(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) **1-0048446**

(51)[7] **C07D 453/02**; A61P 25/00; C07D 471/08; A61K 31/439; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2015-01259
(22) 10/09/2013
(86) PCT/US2013/058896 10/09/2013
(87) WO 2014/043068 A1 20/03/2014
(30) 61/699,714 11/09/2012 US
(45) 25/07/2025 448
(43) 25/09/2015 330A
(73) GENZYME CORPORATION (US)
500 Kendall Street, Cambridge, Massachusetts 02142, United States of America
(72) BOURQUE, Elyse (US); CABRERA-SALAZAR, Mario, A. (CO); CELATKA, Cassandra (US); CHENG, Seng, H. (US); HIRTH, Bradford (US); GOOD, Andrew (US); JANCSlCS, Katherine (US); MARSHALL, John (US); METZ, Markus (US); SCHEULE, Ronald, K. (US); SKERLJ, Renato (US); XlANG, Yibin (US); ZHAO, Zhong (US); LEONARD, John (US); NATOLI, Thomas (US); MAKlNO, Elina (US); HUSSON, Herve (US); BESKROVNAYA, Oxana (US).
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) CHẤT ỨC CHẾ GLUCOSYLXERAMIT SYNTHAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2015-01259

(57) Sáng chế đề cập đến các chất ức chế glucosylxeramit synthaza (GCS) có tác dụng trong việc điều trị các bệnh về trao đổi chất, như các bệnh về tích đọng tiêu thể, hoặc dùng riêng các chất ức chề này hoặc kết hợp với liệu pháp thay thế enzym, bệnh về u nang và bệnh về ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chung đến lĩnh vực liệu pháp chữa bệnh u nang, ung thư, và các bệnh về trao đổi chất. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các chất ức chế glucosylxeramit synthaza (GCS) có tác dụng điều trị các bệnh, như các bệnh về trao đổi chất, bao gồm các bệnh về tích đọng tiêu thể (lyzôxôm), dùng riêng các chất ức chế này hoặc kết hợp với liệu pháp thay thế enzym, bệnh về thần kinh, bệnh về u nang, hoặc điều trị bệnh về ung thư.

Tình trạng kỹ thuật được đề cập

Glucosylxeramit synthaza (GCS) là enzym chủ chốt xúc tác bước glycosylat hóa khởi đầu trong sự sinh tổng hợp các glycosphingolipit (GSLs) trên cơ sở glucosylxeramit là qua việc chuyển hóa mấu chốt glucoza từ UDP-glucoza (UDP-Glc) thành xeramit để tạo thành glucosylxeramit (Xem Hình 1). GCS là protein xuyên màng, loại III không thể thiếu được định vị tại mặt cis/trung gian (medial) của thể golgi. Các hlycosphingolipit (GSLs) được cho là không thể thiếu đối với động lực học của nhiều quá trình diễn ra ở màng tế bào, bao gồm tương tác, truyền tín hiệu và vận chuyển tế bào. Sự tổng hợp các cấu trúc GSL đã được chứng minh (xem, Yamashita et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96(16), 9142-9147) là cần thiết cho sự phát triển phôi thai và sự biệt hóa một số mô. Xeramit đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế trao đổi chất sphingolipit và sự điều chỉnh giảm hoạt tính GCS đã được chứng minh là có các tác dụng rõ rệt trên mẫu sphingolipit với sự giảm biểu hiện của các glycosphingolipit. Các sphingolipit (SLs) có vai trò điều chỉnh sinh học trong sinh lý học cũng như các tình trạng bệnh lý tim mạch. Cụ thể là, các sphingolipit và các enzym điều chỉnh của chúng dường như đóng vai trò quan trọng trong các phản ứng có tính thích nghi với tình trạng thiếu oxy

mãn tính trong tim chuột sơ sinh (xem, El Alwanit et al., Prostaglandins & Other Lipit Mediators 2005, 78(1-4), 249-263).

Các chất ức chế GCS đã được đề xuất để điều trị nhiều loại bệnh (xem ví dụ, WO2005068426). Việc điều trị như vậy bao gồm điều trị các bệnh về tích đọng glycolipit (ví dụ, Tay Sachs, Sandhoffs, thiếu hụt hoạt chất GM2, gangliosidosis GM1 và các bệnh Fabry), các bệnh liên quan đến sự tích đọng glycolipit (ví dụ, bệnh Gaucher; Miglustat (Zavesca), chất ức chế GCS, đã được phê duyệt để điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh Gaucher loại 1, xem, Treiber et al , Xenobiotica 2007, 37(3), 298-314), các bệnh gây ra chứng phì đại hoặc sự tăng sản thận như là bệnh thận do đái tháo đường; các bệnh gây ra sự tăng đường huyết hoặc tăng insulin máu; các bệnh ung thư trong đó sự tổng hợp glycolipit là bất thường, các bệnh lây nhiễm gây ra bởi sinh vật dùng các gycolipit bề mặt tế bào làm thụ thể, các bệnh lây nhiễm trong đó sự tổng hợp glucosylxeramit là cần thiết hoặc quan trọng, các bệnh trong đó sự tổng hợp glucosylxeramit là cần thiết hoặc quan trọng, các bệnh trong đó sự tổng hợp glycolipit quá mức xảy ra (ví dụ, xơ vữa động mạch, bệnh thận đa u nang và phì đại thận), các rối loạn thần kinh, tổn thương thần kinh, các bệnh hoặc các rối loạn do viêm liên quan đến việc bổ sung và hoạt hóa đại thực bào (ví dụ, chứng viêm khớp, bệnh Crohn, hen suyễn và nhiễm khuẩn huyết) và tiểu đường và béo phì (xem, WO 2006053043).

Đặc biệt là, nó đã được chứng minh là sự biểu hiện quá mức của GCS có liên quan đến việc kháng nhiều loại thuốc và làm gián đoạn quá trình chết rụng tế bào gây ra bởi xeramit. Ví dụ, Turzanski et al, (Experimental Hematology 2005, 33 (1), 62-72 đã chứng minh rằng xeramit gây ra sự chết rụng tế bào trong các tế bào ung thư bạch cầu dạng tuỷ cấp tính (AML) và rằng P-glycoprotein (p-gp) mang lại khả năng chống lại sự chết rụng tế bào gây ra bởi xeramit, với sự điều biến của quá trình xeramit- glucosylxeramit tạo ra sự đóng góp đáng kể vào khả năng chống lại sự chết rụng tế bào này ở các tế bào TF-1. Vì thế, các chất ức chế GCS có thể hữu ích trong điều trị các

bệnh rối loạn tăng sinh bằng cách gây ra sự chết rụng tế bào ở các tế bào bị bệnh.

WO 2007/038367 A1 mô tả indazol, benzothiazol, benzoisothiazol, benzisoxazol, pyrazolopyridin và isothiazolopyridin được cho là hữu ích làm phối tử cho thụ thể nicotinic axetylcholin (thụ thể nACh), sự hoạt hóa của thụ thể nACh, và việc điều trị tình trạng bệnh liên quan đến thụ thể nicotinic axetylcholin khiếm khuyết hoặc sai chức năng, đặc biệt là ở não.

WO 2011/073263 A1 bộc lộ hợp chất 1,7-diazacacbazol được cho là hữu ích làm chất ức chế kinaza, và dành cho việc điều trị các dạng ung thư và rối loạn gây siêu tăng sinh.

WO 2011/006074 bộc lộ hợp chất pyrazolo[1,5-a]pyrimidin được thế, được cho là chất ức chế TrK kinaza. Các hợp chất này được cho là hữu ích trong việc điều trị các bệnh có thể được điều trị bằng chất ức chế TrK kinaza ví dụ như cảm giác đau đớn, ung thư, viêm, các bệnh thoái hóa thần kinh và các bệnh truyền nhiễm nhất định.

WO 2010/121963 A1 đề cập đến các dẫn xuất resorcinol được thế mà được cho là có thể ức chế hoạt tính của protein sốc nhiệt HSP90. Các hợp chất này được cho là có ích trong việc điều trị các bệnh gây tăng sinh ví dụ như ung thư và các bệnh thoái hóa thần kinh.

US 4.593.034 A bộc lộ 2-alkoxy-N-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzamit và thiobenzamit được cho là có hoạt tính tăng sự vận động của đường tiêu hóa và chống nôn.

US 2009/131470 A1 bộc lộ hợp chất mà được cho là chất ức chế hoạt tính PDK1 và CHK1. Các hợp chất này được cho là hữu ích trong việc điều trị ung thư và các rối loại tự miễn dịch.

WO 2007/083978 A1 bộc lộ dẫn xuất imidazopyridin được cho là ức chế hoạt tính của một số protein kinaza bao gồm glycogensynthaza kinaza-3 (GSK-3), aurora kinaza, kinaza quy định tín hiệu ngoại bào (ERK), protein kinaza B (AKT), và các protein kinaza tương ứng, để kiểm soát sự tải nạp tín

hiệu của chúng. Vì thế, nó được cho rằng dược phẩm chứa các hợp chất này có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh ví dụ như bệnh tiểu đường, béo phì, bệnh sa sút trí tuệ, ung thư, và viêm.

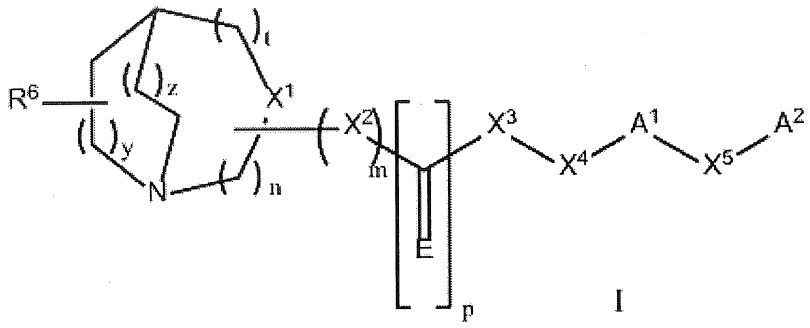
Mazurov et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15(8):2073-2077) bộc lộ một loạt 2-(arylmetyl)-3-thế quinuclidin, mà được cho là chất chủ vận thụ thể nơron α7 nicotinic axetylcholin.

WO 2010/091104 A1 bộc lộ hợp chất mà được cho là chất ức chế GCS. Hợp chất này được cho là hữu ích cho việc điều trị bệnh trong đó GCS là chất môi giới hoặc có liên quan.

WO 2010/091164 A1 bộc lộ hợp chất mà được cho là chất điều biến GCS. Các hợp chất này được cho là hữu ích cho việc điều trị bệnh trong đó GCS là chất điều biến hoặc có liên quan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



I

hoặc muối dược dụng hoặc tiền chất của hợp chất này, trong đó:

n là 1, 2 hoặc 3;

m là 0 hoặc 1;

p là 0 hoặc 1;

t là 0, 1 hoặc 2;

y là 1 hoặc 2;

z là 0, 1 hoặc 2;

E là S, O, NH, NOH, NNO_2, NCN, NR, NOR hoặc NSO_2R;

X^1 là CR^1 khi m là 1 hoặc N khi m là 0;

X^2 là O, -NH, $-CH_2-$, SO_2, NH-SO_2; CH-(C_1-C_6)alkyl hoặc $-NR^2$;

X^3 là liên kết trực tiếp, O, -NH, $-CH_2-$, CO, -CH(C_1-C_6)alkyl, SO_2NH, -CO-NH- hoặc $-NR^3$;

X^4 là liên kết trực tiếp, CR^4R^5, $CH_2CR^4R^5$ hoặc CH_2-(C_1-C_6)alkyl-CR^4R^5;

X^5 là liên kết trực tiếp, O, S, SO_2, CR^4R^5; (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyloxy, -O-(C1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkenyloxy, $-R^7$-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl-R^7-, $-R^7$-(C_6-C_{12})aryl, (C_6-C_{12})aryl-R^7-, $-R^7$-(C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryl-R^7-, $-R^7$-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, và (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-R^7-, trong đó R^7 là liên kết trực tiếp, O, S, SO_2, CR^4R^5; (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyloxy, -O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkenyloxy; và hơn nữa trong đó khi X_5 được xác định là $-R^7$-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl-R^7-, $-R^7$-(C_6-C_{12})aryl, (C_6-C_{12})aryl-R^7-, $-R^7$-(C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryl-R^7-, $-R^7$-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, và (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-R7-, trong đó các nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylenyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)dialkylamino, (C_1-C_6)alkoxy, O(C_3-C_6xycloalkyl), (C_3-C_6)xycloalkoxy, nitro, CN, OH, (C_1-C_6)alkyloxy, (C_3-C_6)xycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxycacbonyl, (C_1-C_6)alkylcacbonyl, (C_1-C_6)haloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^8R^9N-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, nhóm (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl;

(C1-C6)alkyl được thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-

C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; và

(C_1-C_6)alkyloxy được thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

R là (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

R^1 là H, CN, (C_1-C_6)alkylcacbonyl, hoặc (C_1-C_6)alkyl;

Mỗi R^2 và R^3 độc lập là -H, (C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được lựa chọn từ nhóm gồm halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_6)alkyl(C_6-C_{12})aryl, halo(C_6-C_{12})aryl, và halo(C_2-C_9)heteroaryl, hoặc tùy ý khi X^2 là -NR^2 và X^3 là -NR^3, R^2 và R^3 có thể được lấy cùng với các nguyên tử nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng dị vòng không thơm được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được lựa chọn từ halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_6)alkyl(C_6-C_{12})aryl, halo(C_6-C_{12})aryl, và halo(C_2-C_9)heteroaryl;

R^4 và R^5 được lựa chọn độc lập từ H, (C_1-C_6)alkyl, hoặc được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy;

R^6 là -H, halogen, -CN, (C_6-C_{12})aryl, (C_6-C_{12})aryloxy, (C_1-C_6)alkyloxy;

(C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý bởi một đến bốn halo hoặc (C_1-C_6)alkyl;

A^1 là (C_2-C_6)alkynyl; (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_1-C_6)alkenyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)dialkylamino, (C_1-C_6)alkoxy, nitro, CN, -OH, (C_1-C_6)alkyloxy được thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_1-C_6)alkoxycacbonyl, và (C_1-C_6)alkylcacbonyl;

A^2 là H, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_1-C_6)alkylenyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, (C_1- C_6)dialkylamino, (C_1-C_6)alkoxy, O(C_3-C_6 xycloalkyl), (C_3-C_6)xycloalkoxy, nitro, CN, OH, (C_1-C_6)alkyloxy được thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_3-C_6)xycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxycacbonyl, (C_1-C_6)alkylcacbonyl, (C_1-C_6)haloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl,

R^8R^9N-CO-, trong đó mỗi R^8 và R^9 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl;

(C_1-C_6)alkyl được thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

hoặc (C_1-C_6)alkyloxy được thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

với điều kiện là tổng của n + t + y + z không lớn hơn 6;

với điều kiện là khi p là 0; X^2 là NH-SO_2 và X^3 là NH;

với điều kiện là khi n là 1; t là 0; y là 1; z là 1; X^2 là NH; E là O; X^3 là NH;

A^2 là H và X^5 là liên kết trực tiếp; A^1 không phải là phenyl, halophenyl hoặc isopropenyl phenyl không được thế;

với điều kiện là khi n là 1; t là 0; y là 1; z là 1; X^2 là O; E là O; X^3 là NH; A^1 là (C_6-C_{12})aryl và X^5 là liên kết trực tiếp; A^2 là H và R^4 là H khi ấy R^5 không phải là xyclohexyl;

với điều kiện là khi n là 1; t là 0; y là 1; z là 1; X^2 là NH; E là O; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 đều là hydro; A^2 là H và X^5 là liên kết trực tiếp; khi ấy A^1 không phải là phenyl không được thế; và

với điều kiện là khi X^3 là O, -NH, -CH_2-, CO, -CH(C_1-C_6)alkyl, SO_2NH, -CO-NH- hoặc -NR^3; và X^4 là CR^4R^5, $CH_2CR^4R^5$ hoặc CH_2-(C_1-C_6)alkyl-CR^4R^5; khi ấy A^2 phải là (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^8R^9N-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được lựa chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl;

(C_1-C_6)alkyl được thế bởi một đến bốn nhóm thế được lựa chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

hoặc (C_1-C_6)alkyloxy được thế bởi một đến bốn nhóm thế được lựa chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy.

