. 2,6-Dimetoxy-4-metylpyridin được chuyển hóa thành axit 2-(2,6-dimetoxypyridin-4-yl)propanoic cần thiết sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P1*. LCMS *m/z* 212,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 6,26 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,63 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

45. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 86:14 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ

83, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 84. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,5 mL/phút], Ví dụ 83 thể hiện thời gian lưu là 1,75 phút. Ví dụ 84 có thời gian lưu là 2,11 phút dưới cùng các điều kiện.

46. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 68:32 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 85, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 86. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies ChiralCel OD-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,0 mL/phút], Ví dụ 85 thể hiện thời gian lưu là 1,70 phút. Ví dụ 86 có thời gian lưu là 2,14 phút dưới cùng các điều kiện.

47. Sự hydro hóa của **C72** qua paladi hydroxit cung cấp 7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] cần thiết.

48. Sản phẩm được tách thành các đồng phân đối ảnh thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 9:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]. Chất đồng phân đối ảnh giải hấp thứ nhất được cho là hợp chất của Ví dụ 87, và chất đồng phân đối ảnh giải hấp thứ hai là hợp chất của Ví dụ 88.

49. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Phenomenex Lux Cellulose-3, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar.

50. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Pha động A: 0,05% axit trifloaxetic trong nước (thể tích/thể tích); Pha động B: 0,05% axit trifloaxetic trong axetonitril (thể tích/thể tích); Gradien: 5,0% đến 95% B, tuyến tính qua 4,0 phút, sau đó 95% B trong 1,0 phút; Tốc độ dòng: 2 mL/phút.

51. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 21 x 250

mm, 5 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 90, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 91.

52. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 3:2 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar.

53. Sự chuyển hóa của **C74** thành 7-metyl-6-[1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] cần thiết được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **P31** từ **C74** trong *Ví dụ điều chế P31*.

54. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 9:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 92, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 93.

55. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 85:15 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar.

56. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 94, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 95.

57. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar.

58. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 92:8 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ

dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 96, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 97.

59. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Phenomenex Lux Cellulose-3, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

60. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 92:8 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 98, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 99.

61. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 92:8 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 100, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 101.

62. Phản ứng của **P17** với 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion thu được *tert*-butyl 6-clo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat cần thiết.

63. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 102, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 103.

64. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

65. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Phenomenex Lux Cellulose-1, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75

mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 104, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 105.

66. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 65:35 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar.

67. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 9:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 107, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 108.

68. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 85:15 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

69. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 85:15 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 109, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 110.

70. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

71. Sự chuyển hóa của **P23** thành (2*S*)-7-metyl-6-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] cần thiết, muối dihydroclorua được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế thay thế của* ***P26***; trong trường hợp này, 2-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin được sử dụng thay cho 5-bromo-2-metyl-2*H*-tetrazol.

72. Sự chuyển hóa của **P21** thành 6-(5-metoxy-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] cần thiết, muối dihydroclorua được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế thay thế của* ***P26***;

trong trường hợp này, 3-bromo-5-metoxy-1-metyl-1H-1,2,4-triazol được sử dụng thay cho 5-bromo-2-metyl-2*H*-tetrazol.

73. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 85:15 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 112, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 113.

74. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

75. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 114, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 115.

76. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 3:2 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

77. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IB, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 85:15 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất là Ví dụ 13, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai được ký hiệu là Ví dụ 116. Ví dụ 13 thể hiện thời gian lưu là 3,26 phút. Ví dụ 116 có thời gian lưu là 3,52 phút dưới cùng các điều kiện (xem ghi chú 74).

78. Sự chuyển hóa của **P23** thành (2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] cần thiết, muối dihydroclorua được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế thay thế của* ***P26***; trong trường hợp này, 4-bromo-2-metyl-2*H*-1,2,3-triazol được sử dụng thay cho 5-bromo-2-metyl-2*H*-tetrazol.

79. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 150 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 123, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 124.

80. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 200 bar.

81. Metyl (2-metoxypyridin-4-yl)axetat được chuyển hóa thành axit 2-(2-metoxypyridin-4-yl)propanoic cần thiết sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P1*. LCMS *m/z* 182,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (br s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

82. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 125, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 126.

83. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 3:2 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

84. 2,4-Diclo-6-metoxypyrimidin được chuyển hóa thành dimetyl (2-clo-6-metoxypyrimidin-4-yl)(metyl)propanedioat theo phương pháp được mô tả trong Bước 1 của *Ví dụ điều chế P4*. Nguyên liệu này sau đó được sử dụng để tổng hợp lithi 2-[2-(diflometyl)-6-metoxypyrimidin-4-yl]propanoat cần thiết sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P9*. LCMS *m/z* 233,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 6,91 (s, 1H), 6,54 (t, J_{HF} = 54,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,71 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

85. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 7:3 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng:

75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 127, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 128.

86. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 3:2 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

87. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 3:2 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 129, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 130.

88. Sử dụng phương pháp được báo cáo bởi D. W. C. MacMillan et al., *J. Amer. Chem. Soc.* **2016,** *138*, 8084–8087, **P23** được phản ứng với 4-bromotetrahydro-2*H*-pyran, trong sự có mặt của chất quang xúc tác $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$, để cung cấp *tert*-butyl (2*S*)-7-metyl-6-(oxan-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat. Sự khử bảo vệ với hydro clorua thu được (2*S*)-7-metyl-6-(oxan-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin] cần thiết, muối dihydroclorua.

89. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 65:35 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

90. Sự chuyển hóa của 4-clo-5-flo-2-metoxypyrimidin thành axit 2-(5-flo-2-metoxypyrimidin-4-yl)propanoic cần thiết được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P4*. Axit cuối cùng bị lẫn tạp 4-etyl-5-flo-2-metoxypyrimidin. LCMS *m/z* 201,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), chỉ duy nhất các đỉnh sản phẩm: δ 8,32 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

91. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 132, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 133.

92. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 3:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Áp suất ngược: 120 bar.

93. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 85:15 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 134, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 135.

94. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

95. Sự chuyển hóa của 2-metoxy-4,5-dimetylpyridin thành axit 2-(2-metoxy-5-metylpyridin-4-yl)propanoic cần thiết được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong *Ví dụ điều chế P1*. LCMS *m/z* 196,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,89 (br s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,26 (br s, 3H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

96. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 5 µm; Pha động: 1:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 136, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 137.

97. Điều kiện cho HPLC phân tích. Cột: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Pha động: 1:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar.

98. Phản ứng của **P27** với 1-(diflometyl)-4-iodo-2-metyl-1*H*-imidazol, sử dụng phương pháp được báo cáo cho sự chuyển hóa của **P27** thành **C84** trong *Ví dụ 18*, cung cấp *tert*-butyl (2*S*)-6-[1-(diflometyl)-2-metyl-1*H*-imidazol-4-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-carboxylat cần thiết.

99. 1-(diflometyl)-4-iodo-2-metyl-1*H*-imidazol cần thiết được điều chế từ 4-iodo-2-metyl-1*H*-imidazol sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **C5** trong *Ví dụ điều chế P5*.

100. Chất phản ứng thơm khác loại được thế bromo thích hợp được sử dụng trong việc ghép cặp paladi.

101. Chất phản ứng thơm khác loại được thế clo thích hợp được sử dụng trong việc ghép cặp paladi.

102. Phản ứng của 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol với 4-bromobut-1-en trong sự có mặt của kali cacbonat cung cấp 3,5-dibromo-1-(but-3-en-1-yl)-1*H*-1,2,4-triazol; nguyên liệu này được tạo vòng thành 2-bromo-7-metyliden-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol sử dụng 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl (SPhos), clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) (SPhos Pd G2), và trietylamin tại nhiệt độ tăng. Quá trình phân giải ozon sau đó thành xeton sau đó là phản ứng với (dietylamino) lưu huỳnh triflorua để thu được 2-bromo-7,7-diflo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol cần thiết.