Vài khía cạnh nhất định của sáng chế bao gồm việc cho sử dụng hợp chất đề cập ở trên đối với bệnh nhân như một phần của liệu pháp kết hợp bao gồm liệu pháp thay thế enzym (ERT) và liệu pháp phân tử nhỏ (SMT) để giảm

lượng và/hoặc ức chế sự tích tụ chất nền ở bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh tích đọng tiêu thể.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có Công thức I, trong đó n là 1; t là 0; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có Công thức I, trong đó n là 1; t là 1; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 2; t là 0; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 2; t là 1; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 3; t là 0; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1; t là 2; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1; t là 0; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1; t là 1; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 2; t là 0; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 2; t là 1; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 3; t là 0; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1; t là 2; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1; t là 1; y là 2 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 2; t là 0; y là 2 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1 và X^1 là CR^1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 0 và X^1 là N.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là O và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là CH_2 và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là CH_2.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là S; X^2 là NH và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 0; E là O; X^2 là NH và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là CO-NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; p là 0; X^2 là NH-SO_2 và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi R^4 và R^5 là (C_1-C_6)alkyl hoặc được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi R^4 và R^5 là metyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 cùng với cacbon mà chúng được gắn để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro xyclopropyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là (C_2-C_6)alkynyl hoặc (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là thiophen, thiazol, isothiazol, furan, oxazol, isoxazol, pyrol, imidazol, pyrazol, triazol, pyridin, pymiridin, pyridazin, indol, benzotiazol, benzoisoxazol, benzopyrazol, benzoimidazol, benzofuran, benzooxazol hoặc benzoisoxazol.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, azetidinyl, oxiranyl, metylendioxyl, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, piperizin-2-onyl, piperizin-3-onyl, chromanyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, imidazolidinyl, 2-

imidazolidinyl, 1,4-dioxanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5- diazabixyclo[2.2.2]octanyl, octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 2-azaspiro[4.4]nonanyl, 7-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanyl, 7-azabixyclo[2.2.2]heptanyl, octahydro-1H-indolyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan, 2-azaspiro[3.3]heptan, 2,7-diazaspiro[4.4]nonan, azepan, 1,4-diazepan, 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan, 2-azabixyclo[2.2.1]heptan, 7-azabixyclo[2.2.2]octan, 3-azabixyclo[3.1.1]heptan hoặc 6-azabixyclo[3.1.1]heptan.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin hoặc 2,2-diflorobenzo[d][1,3]dioxol.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^6 là H.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, X^5 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, X^5 là CR^4R^5.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi R^4 và R^5 là metyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với nguyên tử cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro xyclopropyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với nguyên tử cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là pyridin.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, azetidinyl, oxiranyl, metylendioxyl, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazmyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, piperizin-2-onyl, piperizin-3-onyl, chromanyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, imidazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 1,4-dioxanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 2-azaspiro[4.4]nonanyl, 7-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanyl, 7-azabixyclo[2.2.2]heptanyl hoặc octahydro-1H-indolyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^1 là hydro hoặc metyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc

vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R4 và R5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_6$-$C_{12})$aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl hoặc vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6$-$C_{12})$aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6$-$C_{12})$aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl hoặc vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_6$-$C_{12})$aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6$-$C_{12})$aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_6$-$C_{12})$aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6$-$C_{12})$aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1;

E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc

metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0,1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng

spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E

là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng

spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl;

R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng

spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc

metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-

C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro

hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng

spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A_2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl;

R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng

spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc

metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-

C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1;

E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro

hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng

spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1;

E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là

(C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng

spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl;

R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A_1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng

spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl hoặc vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl hoặc vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E

là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro

hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vàođược lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; mỗi R^4 và R^5 độc lập với nhau là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng hoặc tiền chất của nó, được chọn từ nhóm gồm:

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl[2-(2,4'-diflorobiphenyl-4-yl)propan-2-yl]cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[4-(1,3-benzothiazol-6-yl)phenyl]propan-2-yl}cacbamat;

1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl{1-[5-(4-florophenyl)pyridin-2-yl]xyclopropyl}cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{1-[3-(4-florophenoxy)phenyl]xyclopropyl}cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{1-[4-(1,3-benzothiazol-5-yl)phenyl]xyclopropyl}cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl[1-(4'-floro-3'-metoxybiphenyl-4yl)xyclopropyl]cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl[3-(4'-florobiphenyl-4-yl)oxetan-3-yl]cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{1-[6-(4-florophenoxy)pyridin-2-yl]xyclopropyl}cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl[3-(4'-florobiphenyl-4-yl)pentan-3-yl]cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[2-(4-florophenyl)-2H-indazol-6-yl]propan-2-yl}cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[2-(1H-pyrol-1-yl)pyridin-4-yl]propan-2-yl}cacbamat;

1-(3-etyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[1-(4'-florobiphenyl-4-yl)xyclopropyl]ure;

N-(l-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N'-[1-(4'-florobiphenyl-4yl)xyclopropyl]etandiamit;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl(1-{4[(4,4-difloroxyclohexyl)oxy]phenyl}xyclopropyl)cacbamat;

1-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-[1-(5-phenylpyridin-2-yl)xyclopropyl]ure;

1-[1-(4'-florobiphenyl-4-yl)xyclopropyl]-1-metyl-3-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)ure;

1-[1-(4'-florobiphenyl-4-yl)xyclopropyl]-1-metyl-3-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)ure;

1-{2-[4'-(2-metoxyetoxy)biphenyl-4-yl]propan-2-yl}-3-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)ure;

2-(1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl)-N-[1-(5-phenylpyridin-2-yl)xyclopropyl]axetamit;

3-(4'-florobiphenyl-4-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl)butanamit;

N-[2-(biphenyl-4-yl)propan-2-yl]-N'-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)sulfuric diamit;

N-[2-(4'-florobiphenyl-4-yl)propan-2-yl]-N'-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)sulfuric diamit;

1-(3-butyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-{2-[1-(4-florophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propan-2-yl}ure;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl[4-(4-florophenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl]cacbamat;

1-(3-butyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[4-(4-florophenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl]ure;

N-[1-(4'-florobiphenyl-4-yl)xyclopropyl]-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit;

1-(2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-3-yl)ure;

1-(2-(4'-floro-[1,-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[4.2.2]decan-4-yl)ure;

1-(2-(4'-floro-[l,-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metyl-1-azabixyclo[4.2.2]decan-3-yl)ure; và

1-(2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(5-metyl-1-azabixyclo[4.2.2] decan-5-yl)ure.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất dược phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn trong đó GCS được ngụ ý ở đối tượng cần sự điều trị này bao gồm việc dùng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I cho đối tượng này.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn trong đó GCS được ngụ ý ở đối tượng cần sự điều trị này bao gồm việc dùng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I cho đối tượng này.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn như là ung thư.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn như là rối loạn trao đổi chất.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn như là bệnh thần kinh.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp trong đó bệnh thần kinh là bệnh Alzheimer.

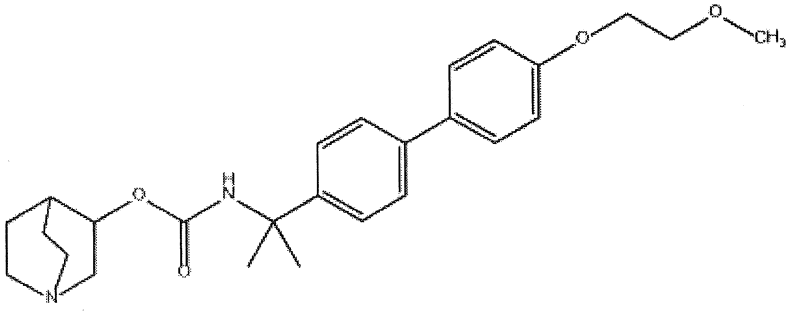
Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp trong đó bệnh thần kinh là bệnh Parkinson.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn như là bệnh u nang. Các bệnh u nang bao gồm, nhưng không giới hạn các bệnh u nang thận như là: bệnh u nang thận mắc phải (ARCD), bệnh u nang liên quan đến thẩm tách máu, bệnh thận đa nang di truyền trội (ADPKD), bệnh thận đa nang di truyền lặn (ARPKD), bệnh thận đa nang bẩm sinh (CMK), bệnh thận loạn sản đa nang, bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), bệnh thận xốp tuỷ (MSK), phức hợp bệnh thận u nang tủy (NMCD), phức hợp bệnh thận u nang tuỷ urê huyết, bệnh thận đa nang tuổi thanh thiếu niên, bệnh u nang tuỷ, ung thư tế bào thận (RCC), bệnh xơ cứng củ (TS), hội chứng von Hippel–Lindau (VHLS).

Mục đích của sáng chế còn đề xuất các phương pháp để điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa các bệnh u nang.

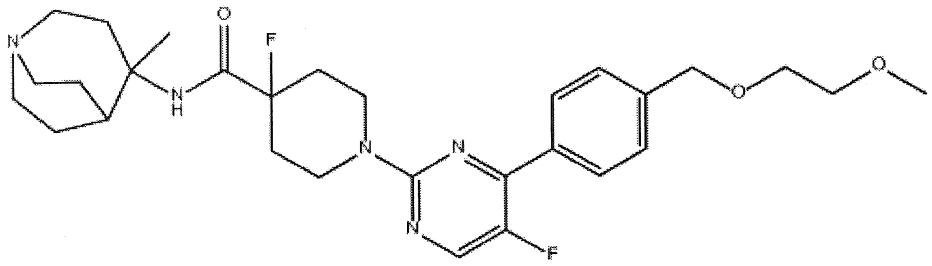
Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp gây ra hoạt tính xúc tác glucosylxeramit synthaza giảm sút trong tế bào, in vitro, bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, ((S)-Quinuclidin-3-yl(2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat), được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



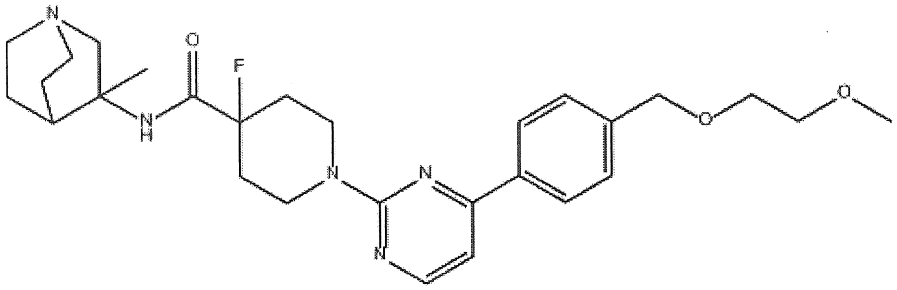
hoặc muối dược dụng hoặc tiền chất của nó.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, (4-Floro-1-(5-floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit), được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,

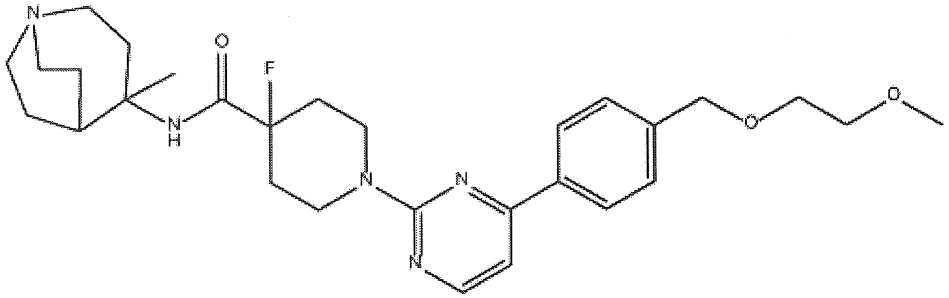


hoặc muối dược dụng hoặc tiền chất của nó.

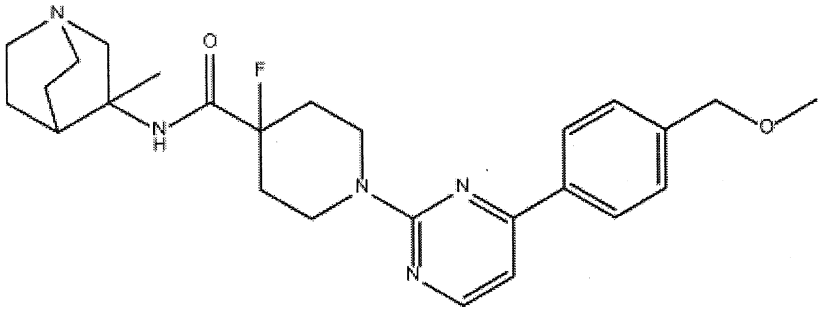
Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, (4-Floro-1-(4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



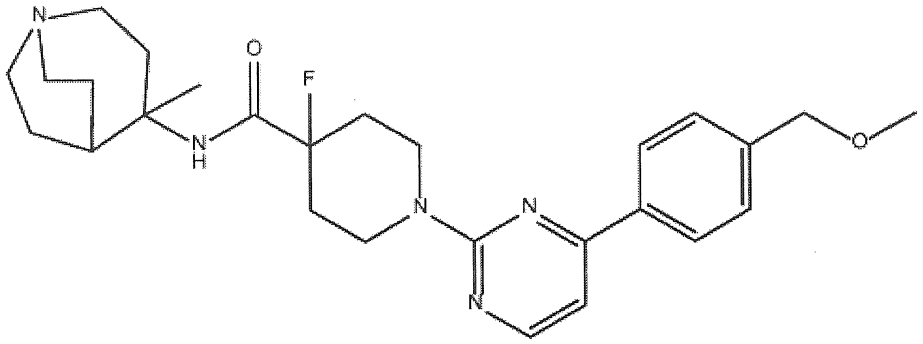
Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, (4-Floro-1-(4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



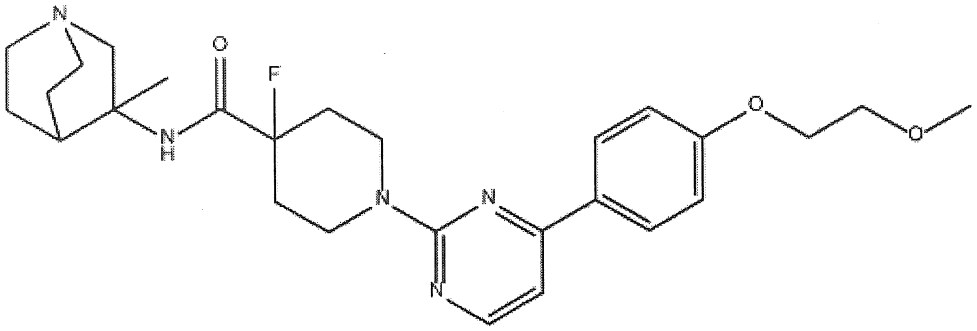
Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, (4-Floro-1-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



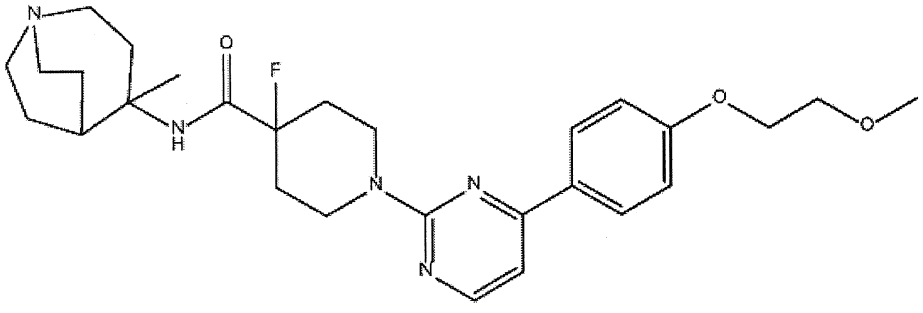
Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, (4-Floro-1-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



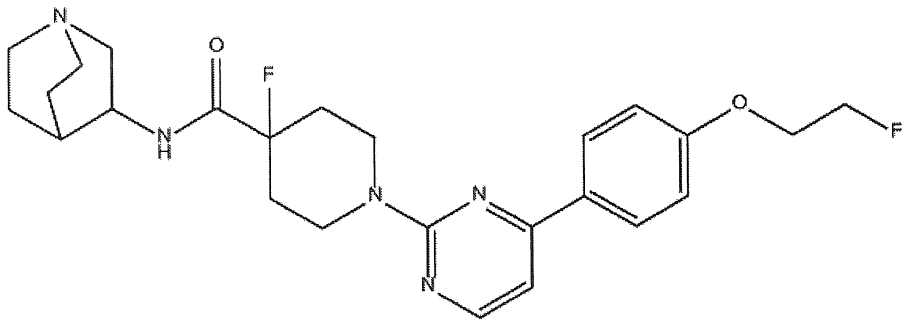
Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, (4-Floro-1-(4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