103. Sự chuyển hóa của **C29** thành axit 2-flo-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propanoic cần thiết được thực hiện sử dụng phương pháp được mô tả trong bước 5 và 6 của *Ví dụ điều chế P10*. LCMS *m/z* 218,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,91 (br d, J_{HF} = 23,1 Hz, 3H).

104. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 9:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 75 mL/phút; Áp suất ngược: 120 bar]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 148, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 149.

105. 3-Bromobenzohydrazit được axyl hóa với axetyl clorua trong sự có mặt của trietylamin, và sau đó được hóa vòng bằng phản ứng với *p*-toluensulfonyl clorua và trietylamin để thu được 2-bromo-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin cần thiết.

106. Quá trình iot hóa của 5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol với *N*-iodosucxinimit trong *N,N*-dimetylformamit tại nhiệt độ tăng thu được 3-iodo-5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol; nguyên

liệu này được chuyển hóa thành 1-(diflometyl)-3-iodo-5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol cần thiết sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **C31** từ **C30** trong *Ví dụ điều chế P13*.

107. Phản ứng của 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol với axit xyclopropylboronic trong sự có mặt của đồng(II) axetat, 2,2'-bipyridin, và natri cacbonat trong 1,2-dicloetan tại 70°C cung cấp 3,5-dibromo-1-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol. Sự trao đổi lithi-halogen sau đó được tác động sử dụng *n*-butyllithi (1,1 đương lượng) tại −78°C, và anion thu được được phản ứng với *N,N*-dimetylformamit để thu được 3-bromo-1-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-carbaldehyt. Chất này được phản ứng với [bis(2-metoxyetyl)amino]lưu huỳnh triflorua trong diclometan để thu được 3-bromo-1-xyclopropyl-5-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol cần thiết.

108. Sản phẩm được phân tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 20 x 250 mm, 5 µm; Pha động: 86:14 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,2% amoni hydroxit); Tốc độ dòng: 50 mL/phút]. Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 190, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 191. Trên sắc ký lỏng siêu tới hạn phân tích [Cột: Chiral Technologies Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 mm, 3 µm; Pha động: 4:1 cacbon dioxit / (metanol chứa 0,1% dietylamin); Tốc độ dòng: 2,0 mL/phút], Ví dụ 190 thể hiện thời gian lưu là 2,70 phút. Ví dụ 191 có thời gian lưu là 3,33 phút dưới cùng các điều kiện.

109. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralcel OD, 25 x 250 mm, 10 µm; Pha động: 4:1 hexan / etanol; Tốc độ dòng: 25 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 192, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 193. Trên HPLC phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 4,6 x 150 mm, 5 µm; Pha động: 85:15 hexan / etanol; Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút), Ví dụ 192 thể hiện thời gian lưu là 6,20 phút. Ví dụ 193 có thời gian lưu là 7,06 phút dưới cùng các điều kiện.

110. Sự tinh chế cuối cùng được thực hiện sử dụng sắc ký C18 pha đảo (Pha động A: nước chứa 0,1% axit formic; Pha động B: axetonitril; Gradien: 0% đến 45% B).

111. Sử dụng phương pháp được mô tả cho sự tổng hợp **P13** từ **C30** trong *Ví dụ điều chế P13*, metyl 2-(2-hydroxypyridin-4-yl)propanoat được chuyển hóa thành axit 2-[2-(diflometoxy)pyridin-4-yl]propanoic cần thiết. LCMS *m/z* 218,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400

MHz, metanol-d_4) δ 8,14 (br d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J_{HF} = 73,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,91 (m, 1H), 3,80 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

112. Sản phẩm này được tách thành các đồng phân không đối quang thành phần của nó sử dụng HPLC (Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG, 50 x 250 mm, 10 µm; Pha động: 4:1 etanol / axetonitril; Tốc độ dòng: 30 mL/phút). Đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất được ký hiệu là Ví dụ 194, và đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai là Ví dụ 195. Trên HPLC phân tích (Cột: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 x 150 mm, 5 µm; Pha động: 4:1 etanol / axetonitril; Tốc độ dòng: 0,5 mL/phút), Ví dụ 194 thể hiện thời gian lưu là 6,48 phút. Ví dụ 195 có thời gian lưu là 8,08 phút dưới cùng các điều kiện.

Ví dụ AA. Thử nghiệm ái lực liên kết in vitro sử dụng hMC4R

Ái lực liên kết của các hợp chất thử nghiệm tại thụ thể hormon kích thích tế bào α-melanin (hMC4R) được đánh giá sử dụng thử nghiệm liên kết cạnh tranh phối tử phóng xạ. Các tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO) tái tổ hợp biểu hiện ổn định hMC4R (PerkinElmer # ES-191-C) được sử dụng cho liên kết cạnh tranh. Các màng hMC4R được cho sinh trưởng trong môi trường thiết yếu được cải biến Dulbecco và môi trường F-12 của Ham (DMEM/F12), 10% huyết thanh thai bò được bất hoạt nhiệt (FBS), 0,4 mg/mL Geneticin và 2 mM L-glutamin. Các màng tế bào được tạo khối và được đông lạnh tới khi thực hiện thử nghiệm.

Các hợp chất được hòa tan trong 100% dimetyl sulfoxit (DMSO) đến nồng độ là 30 mM. Dãy pha loãng trung gian 10 điểm sử dụng sự pha loãng log một nửa được tạo ra trong 100% DMSO với nồng độ cao nhất là 0,03 mM. Các hợp chất được pha loãng theo dãy được đặt vào là 1 µL/giếng, trong các đĩa Costar 3363 có 96 giếng. Khoảng của hợp chất cuối cùng trong thử nghiệm là từ 300 nM đến 0,01 nM với nồng độ DMSO cuối là 1%. Các giếng đối chứng, chứa 1 µL của 2 mM (cuối cùng 2 µM) hormon kích thích tế bào alpha-melanin (α-MSH-Tocris # 2584) được bổ sung vào các giếng liên kết không đặc hiệu và 1 µL 100% DMSO cho tổng các giếng đối chứng liên kết. Điều này sau đó là sự bổ sung 80 µL đệm thử nghiệm [25 mM HEPES, 5 mM $MgCl_2$, 2,5 mM $CaCl_2$, 150 mM NaCl, Viên nén ức chế Proteaza không chứa EDTA hoàn chỉnh (Thermo Scientific #11873580001) và 0,25% BSA]. 10 µL của [^{125}I]-(Nle4, D-Phe7)-α-MSH (PerkinElmer #NEX3520) được bổ sung vào tất cả các giếng ở 10 lần nồng độ cuối cùng là 0,5 nM. Nồng

độ phối tử phóng xạ được sử dụng là dưới hằng số cân bằng phân ly (K_d) là 2,59 nM. Nồng độ chính xác của phối tử phóng xạ được sử dụng cho mỗi thí nghiệm được xác định bằng việc đếm sự nhấp nhánh chất lỏng và được điều chỉnh nếu cần.

Các màng tế bào hMC4R đã được đông lạnh được rã đông và được đồng nhất hóa bằng Dounce. Các chất đồng nhất hóa được tái tạo huyền phù trong đệm thử nghiệm đến nồng độ là 2 µg trên mỗi giếng. Phản ứng liên kết cạnh tranh được bắt đầu bằng việc bổ sung10 µL dung dịch màng MC4R vào các đĩa sẵn sàng cho thử nghiệm chứa hợp chất thử nghiệm và [^{125}I]-(Nle4, D-Phe7)-α-MSH. Các đĩa được ủ trong 2 giờ tại nhiệt độ phòng. Các mẫu thử nghiệm sau đó được lọc nhanh chóng qua đĩa lọc được phủ Unifilter-96 GF/B PEI sử dụng máy thu hoạch đĩa lọc (PerkinElmer) và được rửa với đệm rửa được làm lạnh trong đá [25 mM axit (4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetansulfonic (HEPES), 1 mM $MgCl_2$, 2,5 mM $CaCl_2$, và 500 mM NaCl]. Các đĩa lọc được làm khô qua đêm tại nhiệt độ phòng. Các đĩa sau đó được bịt kín đáy trước khi bổ sung 50 µL/giếng chất lưu nhấp nháy Ultima Gold XR (PerkinElmer 6013111). Các đĩa sau đó được bịt kín phía trên cùng, được ủ trong 60 phút tại nhiệt độ phòng và sau đó lượng hoạt tính phóng xạ có mặt được xác định bằng cách đếm sự nhấp nháy chất lỏng trên Microbeta Trilux (PerkinElmer # 2450-0060).

Số liệu thô (được thể hiện là số đếm trên mỗi phút) được phân tích sử dụng ActivityBase (Phần mềm quản lý dữ liệu IDBS). Phần trăm tác dụng tại mỗi nồng độ của hợp chất được tính bằng ActivityBase dựa vào các giá trị đối với mỗi giếng không bị ức chế (tổng các đối chứng liên kết) và các giếng được ức chế đầy đủ (đối chứng liên kết không đặc hiệu) trên mỗi đĩa thử nghiệm. Nồng độ được yêu cầu đối với giá trị sự ức chế 50% (IC_{50}) được xác định từ các dữ liệu này sử dụng mô hình logistic 4 tham số. Hằng số cân bằng phân ly đối với chất ức chế của phối tử và các giá trị tương tác thụ thể (K_i) sau đó được tính từ các giá trị IC_{50} sử dụng phương trình Cheng-Prusoff: $K_i = IC_{50} / (1+ ([L]/ K_d))$, trong đó [L] là nồng độ của phối tử phóng xạ được sử dụng trong thí nghiệm và K_d là ái lực của phối tử phóng xạ (được xác định trong các thí nghiệm bão hòa riêng rẽ).

Ví dụ BB. Thử nghiệm hoạt lực chất đối kháng MC4R *in vitro* chức năng

Hoạt lực chất đối kháng *in vitro* chức năng đối với các hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách theo dõi các mức adenosin monophosphat vòng (cAMP) nội bào trong các tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO-) biểu hiện ổn định thụ thể Melanocortin-4 (MC4R) người. Sau sự hoạt hóa chất chủ vận, MC4R người liên kết với

phức hợp G-protein gây cho tiểu đơn vị Gα trao đổi GDP đã liên kết cho GTP, sau đó là sự phân ly của phức hợp Gα-GTP. Tiểu đơn vị Gα đã hoạt hóa có thể ghép cặp với các yếu tố tác động xuôi dòng để điều hòa các mức của các yếu tố truyền thông tin thứ hai hoặc cAMP bên trong tế bào. Nhờ đó, sự xác định các mức cAMP nội bào cho phép phân tích đặc điểm dược lý học. Các mức cAMP nội bào được định lượng sử dụng thử nghiệm đồng nhất sử dụng công nghệ Phát huỳnh quang được phân giải theo thời gian đồng nhất (HTRF) từ CisBio. Phương pháp này là thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh giữa cAMP bẩm sinh được sản xuất bởi tế bào và cAMP được đánh dấu bằng thuốc nhuộm chất nhận, d2. Hai thực thể này sau đó cạnh tranh để liên kết với kháng thể đơn dòng kháng cAMP được đánh dấu bằng cryptate. Tín hiệu đặc hiệu tỉ lệ nghịch với nồng độ của cAMP trong tế bào.

Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan đến 30 mM trong 100% dimetyl sulfoxit (DMSO) và được bảo quản. Các loạt pha loãng 11 điểm sử dụng các dung dịch pha loãng theo dãy 162 lần 1 trong 3 được tạo ra trong 100% DMSO với nồng độ cao nhất là 800 µM. Hợp chất được pha loãng theo dãy được đặt vào trong đĩa 384 giếng (Greiner, Lô số 781280) tại 40 nL/giếng với các điểm pha loãng gấp đôi tại mỗi nồng độ, và sau đó được pha loãng 1 trong 1000 với 40 µL đệm thử nghiệm chứa HBSS, 20 mM HEPES (Invitrogen), 0,1% BSA, và 250 µM IBMX (Sigma Aldrich) để tạo ra đĩa trung gian tại 2x nồng độ thử nghiệm cuối (FAC). Khoảng nồng độ hợp chất cuối trong thử nghiệm là 400 nM đến 4 pM, với nồng độ DMSO cuối là 0,1%.

Các tế bào CHO được sinh ra nội bộ biểu hiện ổn định thụ thể MC4R người được ghép cặp với Gs được cấy trong đĩa thử nghiệm 384 đĩa (Corning, Lô số 3570) trong 50 µL/giếng của F-12 của Ham chứa 10% FBS được bất hoạt nhiệt, 1x penicillin/streptomycin, 1 mM Glutamax (Invitrogen) tại mật độ là 2.500 tế bào trên mỗi giwnsg và được ủ tại 37°C (95% O_2: 5% CO_2) qua đêm, với các nắp micro-clime (Labcyte, Lô số LLS-0310). Vào ngày thử nghiệm, các môi trường được loại bỏ khỏi đĩa thử nghiệm qua việc bùng nhẹ và thấm đĩa trên giấy vệ sinh và được thay thế bằng 5 µL của 2x hợp chất là chất đối kháng trong đệm thử nghiệm (HBSS, 20 mM HEPES, 0,1% BSA, 250 µM IBMX) và 0,1% DMSO. Các tế bào được ủ với hợp chất trong 30 phút tại 37°C (95% O_2: 5% CO_2) trước khi bổ sung 5 µL sự kích thích chất chủ vận EC_{80} (200 nM hormon kích thích tế bào α-melanin, αMSH, Bachem) và ủ 30 phút nữa tại 37°C (95% O_2: 5% CO_2). Các mức cAMP nội bào được định lượng theo quy trình của Cisbio (5 uL của D2 và sau đó là 5 uL Cryptate, được ủ trong 1-2 giờ tại nhiệt độ phòng). Các mẫu được đo trên thiết bị đọc đĩa Envision

(PerkinElmer Life and Analytical Sciences; sự kích thích, 320 nm; sự phát xạ, 665 nm/620 nm).

Số liệu được phân tích sử dụng tỉ lệ cường độ phát huỳnh quang tại 620 và 665 nm cho mỗi giếng, được ngoại suy từ đường cong chuẩn cAMP để thể hiện dữ liệu là nM cAMP đối với mỗi giếng. Số liệu được thể hiện là nM cAMP sau đó được chuẩn hóa với các giếng đối chứng sử dụng Bazơ hoạt tính (IDBS). Tác động không phần trăm (ZPE) được xác định là nM của cAMP được sinh ra từ sự kích thích chất chủ vận EC_{80} (200 nM αMSH). Khi không có mặt hợp chất đối chứng chất đối kháng, tác dụng một trăm phần trăm (HPE) được xác định là nM của cAMP được sinh ra từ chỉ đệm thử nghiệm/tá dược lỏng. Các giá trị nồng độ và % tác dụng đối với mỗi hợp chất được lập bản đồ bằng Bazơ hoạt tính sử dụng phương trình đáp ứng liều logistic bốn tham số và nồng độ cần cho sự ức chế 50% (IC_{50}) được xác định. Các giá trị hằng số cân bằng phân ly (K_b) sau đó được tính theo phương trình Leff-Dougall: $K_b = [IC_{50}] / ((2+ ([A]/[EC_{50}])^n)^{1/n} -1)$, trong đó A là nồng độ của chất chủ vận được thử thách được sử dụng trong thí nghiệm (200 nM) và n= độ dốc.

Bảng 2 liệt kê các hoạt tính sinh học (các giá trị K_i, xem Ví dụ AA; và các giá trị K_b, xem Ví dụ BB) và tên các hợp chất cho Ví dụ 1 – 201.

Bảng 2. Hoạt tính sinh học và tên hợp chất cho Ví dụ 1 – 201.