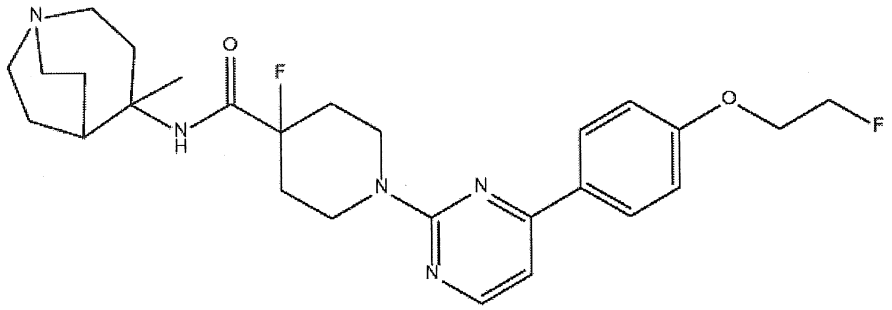
Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, (4-Floro-1-(4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan 4-yl)piperidin-4-cacboxamit) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



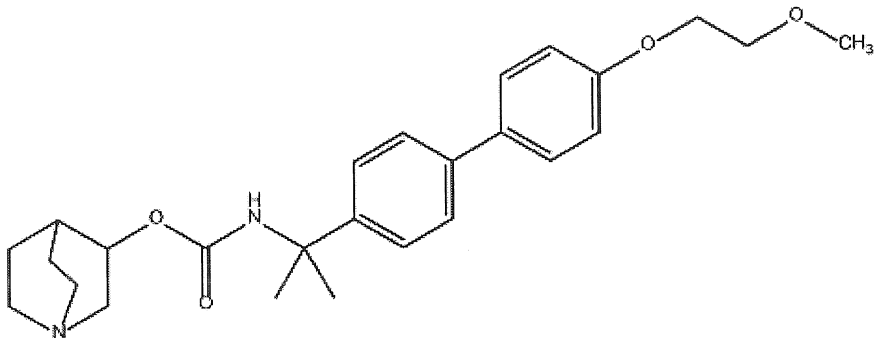
Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, (4-Floro-1-(4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, (4-Floro-1-(4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, phương pháp này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, và theo các phương án nhất định hợp chất này được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



hoặc muối dược dụng hoặc tiền chất của nó.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, bệnh tích đọng tiêu thể do bởi sự khiếm khuyết trong quá trình glycosphingolipit.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, bệnh tích đọng tiêu thể là Gaucher, Fabry, GMI-gangliosidosis, thiếu hụt hoạt chất GM2, Tay-Sachs hoặc Sandhoff.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, phương pháp này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I và cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả trong trị liệu của enzym tiêu thể.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, tiêu thể enzym là glucoxerebrosidaza, alpha-galactosidaza A, Hexosaminidaza A, Hexosaminidaza B hoặc GMI-gangliosit-P-galactosidaza.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, đối tượng có mức chất nền tiêu thể tăng cao trước khi điều trị và sau khi điều trị đối tượng có lượng chất nền tiêu thể hỗn hợp thấp hơn trong nước tiểu và huyết tương so với đối tượng được điều trị chỉ bằng hoặc enzym tiêu thể hoặc hợp chất.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, chất nền là globotriaosylxeramit hoặc lyso-globotriaosylxeramit, và các hỗn hợp của chúng.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp làm giảm hoạt tính glucosylxeramit synthaza (GCS) ở đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho bệnh nhân sử dụng một lượng hiệu quả của hợp

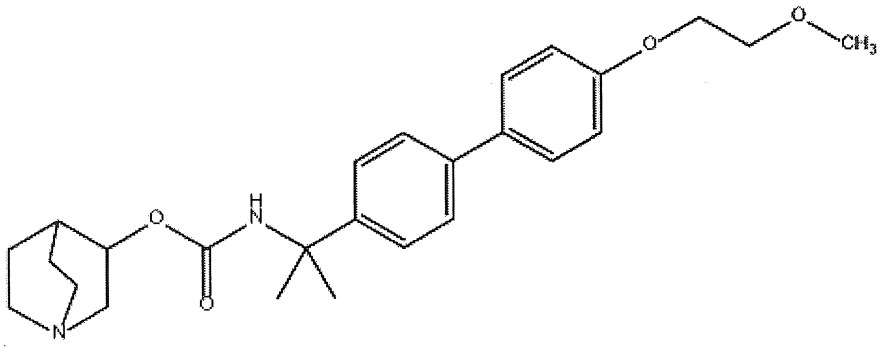
chất có công thức I, hoặc riêng hoặc là liệu pháp kết hợp với liệu pháp thay thế enzym.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp làm giảm sự tích tụ của vật liệu có nguồn gốc GCS ở đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho bệnh nhân sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, hoặc riêng hoặc là liệu pháp kết hợp với liệu pháp thay thế enzym.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp trị liệu kết hợp để điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể bao gồm luân phiên giữa việc sử dụng liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp trị liệu kết hợp để điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể bao gồm sử dụng đồng thời liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh u nang, phương pháp bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I, và theo các phương án nhất định hợp chất này được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



Theo các phương án nhất định của sáng chế, các bệnh u nang là bệnh u nang thận mắc phải (ARCD), bệnh u nang thận liên quan đến thẩm tách máu, bệnh thận đa nang di truyền trội (ADPKD), bệnh thận đa nang di truyền lặn (ARPKD), bệnh thận đa nang bẩm sinh (CMK), bệnh thận loạn sản đa nang,

bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), bệnh thận xốp tuỷ (MSK), phức hợp bệnh thận u nang nang tủy (NMCD), phức hợp bệnh thận u nang tủy urê huyết, bệnh thận đa nang tuổi vị thành niên, bệnh u nang tuỷ, ung thư tế bào thận (RCC), bệnh xơ cứng củ (TS), hội chứng von Hippel–Lindau (VHLS).

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^4 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi X^3 và X^4 độc lập là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là O và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là CH_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là S; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 0; E là O; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; p là 0; X^2 là NH-SO_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là O và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 0; E là O; X^1 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 0; X^2 là NH-SO_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^5 là liên kết trực tiếp, O, S, SO_2, CR^4R^5; (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyloxy, (C_1-C_6)alkenyl hoặc (C_1-C_6)alkenyloxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^5 là -O-(C_1-C_6)alkyl, -R^7-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl-R^7-, -R^7-(C_6-C_{12})aryl, (C_6-C_{12})aryl-R^7-, -R^7-(C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryl-R^7-, -R^7-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, và (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-R^7-, trong đó R^7 là liên kết trực tiếp, O, S, SO_2, CR^4R^5; (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyloxy, -O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkenyl hoặc (C_1-C_6)alkenyloxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là H, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C_1-C_6)alkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_1-C_6)alkylenyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)dialkylamino, (C_1-C_6)alkoxy, O(C_3-C_6 xycloalkyl), (C_3-C_6)xycloalkoxy, nitro, CN, OH, (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế tùy ý bởi

một đến ba halo; (C_3-C_6)xycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxycacbonyl, (C_1-C_6)alkylcacbonyl hoặc (C_1-C_6)haloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^8R^9N-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl;

(C_1-C_6)alkyl được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

hoặc (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^3 là O, -NH, -CH_2-, CO, -CH(C_1-C_6)alkyl, SO_2NH, -CO-NH- hoặc -NR3; X^4 là CR^4R^5, $CH_2CR^4R^5$ hoặc CH_2-(C_1-C_6)alkyl-CR^4R^5; và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl,

R^8R^9N-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc nhóm (C_2-

C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl;

(C_1-C_6)alkyl được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

hoặc (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^4 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi X^3 và X^4 độc lập là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là O và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là CH_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; E là S; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 0; E là O; X^1 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó m là 1; p là 0; X^2 là NH-SO_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là O và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 0; E là O; X^1 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 0; X^2 là $NH\text{-}SO_2$ và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^5 là liên kết trực tiếp, O, S, SO_2, CR^4R^5; $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkyloxy, $(C_1\text{-}C_6)$alkenyl hoặc $(C_1\text{-}C_6)$alkenyloxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^5 là -O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, -R^7-$(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl-R^7-, -R^7-$(C_6\text{-}C_{12})$aryl, $(C_6\text{-}C_{12})$aryl-R^7-, -R^7-$(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl-R^7-, -R^7-$(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl, và $(C_2\text{-}C_9)$heteroxycloalkyl-R^7-, trong đó R^7 là liên kết trực tiếp, O, S, SO_2, CR^4R^5; $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkyloxy, -O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkenyl hoặc (C_1C_6)alkenyloxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là H, $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{12})$aryl, $(C_2\text{-}C_9)$heteroaryl, $(C_2\text{-}$

C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C_1-C_6)alkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_1-C_6)alkylenyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)dialkylamino, (C_1-C_6)alkoxy, O(C_3-C_6 xycloalkyl), (C_3-C_6)xycloalkoxy, nitro, CN, OH, (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_3-C_6)xycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxycacbonyl, (C_1-C_6)alkylcacbonyl hoặc (C_1-C_6)haloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl trong đó A^2 được thay thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^8R^9N-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl;

(C_1-C_6)alkyl được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; và

(C_1-C_6)alkyloxy được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^3 là O, -NH, -CH_2-, CO, -CH(C_1-C_6)alkyl, SO_2NH, -CO-NH- hoặc -NR^3; X^4 là CR^4R^5, $CH_2CR^4R^5$ hoặc CH_2-(C_1-C_6)alkyl-CR^4R^5; và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc

benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl trong đó A^2 được thay thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^8R^9N-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl;

(C_1-C_6)alkyl được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

hoặc (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy.

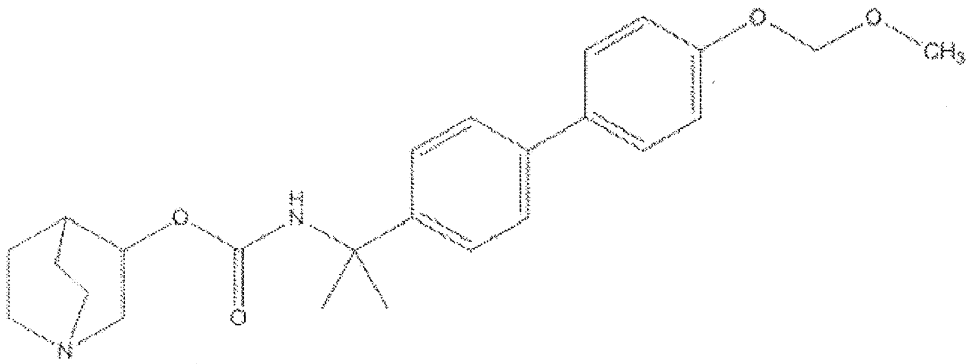
Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là phenyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^5 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^2 là phenyl được thay thế bởi (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6) alkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó n là 1; t là 0; y là 1; z là 1; X^1 là CR^1; m là 1; p là l; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro; A^1 là phenyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là phenyl được thay thế bởi (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức



hoặc muối dược dụng hoặc tiền chất của nó.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó A^1 là piperdin được thay thế tùy ý bởi halo.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X^5 là pyrimidin được thay thế tùy ý bởi halo.

Trong các liệu pháp kết hợp khác nhau của sáng chế, sẽ được hiểu rằng việc sử dụng trị liệu bằng phân tử nhỏ có thể xảy ra trước khi, đồng thời với, hoặc sau khi, sử dụng liệu pháp thay thế enzym. Tương tự như vậy, việc sử dụng liệu pháp thay thế enzym có thể xảy ra trước khi, đồng thời với, hoặc sau khi sử dụng trị liệu bằng phân tử nhỏ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình. 1 trình bày quá trình chuyển hoá đối với sự tổng hợp tiềm năng của Gb3 và lyso-Gb3. Các quá trình tổng hợp có trong tài liệu được thể hiện bằng các mũi tên màu đen và các quá trình (tiềm năng) không có trong tài liệu được thể hiện bằng các mũi tên màu xám.

Hình. 2 trình bày cấu trúc hóa học của (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat.

Hình. 3 trình bày các tác dụng của chất ức chế GCS, (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat, ở mẫu chuột bị bệnh thận đa nang, những con chuột JCK, ở một số mức độ liều.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối dược dụng" có nghĩa là hoặc là muối cộng axit dược dụng hoặc muối cộng bazơ dược dụng của hợp chất được bộc lộ ở đây mà có thể được sử dụng cho người bệnh mà không gây ra bất kỳ ảnh hưởng sinh học không mong muốn đáng kể nào hoặc bất kỳ tương tác có hại nào với bất kỳ thành phần nào khác có thể có trong dược phẩm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiền chất" có nghĩa là dẫn xuất dược lý của phân tử thuốc gốc ban đầu đòi hỏi chuyển hóa sinh học, hoặc là tự phát hoặc bằng enzym, trong cơ thể để giải phóng thuốc hoạt tính. Ví dụ, các tiền chất là các biến thể hoặc các dẫn xuất của các hợp chất có công thức I mà có các nhóm có thể tách ra được dưới các điều kiện trao đổi chất nhất định, các nhóm này khi được tách ra, trở thành các hợp chất có công thức I. Sau đó, các tiền chất như thế có hoạt tính dược in vivo, khi chúng bị phân ly trong dung môi dưới các điều kiện sinh lý học hoặc bị suy thoái bởi enzym. Các hợp chất tiền chất này có thể được gọi là đơn, đôi, ba, v.v, tùy thuộc vào số lượng các bước chuyển hóa sinh học cần thiết để giải phóng thuốc hoạt tính trong cơ thể, và số lượng các chức năng có ở dạng tiền chất. Các dạng tiền chất thường đem lại các lợi thế về tính hòa tan, tính tương thích mô, hoặc trì hoãn sự giải phóng trong cơ thể động vật có vú (Xem, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 và Silverman, Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif, 1992). Các tiền chất thông thường được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật bao gồm các dẫn xuất của axit được biết đến rộng rãi, như là, ví dụ, các este được điều chế bởi phản ứng của các axit gốc với rượu phù hợp, các amit được điều chế bởi phản ứng của hợp chất axit gốc với amin, các nhóm bazơ đã phản ứng để tạo thành dẫn xuất bazơ được axyl hoá, v.v. Tất nhiên, các dẫn xuất tiền chất khác có thể được kết hợp với các đặc tính khác được bộc lộ ở đây để tăng cường sinh khả dụng. Như vậy, các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá cao một số hợp chất được bộc lộ ở đây có các nhóm amin, amido, hydroxy hoặc cacboxylic tự do có thể được chuyển hóa thành các tiền

chất. Các tiền chất bao gồm các hợp chất có gốc axit amin, hoặc chuỗi polypeptit của hai hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba hoặc bốn) gốc axit amin mà được liên kết cộng hóa trị qua các liên kết peptit với các nhóm amin, hydroxy hoặc axit cacboxylic tự do của các hợp chất được bộc lộ ở đây. Các gốc axit amin bao gồm 20 axit amin có trong tự nhiên thường được đặt tên bằng ba ký hiệu chữ cái và cũng bao gồm 4-hydroxyprolin, hydro xylysin, demosin, isodemosin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, axit gamma-aminobutyric, citrullin, homocystein, homoserin, ornithin và methionin sunfon. Các tiền chất cũng bao gồm các hợp chất có nhóm chức cacbonat, cacbamat, amit hoặc alkyl este (moiety - nhóm chức) liên kết cộng hóa trị với nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế nêu trên được bộ lộ ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "(C_1-C_6)alkyl" có nghĩa là gốc tự do mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hoà bao gồm chủ yếu từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và số các nguyên tử hydro tương ứng. Các nhóm (C_1-C_6)alkyl điển hình bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, v.v. Tất nhiên, các nhóm (C_1-C_6)alkyl khác sẽ là rõ ràng đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật nhờ việc đem lại lợi ích được bộc lộ ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "(C_3-C_{10})xycloalkyl" có nghĩa là gốc tự do bão hòa không thơm tạo thành ít nhất một vòng bao gồm chủ yếu từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon và số các nguyên tử hydro tương ứng. Như vậy, các nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng lẻ của các nhóm xycloalkyl đa vòng như vậy có thể có các liên kết khác nhau, ví dụ, hợp nhất, cầu nối, xoắn, v.v ngoài sự thay thế liên kết cộng hóa trị. Các nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl điển hình bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, norbornanyl, bixyclo[3.2.1]octanol, octahydro-pentalenyl, spiro[4.5]decanyl, xyclopropyl được thay thế bằng xyclobutyl, xyclobutyl được thay thế bằng xyclopentyl, xyclohexyl được thay thế bằng xyclopropyl, v.v. Tất nhiên, các nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl khác sẽ là rõ ràng

đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật nhờ việc đem lại lợi ích được bộc lộ ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "(C_2-C_9)heteroxycloalkyl" có nghĩa là gốc tự do không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử (tức là, các nguyên tử vòng) để tạo thành ít nhất một vòng, trong đó có từ 2 đến 9 nguyên tử vòng là cacbon và (các) nguyên tử vòng còn lại (tức là, (các) nguyên tử dị vòng) được lựa chọn từ nhóm gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Như vậy, các nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng lẻ của các nhóm heteroxycloalkyl đa vòng như vậy có thể có các liên kết khác nhau, ví dụ, hợp nhất, cầu nối, xoắn, v.v ngoài sự thay thế liên kết cộng hóa trị. Các nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl điển hình bao gồm pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, azetidinyl, oxiranyl, metylendioxyl, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, piperizin-2-onyl, piperizin-3-onyl, chromanyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, imidazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 1,4-dioxanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 2-azaspiro[4.4]nonanyl, 7-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanyl, 7-azabixyclo[2.2.2]heptanyl, octahydro-1H-indolyl, v.v. Nói chung, nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl thường được gắn với cấu trúc chính qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ. Tất nhiên, các nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl khác sẽ là rõ ràng đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật nhờ việc đem lại lợi ích được bộc lộ ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "(C_2-C_9)heteroaryl" có nghĩa là gốc tự do thơm có từ 5 đến 10 nguyên tử (tức là, các nguyên tử vòng) để tạo thành ít nhất một vòng, trong đó có từ 2 đến 9 nguyên tử vòng là cacbon và (các) nguyên tử vòng còn lại (tức là, (các) nguyên tử dị vòng) được lựa chọn từ nhóm gồm nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Như vậy, các nhóm (C_2-C_9)heteroaryl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng. Các vòng riêng lẻ của các nhóm heteroaryl đa vòng như vậy có thể có các liên kết khác nhau, ví dụ, hợp nhất, v.v. ngoài sự thay thế liên kết cộng hóa trị. Các ẫunhóm (C_2-C_9)heteroaryl điển hình gồm có furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphtenyl, isothianaphtenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl và benzoxazinyl, v.v. Nói chung, nhóm (C_2-C_9)heteroaryl thường được gắn với cấu trúc chính qua nguyên tử cacbon, tuy nhiên, các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết được khi nào các nguyên tử khác nhất định, ví dụ như, các nguyên tử dị vòng, có thể được gắn với cấu trúc chính. Tất nhiên, các nhóm (C_2-C_9)heteroaryl khác sẽ là rõ ràng đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật nhờ việc đem lại lợi ích được bộc lộ ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "(C_6-C_{10})aryl" có nghĩa là phenyl hoặc naphtyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halo" có nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iot.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "amino" có nghĩa là gốc tự do có một nguyên tử nitơ và từ 1 đến 2 nguyên tử hydro. Như vậy, thuật ngữ amino thường được dùng để chỉ các amin bậc một và bậc hai. Về vấn đề đó, như được sử dụng ở đây và trong các yêu cầu bảo hộ đi kèm, amin bậc ba được biểu diễn bởi công thức chung RR'N-, trong đó R và R' là các gốc cacbon mà có thể là giống hoặc khác nhau. Tuy nhiên, thuật ngữ "amino" thường có thể được sử dụng ở đây để mô tả amin bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba, và các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ dễ dàng có thể xác định được ý nghĩa của thuật ngữ là gì theo ngữ cảnh ở đó thuật ngữ này được sử dụng trong bộc lộ ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liệu pháp kết hợp" có nghĩa là điều trị cho bệnh nhân với hai hoặc nhiều nền tảng trị liệu (ví dụ, liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ) xoay vòng, các phác đồ điều trị xen kẽ và/hoặc đồng thời. Các ví dụ về các phác đồ điều trị có thể bao gồm, nhưng không giới hạn: (1) liệu pháp thay thế enzym, sau đó là liệu pháp phân tử nhỏ; (2) liệu pháp phân tử nhỏ, sau đó là liệu pháp thay thế enzym; (3) liệu pháp thay thế enzym đồng thời với liệu pháp phân tử nhỏ, và (4) và bất kỳ sự kết hợp nào của các loại kể trên. Liệu pháp kết hợp có thể tạo ra sự trùng lặp tạm thời của các nền tảng trị liệu, khi cần thiết, tùy thuộc vào diễn biến lâm sàng của bệnh tích đọng cụ thể ở đối tượng cụ thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liệu pháp thay thế enzym", hoặc "ERT" có nghĩa là dùng enzym tự nhiên hoặc tái tổ hợp được sản xuất ngoại sinh cho bệnh nhân đang có nhu cầu. Trong trường hợp của bệnh tích đọng tiêu thể, ví dụ, bệnh nhân tích lũy mức chất nền có hại (tức là, vật chất được tích đọng) trong các tiêu thể do sự thiếu hụt hoặc khiếm khuyết ở enzym chịu trách nhiệm cho quá trình chuyển hóa chất nền, hoặc do sự thiếu hụt chất hoạt hoá enzym cần thiết để chức năng enzym hoạt động đúng. Liệu pháp thay thế enzym được đề xuất cho bệnh nhân để làm giảm mức (tức là, làm giảm sự chất đống) chất nền được tích lũy trong các mô bị ảnh hưởng. Bảng 1 đề xuất

danh mục các bệnh tích đọng tiêu thể và xác định sự thiếu hụt enzym tương ứng và chất nền được tích lũy cho từng bệnh. Các liệu pháp thay thế enzym để điều trị các bệnh tích đọng tiêu thể được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo liệu pháp kết hợp của sáng chế, các enzym tiêu thể được xác định trong Bảng 1 có thể được sử dụng cho liệu pháp thay thế enzym để làm giảm mức chất nền tương ứng ở bệnh nhân được chẩn đoán mặc bệnh tích đọng tiêu thể tương ứng.

Như được sử dụng ở đây, "lượng hiệu quả" của enzym hoặc phân tử nhỏ, khi được cung cấp cho đối tượng trong liệu pháp kết hợp của sáng chế, là một lượng đủ để cải thiện diễn biến lâm sàng của bệnh tích đọng tiêu thể, mà sự cải thiện lâm sàng được đo bằng thông số bất kỳ trong nhiều thông số được xác định đã được biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các từ viết tắt

ACN nói đến axetonitril.

DMF nói đến N,N-dimetylfocmamit.

DMSO nói đến dimetylsunfoxit.

EtOAc nói đến etyl axetat.

EtOH nói đến etanol.

Hunig's Bazơ nói đến diisopropyletyl amin ("DIPEA").

MeOH nói đến metanol.

NaOH nói đến natri hydroxit.

THF nói đến tetrahydrofuran.

TFA nói đến axit trifloroaxetic.

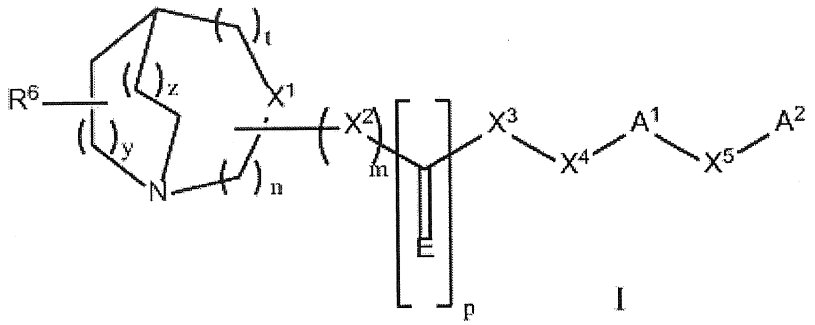
Các tính năng và lợi thế bổ sung của các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này sẽ được thể hiện rõ ràng từ mô tả chi tiết các phương án nhất định sau đây.

Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế sẽ được mô tả có liên quan đến các sự điều chế và cácsơ đồ, cần phải hiểu rằng các phương án như vậy là

chỉ bằng cách ví dụ và chỉ đơn thuần là minh họa nhưng một số lượng nhỏ của nhiều phương án cụ thể có thể mà có thể đại diện cho các ứng dụng của các nguyên tắc của sáng chế. Các sự thay đổi và biến đổi khác nhau sẽ được rõ ràng đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật đem lại lợi ích của sáng chế và được coi là trong tinh thần và phạm vi của sáng chế như được xác định thêm trong các yêu cầu bảo hộ thêm vào.

Trừ khi được định nghĩa khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa tương tự như thường được hiểu bởi người có kỹ năng bình thường trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về. Mặc dù các hợp chất hoặc các phương pháp khác có thể được sử dụng trong thực tiễn hoặc thử nghiệm, các phương pháp được ưu tiên nhất định bây giờ được mô tả trong ngữ cảnh của các điều chế và các sơ đồ sau đây.

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



I

hoặc muối dược dụng hoặc tiền chất của nó, trong đó:

n là 1, 2 hoặc 3;

m là 0 hoặc 1;

p là 0 hoặc 1; t là 0, 1 hoặc 2;

y là 1 hoặc 2;

z là 0, 1 hoặc 2;

E là S, O, NH, NOH, NNO_2, NCN, NR, NOR hoặc NSO_2R;

X^1 là CR^1 khi m là 1 hoặc N khi m là 0;

X^2 là O, -NH, $-CH_2-$, SO_2, NH-SO_2; -CH(C_1-C_6)alkyl hoặc $-NR^2$;

X^3 là liên kết trực tiếp, O, -NH, $-CH_2-$, CO, -CH(C_1-C_6)alkyl, SO_2NH, -CO-NH- hoặc $-NR^3$;

X^4 là liên kết trực tiếp, CR^4R^5, $CH_2CR^4R^5$ hoặc CH_2-(C_1-C_6)alkyl-CR^4R^5;

X5 là liên kết trực tiếp, O, S, SO_2, CR^4R^5; (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyloxy, -O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkenyloxy, $-R^7$-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl-R^7-, $-R^7$-(C_6-C_{12})aryl, (C_6-C_{12})aryl-R^7-, $-R^7$-(C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryl-R^7-, $-R^7$-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, và (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-R^7-, trong đó R^7 là liên kết trực tiếp, O, S, SO_2, CR^4R^5; (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyloxy, -O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkenyloxy; và hơn nữa trong đó khi X^5 được xác định là $-R^7$-(C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_3-C_{10})xycloalkyl-R^7-, $-R^7$-(C_6-C_{12})aryl, (C_6-C_{12})aryl-R^7-, $-R^7$-(C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroaryl-R^7-, $-R^7$-(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, và (C_2-C_9)heteroxycloalkyl-R^7-, trong đó các nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylenyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)dialkylamino, (C_1-C_6)alkoxy, O(C_3-C_6 xycloalkyl), (C_3-C_6)xycloalkoxy, nitro, CN, OH, (C_1-C_6)alkyloxy, (C_3-C_6)xycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxycacbonyl, (C_1-C_6)alkylcacbonyl, (C_1-C_6)haloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^8R^9N-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồmhydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl; (C_1-C_6)alkyl được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-

C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; và (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

R là (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

R^1 là H, CN, (C_1-C_6)alkylcacbonyl, hoặc (C_1-C_6)alkyl;

mỗi R^2 và R^3 độc lập là -H, (C_1-C_6)alkyl được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_6)alkyl(C_6-C_{12})aryl, halo(C_6-C_{12})aryl, và halo(C_2-C_9)heteroaryl, hoặc tùy ý khi X^2 là -NR^2 và X^3 là -NR^3, R^2 và R^3 có thể được lấy cùng với các nguyên tử nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng dị vòng không thơm được thay thế tùy ý với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_1-C_6)alkyl(C_6-C_{12})aryl, halo(C_6-C_{12})aryl, và halo(C_2-C_9)heteroaryl;

R^4 và R^5 được lựa chọn độc lập từ H, (C_1-C_6)alkyl, hoặc được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy;

R^6 là -H, halogen, -CN, (C_6-C_{12})aryl, (C_6-C_{12})aryloxy, (C_1-C_6)alkyloxy; (C_1-C_6)alkyl được thay thế tùy ý bởi một đến bốn halo hoặc (C_1-C_6)alkyl;

A^1 là (C_2-C_6)alkynyl; (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C_1-C_6)alkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_1-C_6)alkenyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)dialkylamino, (C_1-C_6)alkoxy, nitro, CN, -OH, (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_1-C_6)alkoxycacbonyl, và (C_1-C_6)alkylcacbonyl;

A^2 là H, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C_1-C_6)alkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_1-C_6)alkylenyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)dialkylamino, (C_1-C_6)alkoxy, O(C_3-C_6 xycloalkyl), (C_3-C_6)xycloalkoxy, nitro, CN, OH, (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_3-C_6)xycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxycacbonyl, (C_1-C_6)alkylcacbonyl, (C_1-C_6)haloalkyl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^8R^9N-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl; (C_1-C_6)alkyl được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

với điều kiện là tổng của n + t + y + z không lớn hơn 6;

với điều kiện là khi p là 0; X^2 là NH-SO_2 và X^3 là NH;

với điều kiện là khi n là 1; t là 0; y là 1; z là 1; X^2 là NH; E là O; X^3 là NH; A^2 là H và X^5 là liên kết trực tiếp; A^1 không phải là phenyl, halophenyl hoặc isopropenyl phenyl không được thay thế;

với điều kiện là khi n là 1; t là 0; y là 1; z là 1; X^2 là O; E là O; X^3 là NH; A^1 là (C_6-C_{12})aryl và X^5 là liên kết trực tiếp; A^2 là H và R^4 là H khi ấy R^5 không phải là xyclohexyl;

với điều kiện là khi n là 1; t là 0; y là 1; z là 1; X^2 là NH; E là O; X^3 là CH_2; R^4 và R^5 đều là hydro; A^2 là H và X^5 là liên kết trực tiếp; khi ấy A^1 không phải là phenyl không được thay thế; và

với điều kiện là when X^3 là O, -NH, -CH_2-, CO, -CH(C_1-C_6)alkyl, SO_2NH, -CO-NH- hoặc -NR^3; và X^4 là CR^4R^5, $CH_2CR^4R^5$ hoặc CH_2-(C_1-C_6)alkyl-CR^4R^5; khi ấy A^2 phải là (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^8RN-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl; (C_1-C_6)alkyl được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1; t là 1; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 2; t là 0; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 2; t là 1; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 3; t là 0; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1; t là 2; y là 1 và z là 1.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1; t là 0; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1; t là 1; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 2; t là 0; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 2; t là 1; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 3; t là 0; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1; t là 2; y là 1 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1; t là 1; y là 2 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 2; t là 0; y là 2 và z là 0.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 0 và X^1 là N.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là CH_2 và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là CH_2.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; E là S; X^2 là NH và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 0; E là O; X^1 là NH và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là CO-NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; p là 0; X^2 là NH-SO_2 và X^3 là NH.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó mỗi R^4 và R^5 là (C_1-C_6)alkyl hoặc được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó mỗi R^4 và R^5 là (C_1-C_6)alkyl hoặc được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy, và hơn nữa trong đó X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó mỗi R^4 và R^5 là (C_1-C_6)alkyl hoặc được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy, và hơn nữa trong đó X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl, và hơn nữa trong đó X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro xyclopropyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó mỗi R^4 và R^5 là (C_1-C_6)alkyl hoặc được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy, và hơn nữa trong đó X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl, và hơn nữa trong đó A^1 là thiophen, thiazol, isothiazol, furan, oxazol, isoxazol, pyrol, imidazol, pyrazol, triazol, pyridin, pymiridin, pyridazin, indol, benzotiazol, benzoisoxazol, benzopyrazol, benzoimidazol, benzofuran, benzooxazol hoặc benzoisoxazol.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, và hơn nữa trong đó A^1 là pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, azetidinyl, oxiranyl, metylendioxyl, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3- oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazmyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-l-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, piperizin-2-onyl, piperizin-3-onyl, chromanyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, imidazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 1,4-dioxanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 2-

azaspiro[4.4]nonanyl, 7-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanyl, 7-azabixyclo[2.2.2]heptanyl, octahydro-1H-indolyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan, 2-azaspiro[3.3]heptan, 2,7-diazaspiro[4.4]nonan, azepan, 1,4-diazepan, 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan, 2-azabixyclo[2.2.1]heptan, 7-azabixyclo[2.2.2]octan, 3-azabixyclo[3.1.1]heptan hoặc 6-azabixyclo[3.1.1]heptan.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^1 là benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^1 là benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl, và hơn nữa trong đó A^1 là 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin hoặc 2,2-diflorobenzo[d][1,3]dioxol.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, X^5 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^5 là CR^4R^5.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^5 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 là metyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^5 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^5 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl, trong đó X^5 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro xyclopropyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^5 là CR^4R^5, trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl, hơn nữa là pyridin.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, hơn nữa trong đó A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hơn nữa trong đó A^2 là pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, azetidinyl, oxiranyl, metylendioxyl, chromenyl, barbituryl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, piperizin-2-onyl, piperizin-3-onyl, chromanyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, imidazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 1,4-dioxanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptanyl, 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 2-azaspiro[4.4]nonanyl, 7-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanyl, 7-azabixyclo[2.2.2]heptanyl hoặc octahydro-1H-indolyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^2 là benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^2 là benzo(C_2 -C_9)heteroxycloalkyl hơn nữa trong đó A^2 là 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin hoặc 2,2-diflorobenzo[d][1,3]dioxol.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó R^1 là hydro hoặc metyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vàođể tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vàođể tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và