Ví dụ số	K_i (nM) trung bình hình học	Số đếm được sử dụng (K_i)	K_b (nM) Chất đối kháng trung bình hình học	Số đếm được sử dụng (K_b)	Tên hợp chất
1	0,21	3	0,049	6	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
2	4,5	2	1,2	4	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-

					dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
3	0,54	3	0,25	5	2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
4	30	3	13	2	2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
5	>200	1	ND[a]	ND	2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
6	0,44	3	8,5	3	2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
7	0,62	3	8,1	4	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on, DIAST-1
8	76	1	>95	1	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on, DIAST-2

9	380	2	ND	ND	1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-1
10	440	2	ND	ND	1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-2
11	>2200	1	ND	ND	1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-3
12	>2200	1	ND	ND	1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-4
13	0,60	8	0,16	4	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
14	0,46	12	0,72	11	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
15	0,25	3	0,051	6	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on

16	0,36	3	0,88	3	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
17	69	2	>64	4	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
18	0,18	1	0,55	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[(4,6-$^{2}H_{2}$)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
19	>220	1	ND	ND	2-(4-flophenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]etan-1-on, ENT-1
20	0,60	3	ND	ND	2-(4-flophenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]etan-1-on, ENT-2
21	2,2	2	20	3	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[5-(diflometyl)pyrimidin-2-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
22	2	2	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(5-bromopyrimidin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on

23	21	1	24	2	2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)propan-1-on, DIAST-1
24	77	1	>97	1	2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)propan-1-on, DIAST-2
25	220	1	>97	1	2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)propan-1-on, DIAST-3
26	210	1	>97	1	2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)propan-1-on, DIAST-4
27	2	3	4,6	3	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[2-metyl-1-(triflometyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
28	160	2	>97	1	(2*S*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
29	11	1	12	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*R*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-

					dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
30	>250	1	>54	1	(2*S*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*R*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
31	>250	1	ND	ND	2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*R*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
32	>250	1	ND	ND	2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*R*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
33	2,6	3	3,2	3	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-1,3-oxazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format
34	0,90	3	4,2	4	2-(2,4-diclophenyl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
35	82	1	>95	1	2-(2,4-diclophenyl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2

36	0,52	3	0,19	3	2-[5-(diflometyl)-2-metoxypyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
37	180	1	ND	ND	2-[5-(diflometyl)-2-metoxypyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
38	>200	1	ND	ND	2-[5-clo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
39	4,9	3	23	3	2-[5-clo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
40	150	1	ND	ND	2-[2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
41	0,53	3	0,12	3	2-[2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
42	1,9	2	9,4	2	2-(3-flo-4-metoxyphenyl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1

43	43	1	ND	ND	2-(3-flo-4-metoxyphenyl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
44	54	1	ND	ND	2-[6-(diflometoxy)-2-metylpyrimidin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
45	0,95	2	0,76	2	2-[6-(diflometoxy)-2-metylpyrimidin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format, DIAST-2
46	3,5	2	7,2	2	2-flo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
47	20	1	ND	ND	2-flo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
48	0,36	3	1,8	4	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on, DIAST-1

49	64	1	>95	1	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on, DIAST-2
50	0,81	3	2,9	4	2-(3,4-diflophenyl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
51	120	1	>110	1	2-(3,4-diflophenyl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
52	0,68	3	2,6	4	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(2,4,5-triflophenyl)propan-1-on, DIAST-1
53	54	1	>95	1	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(2,4,5-triflophenyl)propan-1-on, DIAST-2
54	0,93	3	4,1	4	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(3,4,5-triflophenyl)etan-1-on
55	58	1	>95	1	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-

					pyrrolidin]-1'-yl]-2-(3,4,5-triflophenyl)propan-1-on, DIAST-1
56	0,51	3	0,80	4	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(3,4,5-triflophenyl)propan-1-on, DIAST-2
57	2,5	3	12	4	2-(3-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
58	190	2	>62	1	2-(3-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
59	99	1	ND	ND	2-[5-clo-2-(diflometoxy)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format một phần, DIAST-1
60	0,54	3	0,18	3	2-[5-clo-2-(diflometoxy)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format một phần, DIAST-2

61	40	1	ND	ND	2-[3-(diflometoxy)-5-metoxyphenyl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format một phần, DIAST-1
62	0,15	2	0,080	2	2-[3-(diflometoxy)-5-metoxyphenyl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format một phần, DIAST-2
63	94	1	ND	ND	2-[5-clo-2-(triflometoxy)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format một phần, DIAST-1
64	1	3	5,1	3	2-[5-clo-2-(triflometoxy)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format một phần, DIAST-2
65	1,7	2	10	2	1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]etan-1-on, ENT-1
66	250	1	ND	ND	1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]etan-1-on, muối format một phần, ENT-2

67	2,5	2	14	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-6-(5-metoxypyrimidin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format một phần
68	35	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-6-[3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on, muối format
69	5,1	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-6-[3-flo-6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on, muối trifloaxetat
70	40	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(5-xyclopropylpyrazin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on, muối format một phần
71	49	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[5-(triflometyl)pyrazin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on, muối format một phần
72	3,3	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on

73	2,7	2	17	2	1-[(2S)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]etan-1-on
74	1,3	3	0,60	2	(2*R*)-2-{5-flo-2-[($^2H_3$)metyloxy]pyridin-4-yl}-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format
75	180	1	ND	ND	2-[5-flo-2-(triflometoxy)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
76	2,2	3	9	3	2-[5-flo-2-(triflometoxy)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
77	84	1	ND	ND	2-[2-(diflometoxy)-5-flopyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format một phần, DIAST-1
78	0,62	3	1,2	3	2-[2-(diflometoxy)-5-flopyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format, DIAST-2
79	>250	1	ND	ND	2-[5-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-

					dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
80	8	3	28	3	2-[5-flo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format một phần, DIAST-2
81	6,6	1	ND	ND	2-[2-(dimetylamino)-5-flopyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối bis(format), DIAST-1
82	120	1	ND	ND	2-[2-(dimetylamino)-5-flopyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
83	0,67	3	0,54	3	2-(2,6-dimetoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
84	52	1	ND	ND	2-(2,6-dimetoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
85	>250	1	ND	ND	2-(5-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1

86	2,3	1	ND	ND	2-(5-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
87	48	4	ND	ND	2-(4-flophenyl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)etan-1-on, ENT-1
88	>2200	1	ND	ND	2-(4-flophenyl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)etan-1-on, ENT-2
89	1,7	2	>40	2	2-(4-flophenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]etan-1-on
90	0,044	2	0,40	2	(2*R*)-2-(3,5-dimetoxyphenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
91	17	1	ND	ND	(2*R*)-2-(3,5-dimetoxyphenyl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
92	0,45	5	0,16	3	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{7-metyl-6-[1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on, DIAST-1

93	16	2	4,1	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{7-metyl-6-[1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on, DIAST-2
94	1,2	4	0,12	3	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{7-metyl-6-[1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on, DIAST-1
95	86	3	7,5	1	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{7-metyl-6-[1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on, DIAST-2
96	4,1	3	11	3	(2*R*)-2-(3,5-dimetoxyphenyl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)propan-1-on, DIAST-1
97	100	2	ND	ND	(2*R*)-2-(3,5-dimetoxyphenyl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)propan-1-on, DIAST-2
98	2,8	3	19	3	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)propan-1-on, DIAST-1

99	81	2	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)propan-1-on, DIAST-2
100	1,1	4	5,5	3	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)propan-1-on, DIAST-1
101	110	2	ND	ND	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-(7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)propan-1-on, DIAST-2
102	110	2	>92	1	(2*R*)-1-(6-clo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on, DIAST-1
103	>250	1	>92	1	(2*R*)-1-(6-clo-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on, DIAST-2
104	0,48	3	0,060	3	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
105	54	2	16	4	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2