R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vàođể tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X 1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng

với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl;

A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là

metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy

cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X_5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0;

E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_6$-$C_{12})$aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6$-$C_{12})$aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl hoặc vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_6$-$C_{12})$aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_6$-$C_{12})$aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl hoặc vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6$-$C_{12})$aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_2$-$C_9)$heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6$-$C_{12})$aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro $(C_3$-

C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là

1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là

1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2;

X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_6$-$C_{12})$aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl hoặc vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6$-$C_{12})$aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_6$-$C_{12})$aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkyl hoặc vòng spiro $(C_3$-$C_{10})$xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là $(C_6$-$C_{12})$aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là $(C_2$-$C_9)$heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là

metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng

với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro

hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là

metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; m là 1; X^1 là CR^1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng

với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl;

A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập

là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy

cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; m là 1; X^1 là CR^1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroxycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl;

A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc

lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C^2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X_5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong mỗi đó R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng

với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl;

A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập

là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl;

A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_6-C_{12})aryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và

R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 1; E là O; X^2 là O; X^3 là NH; R^1 là H; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng

với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CH_2; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl;

A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là SO_2; X^2 là NH; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là

hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là N; m là 0; E là O; X^3 là NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_2-C_9)heteroheteroaryl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó R^4 và R^5 được lấy

cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkyl hoặc vòng spiro (C_3-C_{10})xycloalkoxy; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất Hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH; X^3 là CO-NH; X^4 là CR^4R^5 trong đó mỗi R^4 và R^5 độc lập là metyl; R^6 là hydro hoặc metyl; A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl; X^5 là liên kết trực tiếp, O hoặc CR^4R^5 và A^2 là (C_2-C_9)heteroaryl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^1 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, hoặc muối dược dụng hoặc tiền chất của nó, được chọn từ nhóm gồm:

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl[2-(2,4'-diflorobiphenyl-4-yl)propan-2-yl]cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[4-(11,3-benzothiazol-6-yl)phenyl]propan-2-yl}cacbamat;

1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl{1-[5-(4-florophenyl)pyridin-2-yl]xyclopropyl}cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{1-[3-(4-florophenoxy)phenyl]xyclopropyl}cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{1-[4-(1,3-benzothiazol-5-yl)phenyl]xyclopropyl}cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl[1-(4'-floro-3'-metoxybiphenyl-4yl)xyclopropyl]cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl[3-(4'-florobiphenyl-4-yl)oxetan-3-yl]cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{1-[6-(4-florophenoxy)pyridin-2-yl]xyclopropyl}cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl[3-(4'-florobiphenyl-4-yl)pentan-3-yl]cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[2-(4-florophenyl)-2H-indazol-6-yl]propan-2yl}cacbamat;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl{2-[2-(1H-pyrol-1-yl)pyridin-4-yl]propan-2-yl}cacbamat;

1-(3-etyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[1-(4'-florobiphenyl-4-yl)xyclopropyl]ure;

N-(1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-N'-[1-(4'-florobiphenyl-4yl)xyclopropyl]etandiamit;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl(1-{4[(4,4difloroxyclohexyl)oxy]phenyl}xyclopropyl)cacbamat;

1-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl)-3-[1-(5-phenylpyridin-2-yl)xyclopropyl]ure;

1-[1-(4'-fluorobiphenyl-4-yl)xyclopropyl]-1-metyl-3-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)ure;

1-[1-(4'-florobiphenyl-4-yl)xyclopropyl]-1-metyl-3-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)ure;

1-{2-[4'-(2-metoxyetoxy)biphenyl-4-yl]propan-2-yl}-3-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)ure;

2-(1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl)-N-[1-(5-phenylpyridin-2-yl)xyclopropyl]axetamit;

3-(4'-florobiphenyl-4-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]non-4-yl)butanamit;

N-[2-(biphenyl-4-yl)propan-2-yl]-N'-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)sulfuric diamit;

N-[2-(4'-florobiphenyl-4-yl)propan-2-yl]-N'-(3-metyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)sulfuric diamit;

1-(3-butyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-{2-[1-(4-florophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propan-2-yl}ure;

1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl[4-(4-florophenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl]cacbamat;

1-(3-butyl-1-azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-[4-(4-florophenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl]ure;

N-[1-(4'-florobiphenyl-4-yl)xyclopropyl]-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit;

1-(2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-3-yl)ure;

1-(2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[4.2.2]decan-4-yl)ure;

1-(2-(4'-floro-[1,-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metyl-1-azabixyclo[4.2.2]decan-3-yl)ure; và

1-(2-(4'-floro-[1,-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(5-metyl-1-azabixyclo[4.2.2]decan-5-yl)ure.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất dược phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn mà trong đó GCS có liên quan ở đối tượng cần việc điều trị này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn mà trong đó GCS có liên quan ở đối tượng cần việc điều trị này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn mà trong đó GCS có liên quan ở đối tượng cần việc điều trị này bao gồm cho

đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I trong đó bệnh hoặc rối loạn là ung thư.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn mà trong đó GCS có liên quan ở đối tượng cần việc điều trị này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, trong đó bệnh hoặc rối loạn là rối loạn trao đổi chất.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn mà trong đó GCS có liên quan ở đối tượng cần việc điều trị này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, trong đó bệnh hoặc rối loạn là bệnh thần kinh.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn mà trong đó GCS có liên quan ở đối tượng cần việc điều trị này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, trong đó bệnh hoặc rối loạn là bệnh thần kinh, trong đó bệnh thần kinh là bệnh Alzheimers.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian bởi glucosylxeramit synthaza (GCS) hoặc bệnh hoặc rối loạn mà trong đó GCS có liên quan ở đối tượng cần việc điều trị này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, trong đó bệnh hoặc rối loạn là bệnh thần kinh, trong đó bệnh thần kinh là bệnh Parkinsons.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp gây ra hoạt tính xúc tác glucosylxeramit synthaza giảm sút trong tế bào, in vitro, bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, trong đó bệnh tích đọng tiêu thể do bởi sự khiếm khuyết trong quá trình glycosphingolipit.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, trong đó bệnh tích đọng tiêu thể do bởi sự khiếm khuyết trong quá trình glycosphingolipit, trong đó bệnh tích đọng tiêu thể được lựa chọn từ nhóm gồm Gaucher, Fabry, GM1-gangliosidosis, thiếu hụt hoạt chất GM2, Tay-Sachs và Sandhoff.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, trong đó bệnh tích đọng tiêu thể do bởi sự khiếm khuyết trong quá trình glycosphingolipit, trong đó bệnh tích đọng tiêu thể được chọn từ nhóm gồm Gaucher, Fabry, GM1-gangliosidosis, thiếu hụt hoạt chất GM2, Tay-Sachs và Sandhoff, trong đó bệnh tích đọng tiêu thể là Fabry.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, hơn nữa bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hiệu quả trị liệu của enzym tiêu thể.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, hơn nữa bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả trị liệu của enzym tiêu thể, trong đó enzym tiêu thể được lựa chọn từ nhóm gồm glucocerebrosidaza, alpha-galactosidaza

A, Hexosaminidaza A, Hexosaminidaza B và GM1-gangliosit-β-galactosidaza.

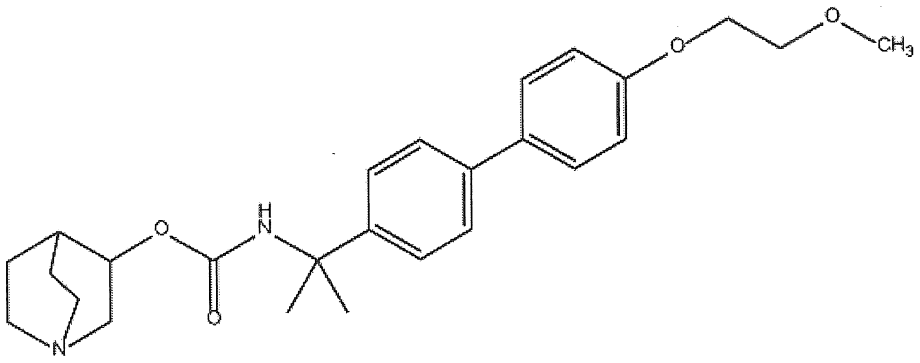
Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, hơn nữa bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả trị liệu của enzym tiêu thể, trong đó enzym tiêu thể là alpha-galactosidaza A.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, hơn nữa bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả trị liệu của enzym tiêu thể, trong đó trước khi điều trị đối tượng có mức chất nền tiêu thể cao.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, hơn nữa bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả trị liệu của enzym tiêu thể, trong đó trước khi điều trị đối tượng có mức chất nền tiêu thể cao, trong đó đối tượng trải qua điều trị có lượng hỗn hợp của chất nền tiêu thể trong nước tiểu và huyết tương thấp hơn so với đối tượng được điều trị với hoặc enzym tiêu thể hoặc riêng hợp chất.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, hơn nữa bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả trị liệu của enzym tiêu thể, trong đó trước khi điều trị đối tượng có mức chất nền tiêu thể cao, trong đó đối tượng trải qua điều trị có lượng hỗn hợp của chất nền tiêu thể trong nước tiểu và huyết tương thấp hơn so với đối tượng được điều trị với hoặc enzym tiêu thể hoặc riêng hợp chất, trong đó chất nền được lựa chọn từ nhóm gồm globotriaosylxeramit và lyso-globotriaosylxeramit, và các hỗn hợp của chúng.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



hoặc muối dược dụng hoặc tiền chất của nó.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp làm giảm hoạt tính glucosylxeramit synthaza (GCS) ở đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm điều trị cho bệnh nhân một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, hoặc là riêng hoặc là liệu pháp kết hợp với liệu pháp thay thế enzym.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất phương pháp là giảm sự tích tụ của vật chất có nguồn gốc GCS ở đối tượng được chẩn đoán có bệnh tích đọng tiêu thể, bao gồm điều trị cho bệnh nhân một lượng hiệu quả của hợp chất theo Công thức I, hoặc là riêng hoặc là liệu pháp kết hợp với liệu pháp thay thế enzym.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^4 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó mỗi X^3 và X^4 độc lập là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là O và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; E là O; X^2 là CH_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; E là S; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 0; E là O; X^1 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó m là 1; p là 0; X^2 là NH-SO_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là O và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là O; X^2 là CH_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; E là S; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 0; E là O; X^2 là NH và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó n là 1, 2 hoặc 3; t là 0, 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; z là 0, 1 hoặc 2; X^1 là CR^1; m là 1; p là 0; X^2 là NH-SO_2 và X^3 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^5 là liên kết trực tiếp, O, S, SO_2, CR^4R^5; (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyloxy, (C_1-C_6)alkenyl hoặc (C_1-C_6)alkenyloxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^2 là H, (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, (C_1-C_6)alkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_1-C_6)alkylenyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)dialkylamino, (C_1-C_6)alkoxy, O(C_3-C_6 xycloalkyl), (C_3-C_6)xycloalkoxy, nitro, CN, OH, (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế tùy ý bởi một đến ba halo; (C_3-C_6)xycloalkyl, (C_1- C_6)alkoxycacbonyl, (C_1-C_6)alkylcacbonyl hoặc (C_1-C_6)haloalkyl.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^3 là O, -NH, -CH_2-, CO, -CH(C_1-C_6)alkyl, SO_2NH, -CO-NH- hoặc -NR^3; X^4 là CR^4R^5, $CH_2CR^4R^5$ hoặc CH_2-(C_1-C_6)alkyl-CR^4R^5; và A^2 là (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_6-C_{12})aryl, (C_2-C_9)heteroaryl, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc benzo(C_2-C_9)heteroxycloalkyl trong đó A^2 được thay thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, R^8R^9N-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành (C_2-C_9)heteroxycloalkyl hoặc nhóm (C_2-C_9)heteroxycloalkyl được thay thế tùy ý bởi một đến ba nhóm halo, (C_1-C_6)alkylsunfonyl được thay thế tùy ý bởi một hoặc hai nhóm được chọn từ (C_1-C_6)alkoxy và (C_3-C_{10})xycloalkyl;

(C_1-C_6)alkyl được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-

C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy;

hoặc (C_1-C_6)alkyloxy được thay thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, xyano, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_9)heteroxycloalkyl, (C_2-C_9)heteroaryl được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy; hoặc (C_3-C_{10})xycloalkoxy được thay thế tùy ý bởi (C_1-C_6)alkoxy.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^1 là phenyl.

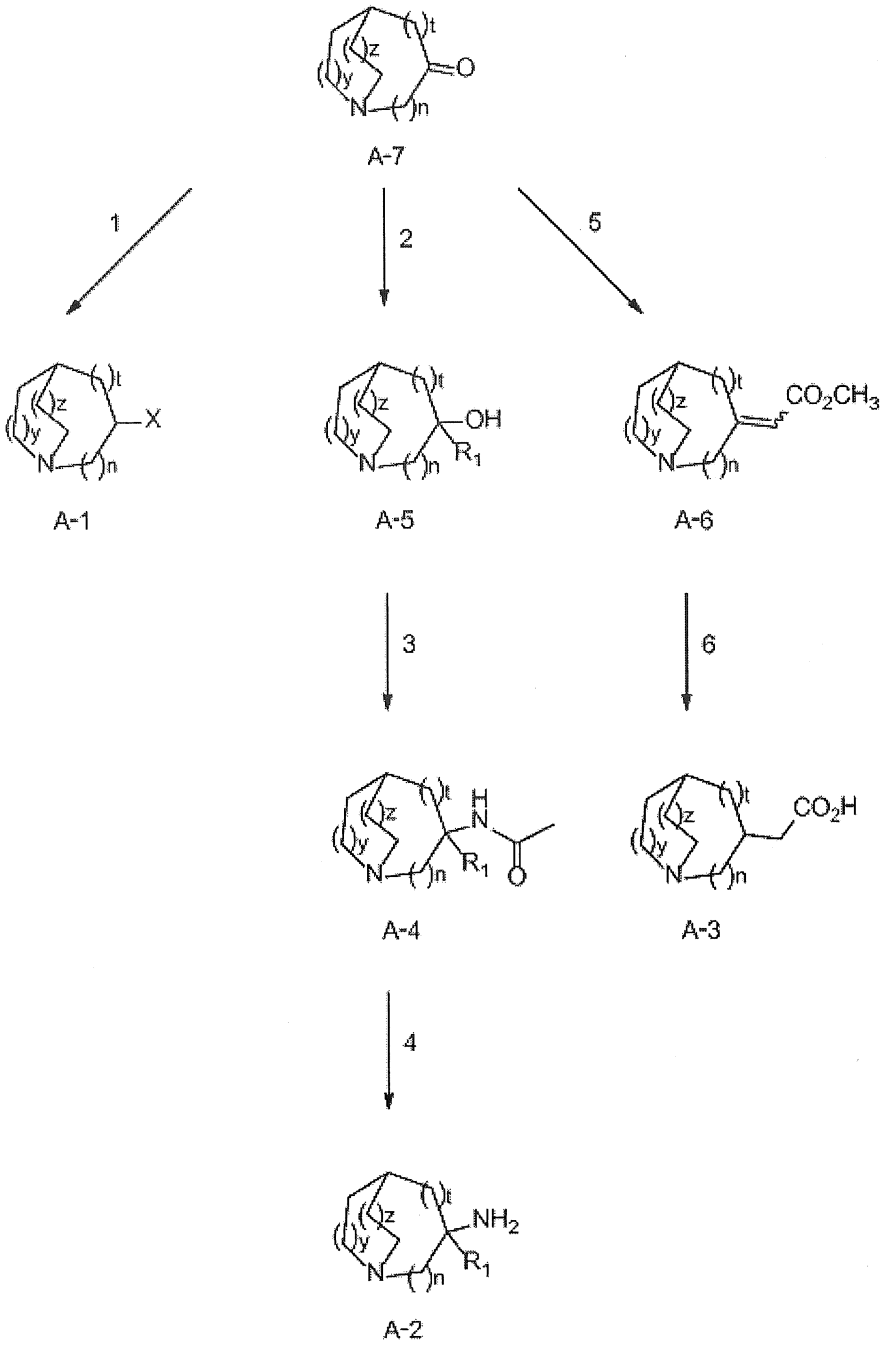
Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^5 là liên kết trực tiếp.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^2 là phenyl được thay thế bởi (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy.

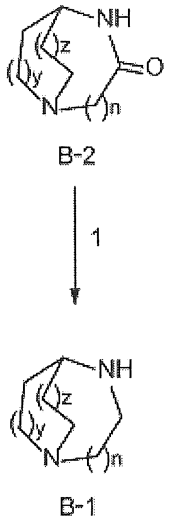
Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó A^1 là piperdin được thay thế tùy ý bởi halo.

Mục đích của sáng chế còn đề xuất hợp chất theo Công thức I, trong đó X^5 là pyrimidin được thay thế tùy ý bởi halo.

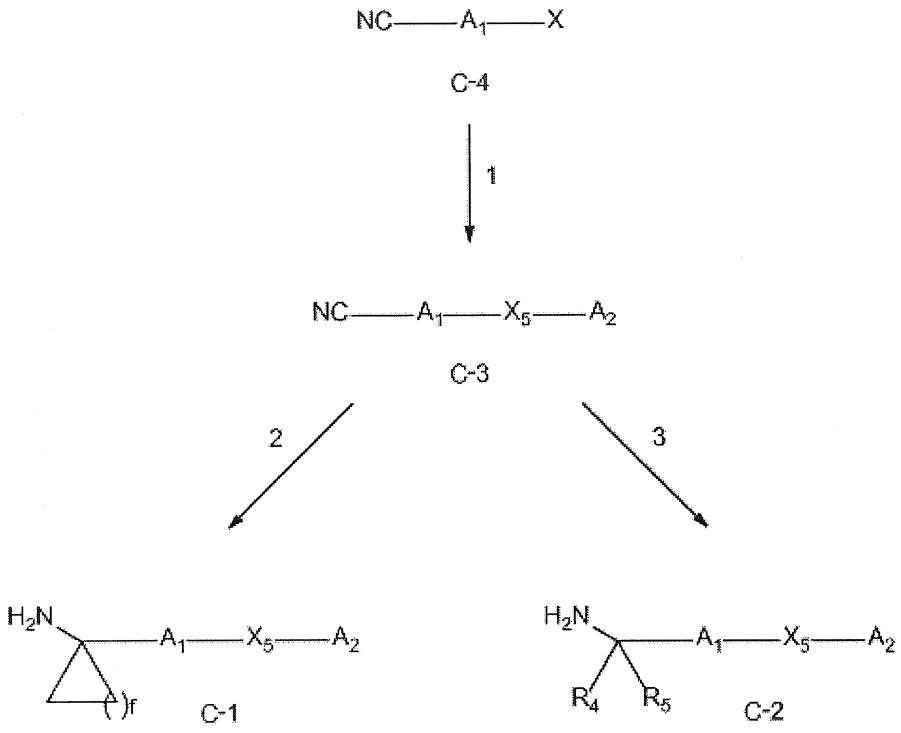
Điều chế A



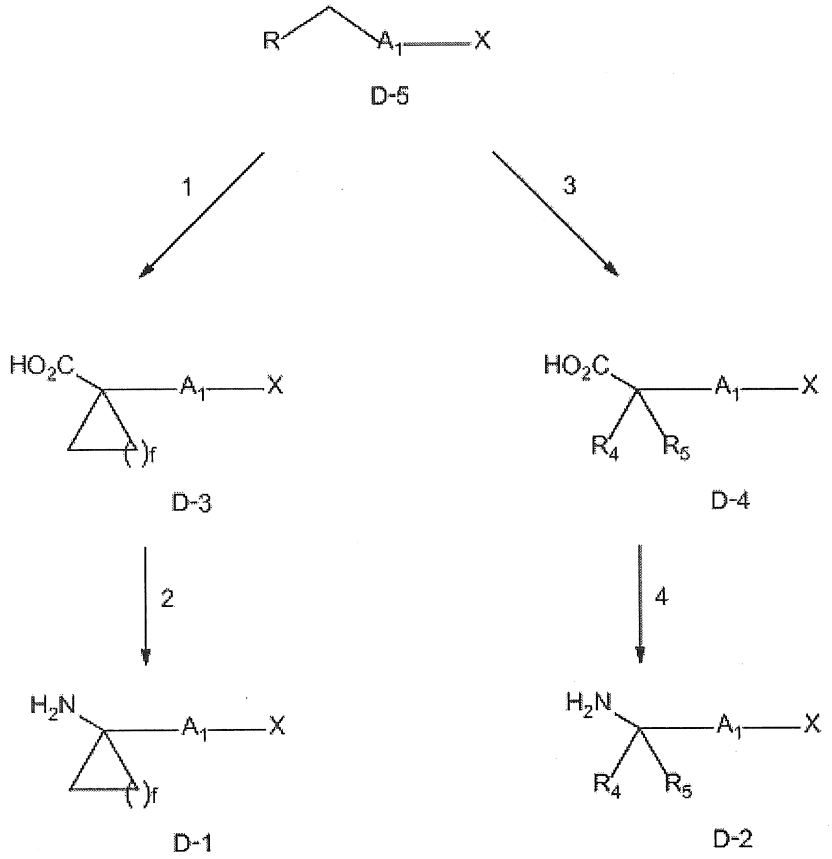
Điều chế B



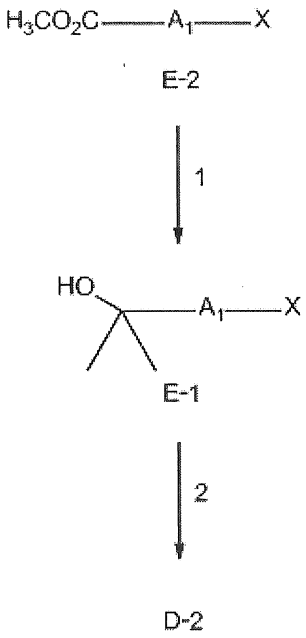
Điều chế C



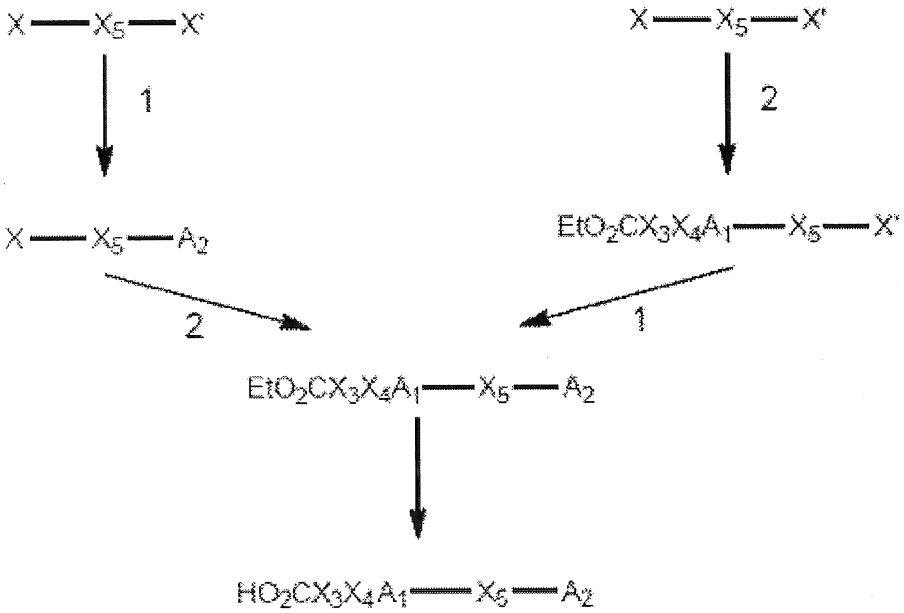
Điều chế D



Điều chế E

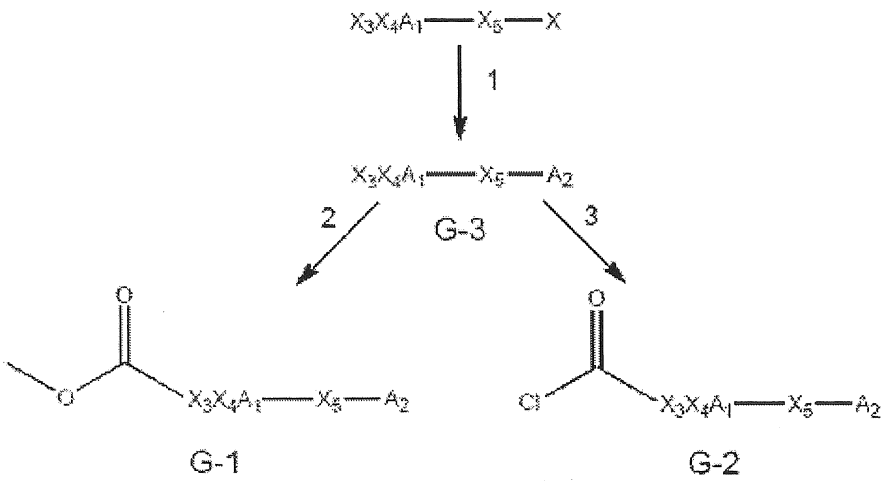


Điều chế F



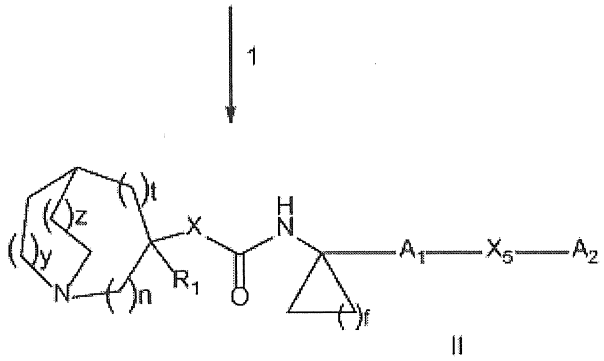
F-1

Điều chế G


X3X4A1—X5—X
1
X3X4A1—X5—A2
2
G-3
3
O
O
X3X4A1—X5—A2
G-1
O
Cl
X3X4A1—X5—A2
G-2

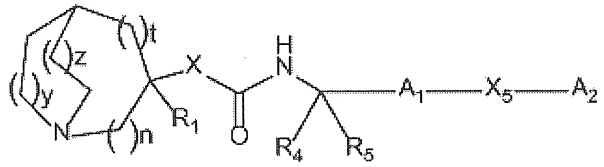
Sơ đồ 1

A-1 hoặc A-2



II

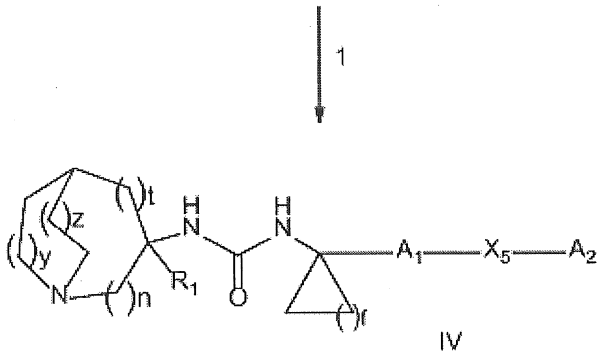
hoặc



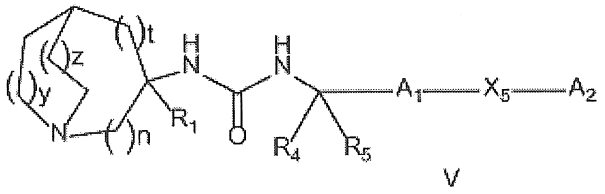
III

Sơ đồ 2

A-1 hoặc A-2 hoặc B-1

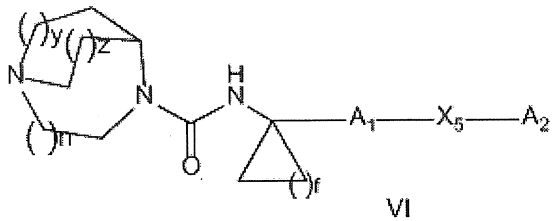


IV

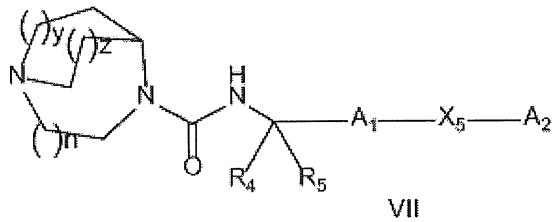


V

hoặc

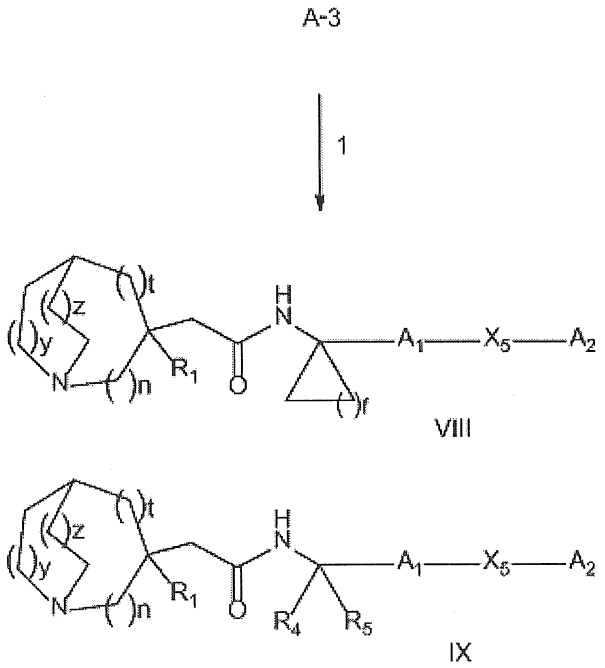


VI

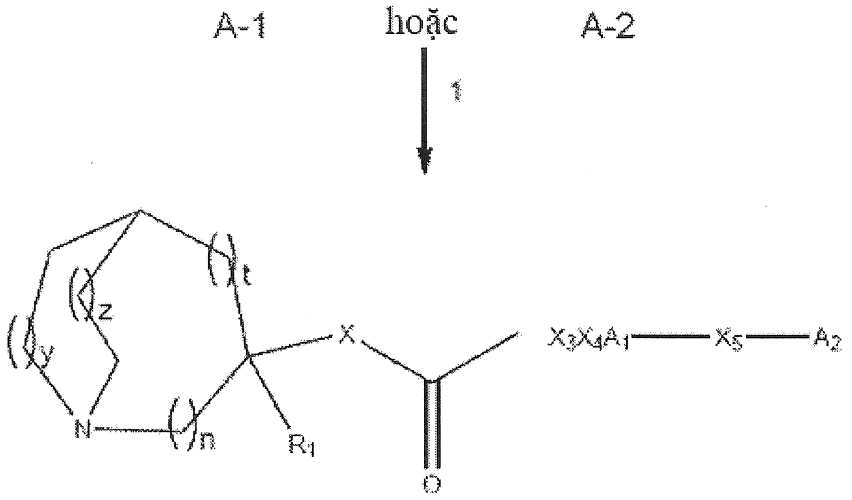


VII

Sơ đồ 3



Sơ đồ 4



XI

Trong phản ứng 1 của Điều chế A, hợp chất có công thức A-7 được biến đổi thành hợp chất có công thức A-1 tương ứng, trong đó X là OH, bằng cách khử A-7 với tác nhân khử, tốt hơn là lithi nhôm hydrua trong dung môi không proton như là tetrahydrofuran. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ giữa 0°C và nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian giữa khoảng 15 phút đến khoảng 2 giờ, tốt hơn là khoảng 30 phút. Ngoài ra, hợp chất có công thức A-7 được biến đổi thành hợp chất có công thức A-1 tương ứng, trong đó X là OH, bằng cách khử A-7 dưới áp suất khoảng 1 atm của hydro với sự có mặt của chất xúc tác, tốt hơn là platin oxit, và dung môi phân cực như là metanol hoặc etanol trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 6 giờ, tốt hơn là 4 giờ. Ngoài ra, hợp chất có công thức A-7 được biến đổi thành hợp chất có công thức A-1 tương ứng, trong đó X là NH, bằng cách khử A-7 với hydroxylamin hydroclorua và natri axetat trong dung môi phân cực như là etanol, metanol, isopropanol, tốt hơn là isopropanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ giữa 50 và 80°C trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 7 giờ, tốt hơn là 3 giờ. Sau đó, hợp chất được tạo thành ở trên được biến đổi thành hợp chất có công thức A-1 với tác nhân khử, tốt hơn là natri kim loại trong dung môi không proton phân cực như là etanol, metanol, propanol, tốt hơn là n-propanol. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50 đến 80°C, tốt hơn là nhiệt độ hồi lưu dung môi.