106	3,5	2	6,3	2	2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]etan-1-on
107	57	2	ND	ND	2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
108	1,2	2	7,1	2	2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
109	0,73	2	5,8	2	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on, DIAST-1
110	29	2	ND	ND	1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on, DIAST-2
111	0,25	3	0,47	5	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
112	0,78	3	2	6	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[6-(5-metoxy-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-

					naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
113	17	1	8	4	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[6-(5-metoxy-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
114	0,48	3	0,25	6	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[6-(5-metoxy-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
115	31	2	3,5	4	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[6-(5-metoxy-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
116	7,1	2	1,7	6	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*R*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
117	0,28	3	0,070	4	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on

118	0,83	4	0,93	4	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
119	>17	2	>1,1	5	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
120	0,40	3	0,080	4	(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-6-[5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
121	0,49	3	4	4	1-{(2*S*)-6-[5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(3,4-diflophenyl)etan-1-on
122	0,49	3	0,11	4	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
123	0,22	2	0,50	2	1-{(2*S*)-6-[5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)propan-1-on, DIAST-1

124	6,7	1	0,81	5	1-{(2*S*)-6-[5-(diflometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)propan-1-on, DIAST-2
125	3,4	1	5,1	3	2-(2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
126	140	2	ND	ND	2-(2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
127	0,97	1	1,1	2	2-[2-(diflometyl)-6-metoxypyrimidin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
128	10	3	3,8	4	2-[2-(diflometyl)-6-metoxypyrimidin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
129	0,44	4	1,5	4	2-[2-(diflometyl)-6-metoxypyrimidin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1

130	5,9	4	9	2	2-[2-(diflometyl)-6-metoxypyrimidin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
131	5,8	3	16	5	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(oxan-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
132	3,4	2	35	3	2-(5-flo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
133	63	1	ND	ND	2-(5-flo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
134	220	2	>97	1	2-(5-flo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
135	3,8	2	10	3	2-(5-flo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
136	1,4	3	0,16	3	2-(2-metoxy-5-metylpyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-

					spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
137	59	1	19	2	2-(2-metoxy-5-metylpyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
138	0,90	2	0,44	4	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[1-(diflometyl)-2-metyl-1*H*-imidazol-4-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
139	13	2	21	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-6-(5-flopyridin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
140	6,3	2	19	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối trifloaxetat
141	14	2	29	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyridazin-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
142	1,8	2	3,6	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on

143	1,3	3	2,6	3	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on, muối trifloaxetat
144	2	3	8,5	3	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(5-clopyrimidin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on, muối trifloaxetat
145	8,7	3	54	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on, muối trifloaxetat
146	1,2	3	1,2	3	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-6-(5-flopyrimidin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối trifloaxetat
147	0,62	2	0,57	2	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(7,7-diflo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
148	12	1	19	3	2-flo-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1

149	1,8	2	7,9	2	2-flo-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
150	3,9	2	9	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(1,2-thiazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
151	23	2	40	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
152	2,5	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
153	3,3	2	15	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
154	0,72	2	9,5	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on

155	27	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
156	5,9	2	20	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(6-metylpyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
157	15	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(4-*tert*-butyl-1,3-thiazol-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
158	3,2	2	23	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
159	18	1	ND	ND	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
160	200	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(3,5-dimetyl-1,2-benzoxazol-6-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
161	47	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-3,4-dihydro-1*H*-

					spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
162	8,2	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
163	2,8	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(4,5-dimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
164	18	2	>57	1	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(3-metylpyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
165	81	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
166	8,2	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(4-metylpyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
167	5,4	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on

168	86	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[5-(piperidin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
169	7,6	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
170	43	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
171	3,6	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(2-xyclopropyl-1,3-thiazol-4-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
172	>250	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-{5-[(2*S*)-1-metylpyrrolidin-2-yl]pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
173	85	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[3-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on

174	26	1	ND	ND	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
175	45	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
176	26	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on
177	59	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(6-xyclopropylpyrazin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
178	4,7	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
179	21	1	ND	ND	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[5-(diflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
180	21	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[5-(triflometoxy)pyridin-2-

					yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
181	2,4	2	14	2	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[6-(diflometyl)pyridin-2-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
182	12	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
183	4	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[6-metyl-2-(propan-2-yl)pyrimidin-4-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
184	6,3	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
185	5,5	1	ND	ND	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[4-(dimetylamino)-6-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on

186	19	1	ND	ND	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(5-xyclopropylpyridin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
187	5,5	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[1-metyl-5-(morpholin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
188	0,41	2	0,086	2	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[1-(diflometyl)-5-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
189	1,3	2	4,3	2	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[1-xyclopropyl-5-(diflometyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
190	2,3	3	5,9	4	2-(2,4-diflophenyl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
191	230	1	>94	1	2-(2,4-diflophenyl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2

192	0,27	2	ND	ND	2-[2-(diflometoxy)-6-metoxypyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format một phần, DIAST-1
193	28	1	ND	ND	2-[2-(diflometoxy)-6-metoxypyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
194	92	1	ND	ND	2-[2-(diflometoxy)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1
195	1,2	3	3,5	3	2-[2-(diflometoxy)pyridin-4-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2
196	8,1	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on
197	18	2	33	2	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-6-(6-metoxypyrazin-2-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, muối format
198	2,5	2	8,3	2	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[6-(diflometoxy)pyridin-2-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-

					naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
199	15	2	>54	1	(2*R*)-1-[(2*S*)-6-(6-xyclopropylpyridazin-3-yl)-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on, muối format một phần
200	0,82	2	0,59	2	(2*R*)-1-{(2*S*)-6-[4-(diflometyl)pyrimidin-2-yl]-7-metyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)propan-1-on
201	110	1	ND	ND	(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[5-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on

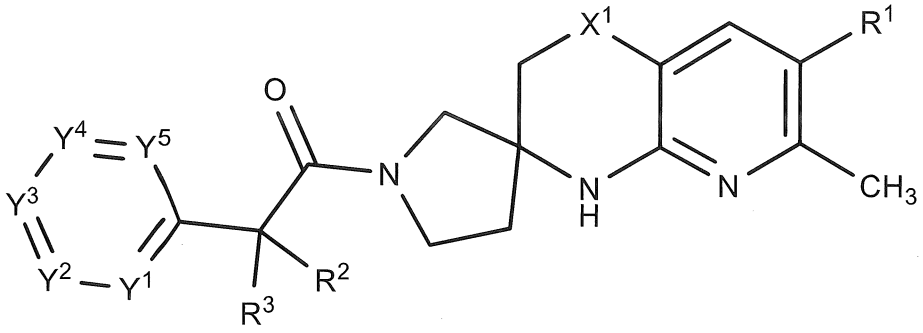
a. ND: Không được xác định

Trong toàn bộ đơn, các công bố khác nhau được viện dẫn. Toàn bộ nội dung của các công bố này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích.

Sẽ là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng các cải biến và các thay đổi khác nhau có thể được tạo ra đối với sáng chế mà không lệch khỏi tinh thần hoặc phạm vi của sáng chế. Các phương án khác của sáng chế sẽ rõ rằng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật từ sự xem xét bản mô tả và thực hành sáng chế được bộc lộ ở đây. Bản mô tả và các ví dụ được nhằm chỉ coi là làm ví dụ, với phạm vi thật sự của sáng chế được chỉ ra bởi bộ yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức I



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là H, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, hoặc R^{1a}, trong đó mỗi trong số C_{3-6} xycloalkyl và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 C_{1-4} alkyl được chọn độc lập, và trong đó phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^B được chọn độc lập, trong đó mỗi R^B là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc R^{B1}; hoặc hai R^B liền kề cùng với hai nguyên tử tạo vòng của phenyl mà chúng được gắn vào tạo thành heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp, mỗi trong số chúng mỗi tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^{1a} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, -N(C_{1-4} alkyl)$_2$, R^{A1}, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy; hoặc hai R^A liền kề cùng với hai nguyên tử tạo vòng của heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh mà chúng được gắn vào tạo thành vòng benzen được dung hợp hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp hoặc xycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp, mỗi trong số chúng

tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^{A1} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^{B1} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

X^1 là $C(R^X)_2$, trong đó mỗi R^X độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

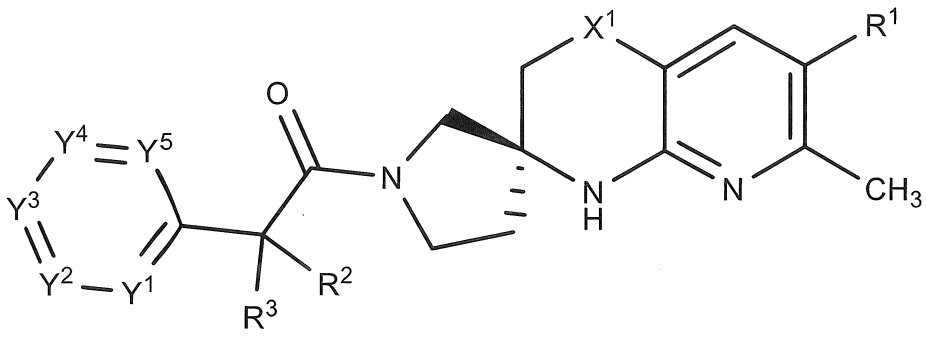
mỗi trong số R^2 và R^3 độc lập là H, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} haloalkyl, (C_{1-4} alkoxy)-C_{1-4} alkyl-, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi trong số C_{3-4} xycloalkyl và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4 hoặc N, với điều kiện là không nhiều hơn 3 trong số Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, và Y^5 là N; và

mỗi R^4 độc lập là H, halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, -N(C_{1-2} alkyl)$_2$, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

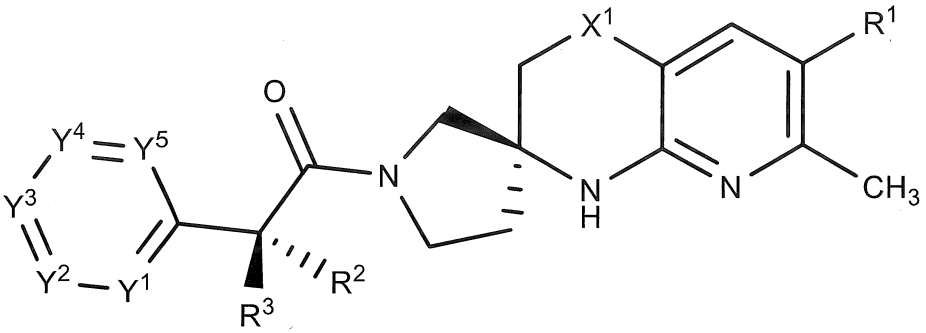
2. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức Ia:



Ia

hoặc muối dược dụng của chúng.

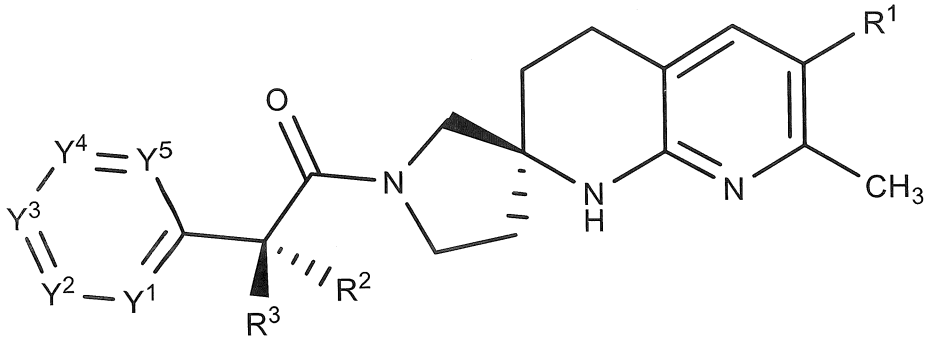
3. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức II:



II

hoặc muối dược dụng của chúng.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này là hợp chất có Công thức III:



III

hoặc muối dược dụng của chúng.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

R^1 là R^{1a}; và

R^{1a} là heteroaryl 6 cạnh được thế tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, hoặc (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, trong đó mỗi trong số C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl, và (C_{3-4} xycloalkyl)-C_{1-4} alkyl- tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy; hoặc hai R^A liền kề cùng với hai nguyên tử vòng của heteroaryl 6 cạnh mà chúng được gắn vào tạo thành vòng benzen được dung hợp hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, mỗi nhóm thế được chọn độc lập từ halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy.

6. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 5, trong đó R^{1a} là pyrimidinyl được thế tùy ý bằng 1, 2, hoặc 3 R^A được chọn độc lập, trong đó mỗi R^A là halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 6, trong đó R^{1a} là pyrimidin-2-yl.

8. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và 5 đến 7, trong đó X^1 là CH_2.

9. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó mỗi trong số R^2 và R^3 độc lập là H, F, hoặc C_{1-4} alkyl.

10. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R^2 là metyl và R^3 là H.

11. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó Y^3 là N, và mỗi trong số Y^1, Y^2, Y^4, và Y^5 độc lập là CR^4.

12. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó mỗi R^4 độc lập là H, halogen, hoặc C_{1-2} alkoxy.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1;

2-(6-metoxy-2-metylpyrimidin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1;

2-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-2;

1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(triflometyl)phenyl]propan-1-on, DIAST-1;

1-(4,7-dimetyl-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-flophenyl)etan-1-on, DIAST-1;

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(2-metyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

(2*R*)-2-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on;

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[7-metyl-6-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, DIAST-1; và

(2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-{(2*S*)-7-metyl-6-[(4,6-$^{2}H_{2}$)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl}propan-1-on,

hoặc muối dược dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on, hoặc muối dược dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là dạng kết tinh của (2*R*)-2-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-metyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridin-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-on.

16. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và chất mang dược dụng.

17. Phương pháp gây đối kháng thụ thể melanocortin-4 (MC4R) in vitro bao gồm bước cho MC4R tiếp xúc với hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15.