Trong phản ứng 2 của Điều chế A, hợp chất có công thức A-7 được biến đổi thành hợp chất có công thức A-5 tương ứng, trong đó R1, n và z là như được xác định ở trên, bằng cách bổ sung dung dịch của R1-magie bromua trong ete vào dung dịch của A-7 trong dung môi không proton, như là ete, ở nhiệt độ giữa khoảng -60°C đến khoảng -90°C, tốt hơn là khoảng -78°C trong khoảng thời gian giữa khoảng 1 giờ đến khoảng 4 giờ, tốt hơn là khoảng 2 giờ. Ngoài ra, hợp chất có công thức A-7 có thể được phản ứng với R1-lithi để tạo ra hợp chất có công thức A-5.

Trong phản ứng 3 của Điều chế A, hợp chất có công thức A-5 được biến đổi thành hợp chất có công thức A-4 tương ứng, trong đó R1, n và z là như

được xác định ở trên, bằng cách xử lý A-5 với axit mạnh, tốt hơn là axit sunfuric, với sự có mặt của axetonitril. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng.

Trong phản ứng 4 của Điều chế A, hợp chất có công thức A-4 được biến đổi thành hợp chất có công thức A-3 tương ứng, trong đó R1, n và z là như được xác định ở trên, bằng cách xử lý A-4 với axit, tốt hơn là axit clohydric. Phản ứng được khuấy ở hồi lưu trong khoảng thời gian từ 18 giờ đến 72 giờ, tốt hơn là 24 giờ và được bazơ hóa đến độ pH=8 bằng cách xử lý với bazơ vô cơ trong dung dịch nước, như là natri hydroxit.

Trong phản ứng 5 của Điều chế A, hợp chất có công thức A-7 được biến đổi thành hợp chất có công thức A-6 tương ứng, trong đó R1, n và z là như được xác định ở trên, bằng cách phản ứng A-7 với triphenyl phosphoni ylit để thu được hợp chất alken có công thức A-6 tương ứng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm.

Trong phản ứng 6 của Điều chế A, hợp chất có công thức A-6 được biến đổi thành hợp chất có công thức A-3 tương ứng, trong đó R1, n và z là như được xác định ở trên, bằng cách khử A-6 dưới áp suất xấp xỉ 1 atm của hydro với sự có mặt của chất xúc tác, tốt hơn là paladi trên cacbon, và dung môi phân cực, như là metanol, etanol hoặc etyl axetat. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian giữa khoảng 2 giờ đến khoảng 24 giờ, tốt hơn là khoảng 18 giờ. Sau đó, hợp chất được tạo thành được xử lý với bazơ, tốt hơn là lithi hydroxit, trong hỗn hợp của dung môi như là tetrahydrofuran, metanol và nước để tạo ra hợp chất có công thức A-3. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng.

Trong phản ứng 1 của Điều chế B, hợp chất có công thức B-2 được biến đổi thành hợp chất có công thức B-1 tương ứng, bằng cách khử B-2 với tác nhân khử, tốt hơn là lithi nhôm hydrua trong dung môi không proton như là tetrahydrofuran. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ giữa 0°C và nhiệt độ phòng

trong khoảng thời gian giữa khoảng 15 phút đến khoảng 2 giờ, tốt hơn là khoảng 30 phút.

Trong phản ứng 1 của Điều chế C, hợp chất có công thức C-4 được biến đổi thành hợp chất có công thức C-3 tương ứng, trong đó X là brom hoặc clorua, bằng cách phản ứng C-4 với axit bonic với sự có mặt của chất xúc tác, tốt hơn là 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II)-diclorua, và kali cacbonat. Phản ứng là được vi sóng trong hỗn hợp của dimetoxyetan và nước ở nhiệt độ giữa khoảng 130°C đến khoảng 170°C, tốt hơn là khoảng 150°C, trong khoảng thời gian giữa khoảng 15 phút đến khoảng 1 giờ, tốt hơn là khoảng 30 phút. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi như là dioxan và được khuấy qua đêm ở 100°C dưới làm nóng thông thường.

Trong phản ứng 2 của Điều chế C, hợp chất có công thức C-3 được biến đổi thành hợp chất có công thức C-1 tương ứng, trong đó f là 1 đến 8 và A1, X5 và A2 là như được xác định ở trên, bằng cách bổ sung etyl magie bromua từng giọt vào hỗn hợp của C-3 và titan isopropoxit trong ete. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ giữa khoảng - 50°C đến khoảng -90°C, tốt hơn là khoảng -70°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm ấm đến khoảng 20°C đến khoảng 30°C, tốt hơn là khoảng 25°C, và được khuấy trong khoảng thời gian bổ sung giữa khoảng 30 phút đến khoảng 2 giờ, tốt hơn là khoảng 1 giờ. Sau đó, bo triflorua dietyl eteat được thêm vào hỗn hợp từng giọt ở nhiệt độ giữa khoảng 20°C đến khoảng 30°C, tốt hơn là khoảng 25°C.

Trong phản ứng 3 của Điều chế C, hợp chất có công thức C-3 được biến đổi thành hợp chất có công thức C-2 tương ứng, trong đó A1, X5 và A2 là như được xác định ở trên, trước tiên bằng cách khuấy huyền phù của xeri (III) clorua trong dung môi không proton, như là tetrahyrofuran, ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian giữa khoảng 30 phút đến khoảng 2 giờ, tốt hơn là khoảng 1 giờ. Huyền phù thu được là được làm lạnh đến nhiệt độ giữa khoảng -60°C đến khoảng -90°C, tốt hơn là khoảng -78°C và tác nhân hữu cơ-lithi

được thêm vào, tốt hơn là metyl lithi trong dung dịch ete. Hỗn hợp hữu cơ-xeri thu được được phép tạo thành trong khoảng thời gian giữa khoảng 30 phút đến khoảng 2 giờ, tốt hơn là khoảng 1 giờ, tiếp theo bổ sung C-3 trong dung môi không proton, như là tetrahydrofuran. Sau đó, hỗn hợp phản ứng thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong khoảng thời gian giữa khoảng 16 giờ đến khoảng 20 giờ, tốt hơn là khoảng 18 giờ.

Trong phản ứng 1 của Điều chế D, hợp chất có công thức D-5, trong đó R là CO2Et hoặc CN và X là brom hoặc clorua, được biến đổi thành hợp chất có công thức D-3 tương ứng, bằng cách phản ứng D-5 với alkyl dihalogen như là 1,2-dibromoetan. Sau đó, hợp chất được tạo thành được xử lý với bazơ vô cơ như là lithi hydroxit hoặc kali hydroxit, trong hỗn hợp của dung môi như là tetrahydrofuran, metanol, glycol và nước để tạo ra hợp chất có công thức D-3, trong đó f là 1 đến 8. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ giữa 25°C và 130°C. Ngoài ra, để tạo thành hợp chất có công thức D-3 tương ứng, trong đó X là X5-A2, trước tiên D-5 phải được phản ứng theo quy trình đã nói ở trên trong phản ứng 1 của Điều chế C.

Trong phản ứng 2 của Điều chế D, hợp chất có công thức D-3 được biến đổi thành hợp chất có công thức D-1 tương ứng bằng cách phản ứng D-3 với bazơ như là trietylamin và diphenylphosphoryl azit trong dung môi không proton như là toluen. Phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng giữa 80°C và 110°C, tốt hơn là ở 110°C trong khoảng thời gian từ 15 phút đến 1 giờ, tốt hơn là 30 phút. Sau đó, hợp chất trung gian được tạo thành được xử lý với rượu tert-butyl trong thời gian qua đêm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 110°C, tốt hơn là 90°C. Sau đó, cacbamat được tạo thành được biến đổi thành hợp chất có công thức D-1 tương ứng, trong đó f là 1 đến 8, bằng cách xử lý dưới môi trường có tính axit tốt hơn là bằng cách sử dụng axit trifloroaxetic trong diclorometan ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 5 giờ, tốt hơn là 2 giờ.

Trong phản ứng 3 của Điều chế D, hợp chất có công thức D-5, trong đó R là CO2Et hoặc CN và X là brom hoặc clorua, được biến đổi thành hợp chất có công thức D-4 tương ứng, bằng cách phản ứng D-5 với alkyl halogen như là Mel. Sau đó, hợp chất được tạo thành được xử lý với bazơ vô cơ như là lithi hydroxit hoặc kali hydroxit, trong hỗn hợp của dung môi như là tetrahydrofuran, metanol, glycol và nước để tạo ra hợp chất có công thức D-4. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ giữa 25°C và 130°C. Ngoài ra, đến tạo thành hợp chất có công thức D-4 tương ứng, trong đó X là X5-A2, trước tiên D-5 phải được phản ứng theo quy trình đã nói ở trên trong phản ứng 1 của Điều chế C.

Trong phản ứng 4 của Điều chế D, hợp chất có công thức D-4 được biến đổi thành hợp chất có công thức D-2 tương ứng, bằng cách phản ứng D-4 với bazơ như là trietylamin và diphenylphosphoryl azit trong dung môi không proton như là toluen. Phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng giữa 80°C và 110°C, tốt hơn là ở 110°C trong khoảng thời gian từ 15 phút đến 1 giờ, tốt hơn là 30 phút. Sau đó, hợp chất trung gian được tạo thành được xử lý với rượu tert-butyl qua đêm khoảng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 110°C, tốt hơn là 90°C. Sau đó, cacbamat được tạo thành được biến đổi thành hợp chất có công thức D-1 tương ứng bằng cách xử lý dưới môi trường có tính axit, tốt hơn là bằng cách sử dụng axit trifloroaxetic trong diclorometan ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 5 giờ, tốt hơn là 2 giờ.

Trong phản ứng 1 của Điều chế E, hợp chất có công thức E-2, trong đó X là bromua hoặc clorua, được biến đổi thành hợp chất có công thức E-1 tương ứng, bằng cách phản ứng E-2 với metyl magie bromua trong ete, ở nhiệt độ giữa khoảng -60°C đến khoảng -90°C, tốt hơn là khoảng -78°C trong khoảng thời gian giữa khoảng 30 phút đến khoảng 3 giờ, tốt hơn là khoảng 2 giờ. Ngoài ra, để tạo thành hợp chất của công thức E-1, trong đó X là X5-A2,

trước tiên E-2 phải được phản ứng theo quy trình đã nói ở trên trong phản ứng 1 của Điều chế C.

Trong phản ứng 2 của Điều chế E, hợp chất có công thức E-1 được biến đổi để tạo thành hợp chất có công thức D-2 tương ứng bằng cách xử lý E-1 với axit mạnh, tốt hơn là axit sunfuric, với sự có mặt của cloroaxetonitril. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hợp chất được tạo thành được xử lý với thioure trong dung môi không proton phân cực như là etanol trong thời gian qua đêm ở 80°C để tạo thành hợp chất có công thức D-2. Ngoài ra, E-1 được xử lý với natri azit và axit trifloroaxetic trong dung môi không proton như là diclorometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn là 0°C. Hợp chất được tạo thành được khử với sự có mặt của triphenylphotphin trong dung dịch của tetrahydrofuran và nước để tạo thành hợp chất có công thức D-2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 80°C, tốt hơn là ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 18 giờ.

Trong phản ứng 1 của Điều chế F, bằng cách bổ sung thành phần arylboronat hoặc axit arylbonic, natri cacbonat và chất xúc tác, như là [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II), vào dung dịch của thành phần aryl halogen trong dioxan/nước (~0,15M) theo tỷ lệ 5:1 (theo thể tích) hoặc N,N-dimetylfocmamit theo tỷ lệ 5:1 (theo thể tích). Hỗn hợp được tạo thành được làm nóng đến nhiệt độ giữa khoảng 80°C đến khoảng 100°C, tốt hơn là đến khoảng 90°C, trong khoảng thời gian giữa 8 giờ đến khoảng 16 giờ, tốt hơn là khoảng 14 giờ.

Trong phản ứng 2 của Điều chế F, hợp chất có công thức X-X5-A2 được tạo thành được biến đổi thành hợp chất có công thức EtO2CX3X3X4A1-X5-A2 bằng phản ứng nối được xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp (1) hoặc phản ứng thế ái nhân thơm (2) giữa aryl halogen và amin.

Trong phản ứng 3 của Điều chế F, hợp chất có công thức X-X5-A2 được tạo thành được biến đổi thành hợp chất có công thức EtO2CX3X3X4A1-X5-

X' bằng phản ứng nối được xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp (1) hoặc phản ứng thế ái nhân thơm (2) giữa aryl halogen và amin.

Trong phản ứng 4 của Điều chế F, bằng cách bổ sung thành phần arylboronat hoặc axit arylboronic, natri cacbonat và chất xúc tác, như là [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II), vào dung dịch của thành phần aryl halogen trong dioxan/nước (~0,15M) theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích) hoặc N,N-dimetylformamit theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích). Hỗn hợp được tạo thành được làm nóng đến nhiệt độ giữa khoảng 80°C đến khoảng 100°C, tốt hơn là đến khoảng 90°C, trong khoảng thời gian giữa 8 giờ đến khoảng 16 giờ, tốt hơn là khoảng 14 giờ.

Trong phản ứng 5 của Điều chế F, hợp chất có công thức EtO2CX3X3X4A1-X5-A2 được tạo thành được biến đổi thành hợp chất có công thức F-1 tương ứng bằng phản ứng thuỷ phân este.

Trong phản ứng 1 của Điều chế G, hợp chất có công thức X3X4A1-X5-X được biến đổi thành hợp chất có công thức G-3 tương ứng bằng cách bổ sung arylboronat hoặc thành phần axit arylboonic, natri cacbonat và chất xúc tác, như là [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II), vào dung dịch của thành phần aryl halogen trong dioxan/nước (~0,15M) theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích) hoặc N,N-dimetylfocmamit theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích). Hỗn hợp được tạo thành được làm nóng đến nhiệt độ giữa khoảng 80°C đến khoảng 100°C, tốt hơn là đến khoảng 90°C, trong khoảng thời gian giữa 8 giờ đến khoảng 16 giờ, tốt hơn là khoảng 14 giờ.

Trong phản ứng 2 của Điều chế G, hợp chất có công thức G-3 được biến đổi thành hợp chất có công thức G-1 tương ứng bằng cách làm lạnh (0°C) dung dịch của thành phần amin bậc hai và trietylamin trong metylen clorua và bổ sung metyl cloroformat. Sau đó, phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong khoảng thời gian giữa khoảng 4 giờ đến khoảng 8 giờ, tốt hơn là khoảng 6 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô

đặc. Metyl cacbamat thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch. Bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian này trong toluen , theo thứ tự, rây phân tử hoạt tính 4Å, thành phần rượu và natri hydrua. Phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, được lọc và được cô đặc.

Trong phản ứng 3 của Điều chế G, hợp chất có công thức G-3 được biến đổi thành hợp chất có công thức G-2 bằng cách bổ sung triphotgen trong toluen vào dung dịch của thành phần amin trong cloroform. Phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian giữa khoảng 1 giờ đến khoảng 4 giờ, tốt hơn là 2 giờ, và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được đưa vào trong cloroform và được làm lạnh (0°C). Cùng với khuấy, thành phần amin thứ hai và trietylamin (2 đương lượng) được thêm vào, theo thứ tự. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và sau đó được cô đặc.

Trong phản ứng 1 của Sơ đồ 1, các hợp chất có công thức A-1 hoặc A-2 được biến đổi thành các hợp chất có công thức II, trong đó f là 1 đến 8, hoặc công thức III, tương ứng, bằng cách bổ sung triphotgen vào huyền phù của C-1 hoặc C-2 và trietylamin trong dung môi không proton, như là tetrahydrofuran. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian giữa khoảng 5 phút đến khoảng 20 phút, tốt hơn là khoảng 15 phút, và một lượng nhỏ ete được thêm vào. Muối trietylammoni tạo thành được lọc ra. Một cách riêng biệt, natri hydrua được thêm vào huyền phù của A-1 hoặc A-2, trong đó X là OH hoặc NH, trong dung môi không proton, như là tetrahydrofuran, ở 0°C hoặc nhiệt độ phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian giữa khoảng 5 phút đến khoảng 20 phút, tốt hơn là khoảng 15 phút, và dung dịch isoxyanat tetrahydrofuran/ete được tạo thành ở trên được thêm vào từng giọt. Ngoài ra, các hợp chất có công thức II và III có thể được tạo thành bằng cách phản ứng các hợp chất có công thức D-3 hoặc D-4 với A-1 và A-2 với sự có mặt của bazơ như là trietylamin và diphenylphotphoryl azit trong dung môi không proton như là toluen như được mô tả trong quy trình đã nói ở trên trong phản ứng 4 của Điều chế D.