FIG. 1

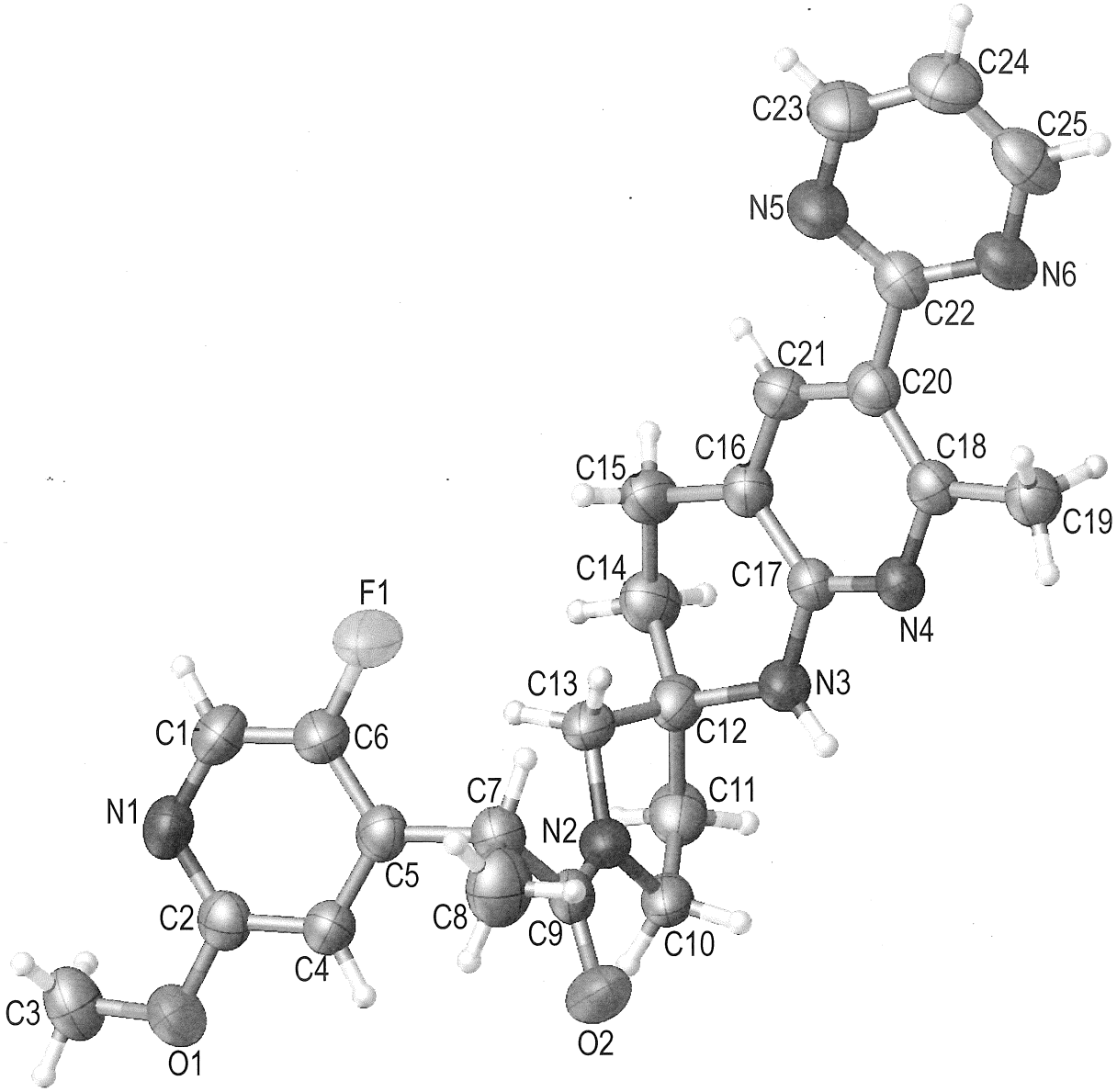

C24
C23
C25
N5
N6
C22
C21
C20
C16
C18
C15
C19
C14
C17
F1
N4
C13
N3
C1
C6
C12
C7
C11
N1
N2
C5
C2
C8
C9
C10
C4
C3
O2
O1

FIG. 2

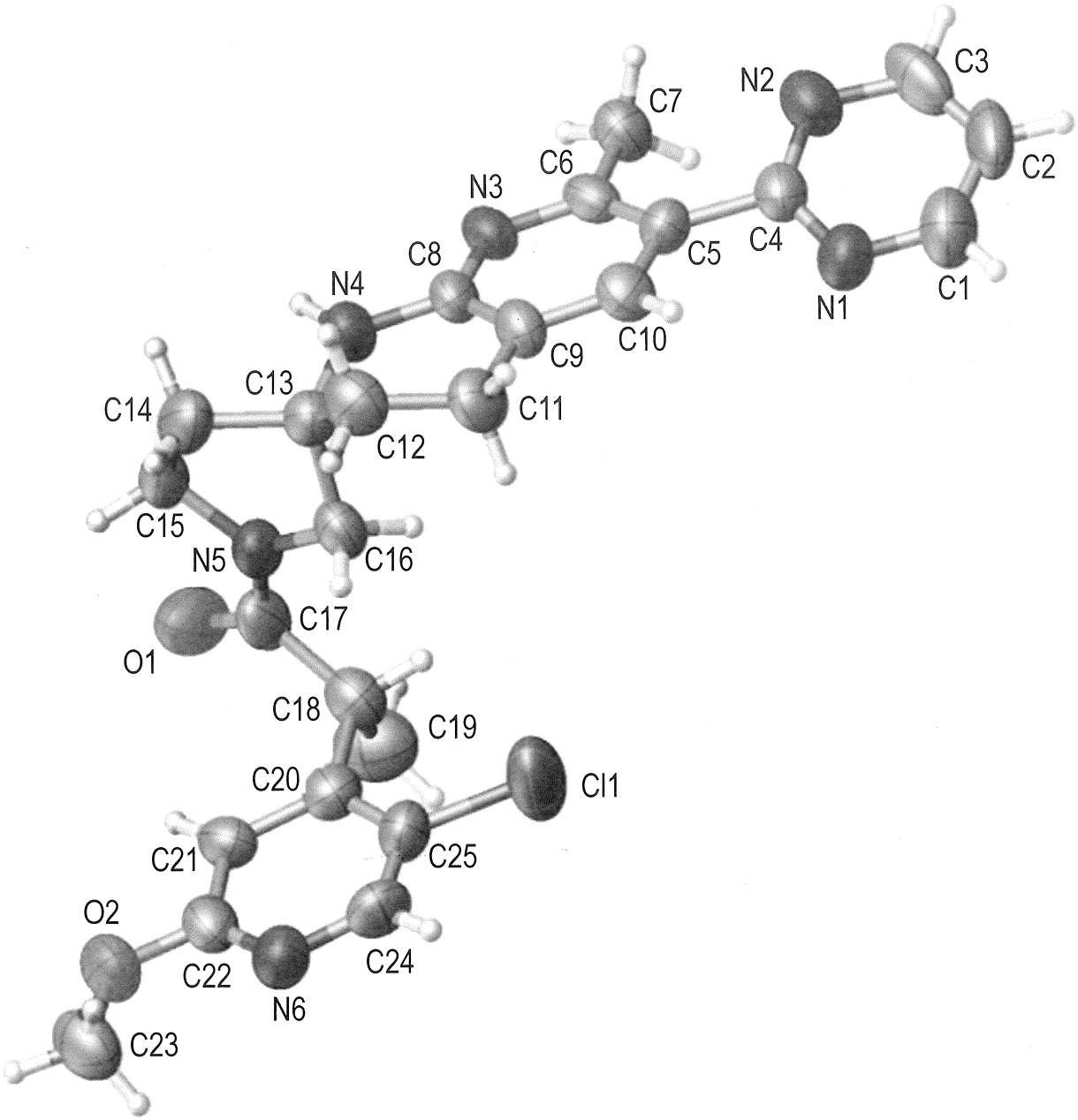

C3
N2
C7
C2
C6
N3
C4
C8
C5
N4
C1
N1
C10
C9
C13
C14
C11
C12
C15
N5
C16
C17
O1
C18
C19
C20
Cl1
C21
C25
O2
C24
C22
N6
C23

FIG. 3

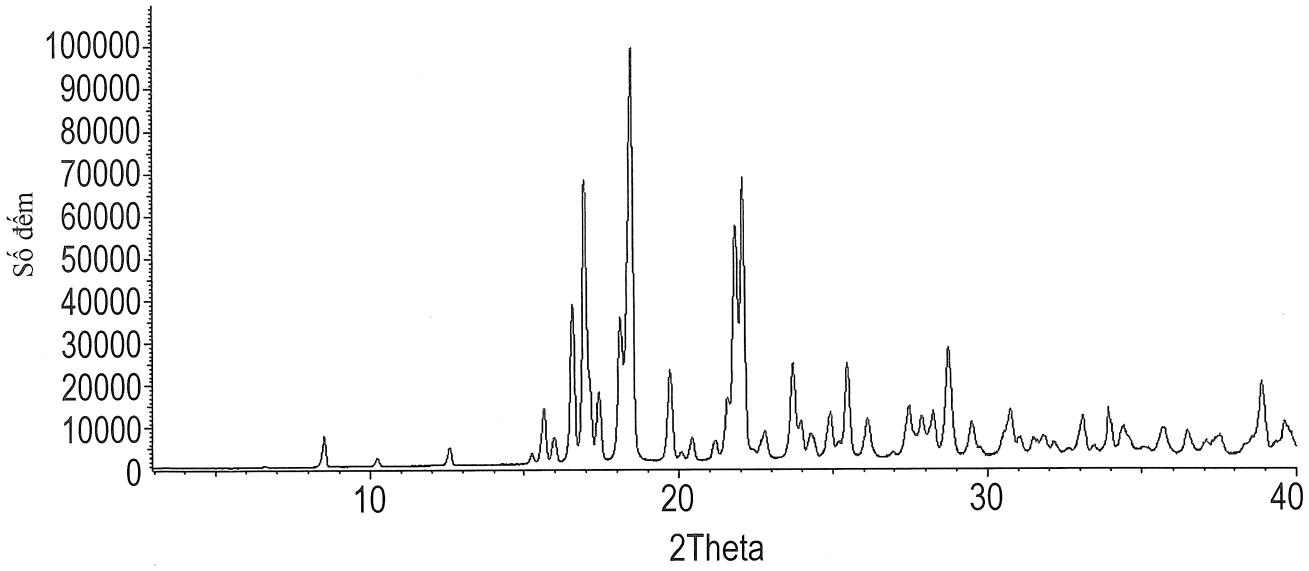

Số đếm
100000
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
10
20
30
40
2Theta

FIG. 4

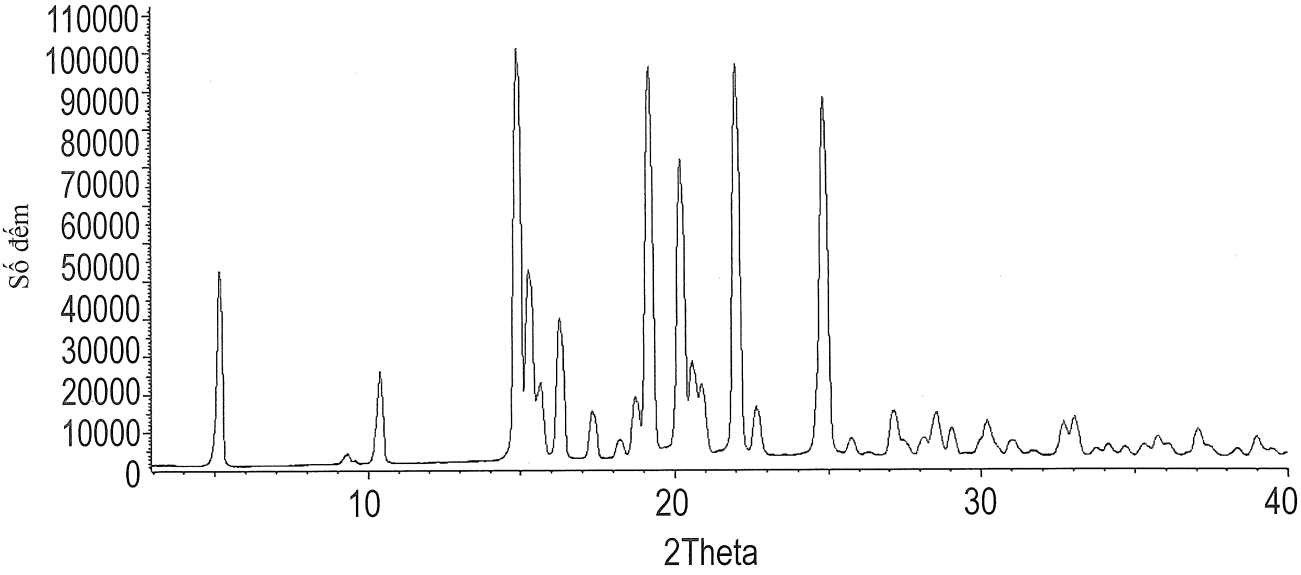

110000
100000
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
Số đếm
10
20
30
40
2Theta

FIG. 5

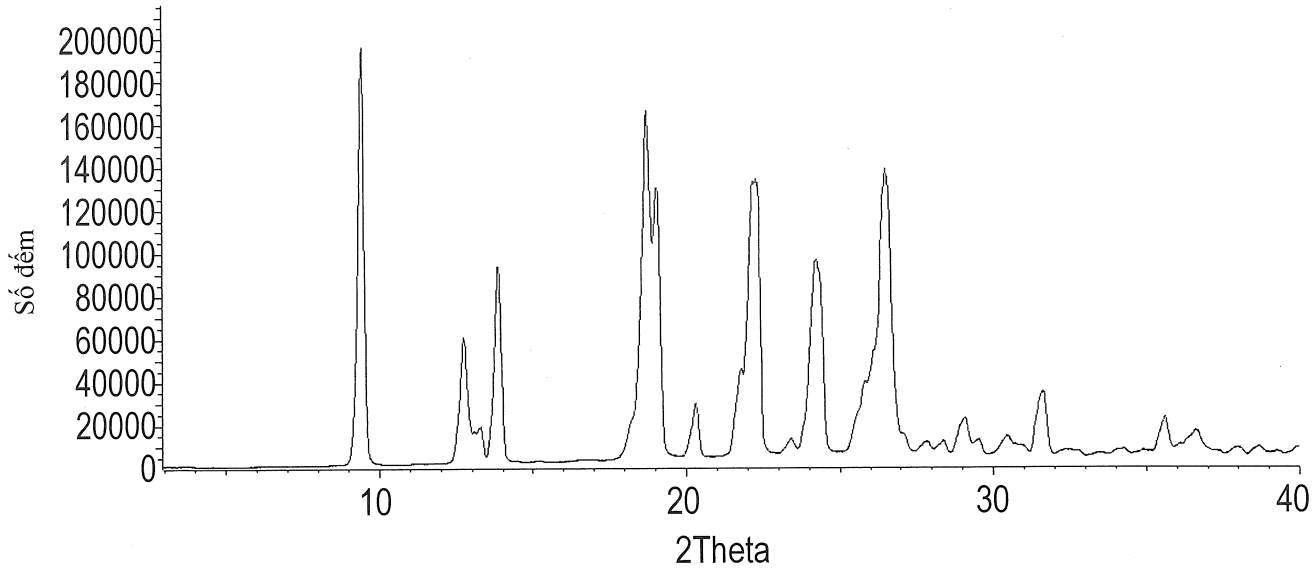
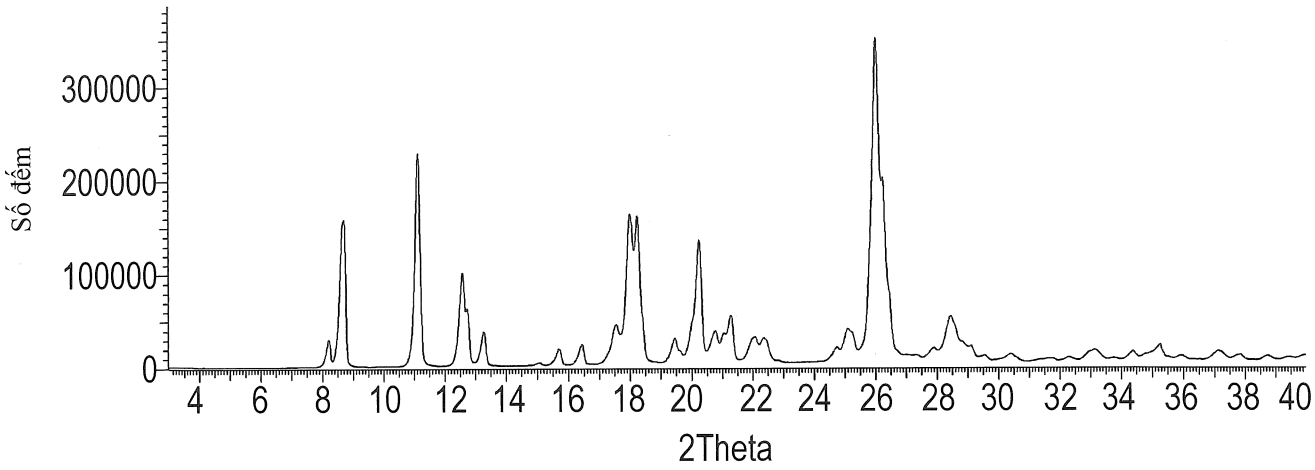

Số đếm
200000
180000
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
10
20
30
40
2Theta

FIG. 6


Số đếm
300000
200000
100000
0
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
2Theta