Trong phản ứng 1 của Sơ đồ 2, các hợp chất có công thức A-1, A-2 hoặc B-1 được biến đổi thành các hợp chất có công thức IV, V, VI và VII, trong đó f là 1 đến 8, tương ứng, bằng cách bổ sung triphotgen vào huyền phù của C-1, C-2, D-1 hoặc D-2 và trietylamin trong dung môi không proton, như là tetrahydrofuran hoặc toluen. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian giữa khoảng 5 phút đến khoảng 20 phút, tốt hơn là khoảng 15 phút, và một lượng nhỏ của ete được thêm vào. Sau đó, A-1 hoặc A-2, trong đó X là NH, được thêm vào dung dịch isoxyanat được tạo thành ở trên và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 100°C, tốt hơn là ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian giữa khoảng 2 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là 18 giờ.

Trong phản ứng 1 của Sơ đồ 3, hợp chất có công thức A-3 được biến đổi thành các hợp chất của Công thức VIII tương ứng, trong đó f là 1 đến 8, và IX, tương ứng bằng cách phản ứng A-3 với C-1, C-2, D-1 hoặc D-2 qua phản ứng nối peptit bằng cách sử dụng tác nhân nối cacbodiimit như là 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) cacbodiimit và 1-hydroxy-benzotriazol hoặc 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl uroni hexaflorophotphat trong dung môi như là tetrahydrofuran hoặc dimetylfocmamit. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm.

Trong phản ứng 1 của Sơ đồ 4, hợp chất có công thức A-2 được biến đổi thành hợp chất có công thức XI tương ứng bằng cách phản ứng, qua phản ứng nối amit, hợp chất có công thức A-2 và hợp chất có công thức F-1 . Cụ thể, bổ sung 4-dimetylaminopyridin (0,1 đương lượng) và di-tert-butyl dicacbonat vào dung dịch của thành phần amin bậc một trong cloroform. Hỗn hợp được khuấy cho 1 giờ trước khi bổ sung thành phần amin bậc hai và làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm.

Trong phản ứng 1 của Sơ đồ 4, hợp chất có công thức A-2 đươc bảo vệ bằng tert-butoxy cacbonyl được biến đổi thành hợp chất có công thức XI tương ứng bằng phản ứng, qua phản ứng ngưng tụ, hợp chất có công thức A-2

và hợp chất có công thức G-3. Cụ thể, bổ sung 4-dimetylaminopyridin và di-tert-butyl dicacbonat vào dung dịch của thành phần amin bậc một trong cloroform (nồng độ ~0,1M). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ trước khi bổ sung thành phần amin bậc hai và làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm.

Trong phản ứng 1 của Sơ đồ 4, hợp chất có công thức A-1 được biến đổi thành hợp chất có công thức XI tương ứng bằng phản ứng, qua phản ứng axyl hóa, hợp chất có công thức A-1 và hợp chất có công thức G-1 bằng cách làm lạnh (0°C) dung dịch của thành phần amin bậc hai và trietylamin trong metylen clorua và bổ sung metyl clorofocmat. Sau đó, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong khoảng thời gian giữa khoảng 4 giờ đến khoảng 8 giờ, tốt hơn là khoảng 6 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Metyl cacbamat thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch. Bổ sung vào dung dịch của chất trung gian này trong toluen, theo thứ tự, rây phân tử hoạt tính 4Å, thành phần rượu và natri hydrua. Phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, được lọc và được cô đặc.

Trong phản ứng 1 của Sơ đồ 4, hợp chất có công thức A-2 được biến đổi thành hợp chất có công thức XI tương ứng bằng phản ứng, qua phản ứng axyl hóa, hợp chất có công thức A-2 và hợp chất có công thức G-2 bằng cách bổ sung triphotgen trong toluen vào dung dịch của thành phần amin trong cloroform. Phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian giữa khoảng 1 giờ đến khoảng 4 giờ, tốt hơn là 2 giờ, và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được đưa vào trong cloroform và được làm lạnh (0°C). Cùng với khuấy, thành phần amin bậc hai và trietylamin (2 đương lượng) được thêm vào, theo thứ tự. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và sau đó được cô đặc.

Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế sẽ được mô tả có liên quan đến các điều chế và các sơ đồ, cần phải hiểu rằng các phương án như vậy là chỉ bằng cách ví dụ và chỉ đơn thuần là minh họa một số lượng ít các phương

án cụ thể có thể mà có thể đại diện cho các ứng dụng của các hợp chất theo sáng chế. Các sự thay đổi và sửa đổi khác nhau sẽ được rõ ràng đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật đem lại các lợi ích của sáng chế và được coi là trong tinh thần và phạm vi của sáng chế như được xác định thêm trong các yêu cầu bảo hệ thêm vào.

Trừ khi được định nghĩa khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa tương tự như thường được hiểu bởi người có kỹ năng bình thường trong lĩnh vực kỹ thuật mà việc sáng chế này thuộc về. Mặc dù các hợp chất hoặc các phương pháp khác có thể được sử dụng trong thực tiễn hoặc thử nghiệm, các phương pháp được ưu tiên nhất định bây giờ được mô tả trong ngữ cảnh của các điều chế và các sơ đồ sau đây.

Tất cả các muối, các tiền chất, các chất hỗ biến, các hydrat và các solvat dược dụng của các hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế cơ bản là có trong tự nhiên thường có khả năng tạo thành một loạt các loại muối khác nhau với các axit vô cơ và/hoặc hữu cơ khác nhau. Mặc dù các muối như vậy thường là dược dụng để sử dụng cho động vật và con người, nó thường được mong muốn trong thực tế để tách ban đầu hợp chất từ hỗn hợp phản ứng là muối không dược dụng và sau đó biến đổi đơn giản trở về thành hợp chất không phải bazơ bằng cách xử lý với tác nhân có tính kiềm, và sau đó biến đổi hợp chất không phải bazơ này thành muối cộng axit dược dụng. Các muối công axit của các hợp chất bazơ có thể dễ dàng được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, bằng cách xử lý các hợp chất bazơ với một lượng đương lượng đáng kể của axit vô cơ hoặc hữu cơ được chọn trong môi trường dung môi dạng nước hoặc trong dung môi hữu cơ phù hợp chẳng hạn như, ví dụ, metanol hoặc etanol. Bằng cách bay hơi cẩn thận của dung môi, thu được muối rắn mong muốn.

Các axit có thể được sử dụng để điều chế các muối cộng axít dược dụng của các hợp chất bazơ là các axit mà có thể tạo thành các muối cộng axit

không độc, tức là, các muối chứa các anion dược dụng, chẳng hạn như các muối clorua, bromua, iodua, nitrat, sunfat hoặc bisunfat, photphat hoặc photphat axit, axetat, lactat, xitrat hoặc xitrat axit, tartrat hoặc bitartrat, sucxinat, maleat, fumarat, gluconat, sacarat, benzoat, metansunfonat và pamoat, tức là, 1,1'-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naphthoat)].

Các hợp chất theo sáng chế là có tính axit trong tự nhiên, ví dụ, chứa nhóm chức COOH hoặc tetrazol, mà nói chung là có khả năng tạo thành một loạt các loại muối khác nhau với các bazơ vô cơ và/hoặc hữu cơ khác nhau. Mặc dù các muối như vậy thường là dược dụng để sử dụng cho động vật và con người, nó thường được mong muốn trong thực tế để tách ban đầu hợp chất từ hỗn hợp phản ứng là muối không dược dụng và sau đó biến đổi đơn giản trở về thành hợp chất không phải axit bằng cách xử lý với tác nhân có tính axit, và sau đó biến đổi hợp chất không phải axit này thành muối cộng axit dược dụng. Các muối cộng axit này có thể dễ dàng được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, bằng cách xử lý các hợp chất có tính axit tương ứng với dung dịch dạng nước chứa các cation dược dụng mong muốn, và sau đó làm bay hơi dung dịch thu được đến khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm. Ngoài ra, chúng cũng có thể được điều chế bằng cách trộn các dung dịch có tính kiềm yếu hơn của các hợp chất có tính axit và alkoxit kim loại kiềm mong muốn với nhau, và sau đó làm bay hơi dung dịch thu được đến khô theo cách tương tự như trước. Trong cả hai trường hợp, các lượng theo tỷ lượng của các tác nhân tốt hơn là được dùng để đảm bảo tính hoàn toàn của phản ứng và thu được sản phẩm tối đa của muối rắn mong muốn.

Các bazơ có thể được sử dụng để điều chế các muối cộng bazơ dược dụng của các hợp chất bazơ là các bazơ mà có thể tạo thành các muối cộng bazơ không độc, tức là, các muối chứa các cation dược dụng, chẳng hạn như, các cation kim loại kiềm (ví dụ như, kali và natri), các cation kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi và magie), amoni hoặc các muối cộng amin tan trong nước khác

như N-metylglucamin-(meglumin), alkanolamoni yếu hơn và các bazơ của các amin hữu cơ khác như vậy.

Các hợp chất đánh dấu đồng vị cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Như được sử dụng trong tài liệu này, "hợp chất đánh dấu đồng vị" dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế bao gồm các muối và các tiền chất dược dụng của nó, mỗi loại như đã được mô tả ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có khối lượng nguyên tử hay số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, flo và clo, như ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl, tương ứng.

Bằng cách đánh dấu đồng vị các hợp chất theo sáng chế, các hợp chất này có thể hữu ích trong các thử nghiệm phân bố mô ma túy và/hoặc chất nền. Các hợp chất được đánh dấu triti hoá (^{3}H) và cacbon-14 (^{14}C) được đặc biệt ưu tiên vì chúng dễ dàng được điều chế và phát hiện. Hơn nữa, việc thay thế với các đồng vị nặng hơn như đoteri (^{2}H) có thể tạo ra các lợi ích điều trị nhất định do bởi sự ổn định chuyển hoá lớn hơn, ví dụ làm tăng thời gian bán huỷ in vivo hoặc làm giảm yêu cầu về liều lượng và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế, bao gồm các muối và các tiền chất dược dụng của chúng, có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các chất đồng phân lập thể (ví dụ, các chất đồng phân cis và trans) và tất cả các chất đồng phân quang học của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, các chất đồng phân đối hình R và S), cũng như các chất đồng phân triệt quang, không đối quang và các hỗn hợp khác của các chất đồng phân như vậy là trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất, các muối, các tiền chất, các hydrat, và các solvat theo sáng chế có thể tồn tại ở một số dạng hỗ biến, bao gồm các dạng enol và imin, và dạng keto và enamin và các chất đồng phân hình học và các hỗn hợp của

chúng. Các chất hỗ biến tồn tại như là các hỗn hợp của tập hợp hỗ biến trong dung dịch. Ở dạng rắn, thường là một chất hỗ biến chiếm ưu thế. Dù là một chất hỗ biến có thể được mô tả, tất cả các chất hỗ biến nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các chất đồng phân đối xứng bàn tay cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Các chất đồng phân đối xứng bàn tay dùng để chỉ các hợp chất có thể được tách thành các chất đồng phân bị hạn chế quay.

sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng có thể là bất kỳchất mang như vậy đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật bao gồm các chất mang được mô tả trong, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985). Các dược phẩm của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật bao gồm, ví dụ, trộn ít nhất một hợp chất theo sáng chế với chất mang dược dụng.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở động vật hoặc con người. Vì vậy, hợp chất theo sáng chế có thể được làm thành công thức như dược phẩm dùng đường miệng, má, ngoài ruột (ví dụ, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da), tại chỗ, trực tràng hoặc đường trong hoặc ở dạng thích hợp để sử dụng bằng cách hít hoặc bơm.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được làm thành công thức để phân phối liên tục theo các phương pháp được biết đến rộng rãi đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Các ví dụ về các công thức như vậy có thể được tìm thấy trong United States Patents 3.119.742, 3.492.397, 3.538.214, 4.060.598, và 4.173.626.

Đối với dùng đường miệng, dược phẩm có thể mang hình dạng, ví dụ, viên nén hoặc viên nang được điều chế bằng các phương pháp thông thường với (các) tá dược dược dụng như tác nhân liên kết (ví dụ, tinh bột ngô tiền gelatin hoá, polyvinylpyrolidon hoặc hydroxypropyl metylxenuloza); chất

đệm (ví dụ, lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi photphat); chất bôi trơn (ví dụ, magie stearat, bột tan hoặc silic oxit); chất phân huỷ (ví dụ, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột natri glycolat); và/hoặc tác nhân làm ướt (ví dụ, natri lauryl sulphat). Các viên nén có thể được phủ bằng các phương pháp được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật. Các dược phẩm dạng lỏng để dùng cho đường miệng có thể mang hình dạng của, ví dụ, dung dịch, siro hoặc huyền phù, hoặc chúng có thể được trình bày như là dược phẩm khô để cấu tạo với nước hoặc tá dược lỏng phù hợp khác trước khi sử dụng. Các dược phẩm dạng lỏng như vậy có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường với (các) phụ gia dược dụng như tác nhân gây treo (ví dụ, siro sorbitol, metyl xenluloza hoặc các chất béo ăn được được hydro hóa); tác nhân nhũ hóa (ví dụ, lexithin hoặc keo); tá dược không chứa nước (ví dụ, dầu hạnh nhân, este dầu hoặc rượu etyl); và/hoặc chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic).

Đối với dùng qua đường má, dược phẩm có thể mang hình dạng các viên nén hoặc các viên ngậm được làm thành theo cách thông thường.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được làm thành công thức để dùng ngoài đường tiêu hoá bằng cách tiêm, bao gồm việc sử dụng các kỹ thuật đặt ống thông thường hoặc truyền dịch. Các dược phẩm dùng cho tiêm có thể được trình bày dưới dạng liều lượng đơn vị, ví dụ như, trong ống thuốc tiêm hoặc trong các bình chứa đa liều, với chất bảo quản thêm vào.Các dược phẩm có thể mang các hình dạng như các dạng huyền phù, các dạng dung dịch hoặc các dạng nhũ tương trong các tá dược lỏng có dầu hoặc chứa nước, và có thể chứa một tác nhân làm thành công thức như tác nhân gây treo, làm ổn định và/hoặc phân tán được công nhận bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Ngoài ra, thành phần hoạt chất có thể ở dạng bột để pha với tá dược phù hợp, ví dụ như, nước không chứa chất gây sốt vô trùng, trước khi sử dụng.

Đối với dùng tại chỗ, hợp chất theo sáng chế có thể được làm thành công thức như thuốc mỡ hoặc kem.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được làm thành công thức trong các dược phẩm dùng ở trực tràng như thuốc đạn hoặc thụt giữ, ví dụ, chứa các thuốc đạn nền thông thường như bơ ca cao hoặc các glyxerit khác.

Đối với dùng đường mũi hoặc dùng bằng cách xông, các hợp chất theo sáng chế có thể được phân phối thuận tiện ở dạng dung dịch hoặc huyền phù từ bình chứa bơm phun được vắt hoặc bơm bởi bệnh nhân hoặc là dạng phun xịt từ bình chứa khí nén hoặc máy phun sương, với việc sử dụng chất nổ đẩy thích hợp, ví dụ như, diclodiflometan, triclorofloromethan, diclorotetrafloroetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp của bình phun khí nén, đơn vị liều lượng có thể được xác định bằng cách cung cấp van để phân phối một lượng được đo. Các bình chứa khí nén hoặc máy phun sương có thể chứa dung dịch hoặc huyền phù của hợp chất theo sáng chế. Viên nang và vỏ (được làm, ví dụ, từ gelatin) để sử dụng trong ống hít hoặc ống bơm có thể được làm thành công thứcchứa hỗn hợp bột của hợp chất theo sáng chế và bột nền thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Liều đề xuất của hợp chất theo sáng chế để dùng cho đường miệng, tiêm hoặc má với người trưởng thành trung bình để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh liên quan đến TPO là khoảng 0,1mg đến khoảng 2000mg. Theo các phương án nhất định, liều đề xuất là từ khoảng 0,1 mg đến 200 mg của thành phần hoạt tính trên đơn vị liều. Không phân biệt số lượng liều được đề xuất, việc dùng hợp chất có thể xảy ra, ví dụ, từ 1 đến 4 lần mỗi ngày.

Các dược phẩm dạng bình xịt để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng đã đề cập ở trên ở người trưởng thành trung bình tốt hơn là được sắp xếp sao cho mỗi liều được đo hoặc "luồng hơi của bình xịt" chứa từ khoảng 20mg đến khoảng 10.000mg, tốt hơn là, từ khoảng 20mg đến khoảng 1000mg của hợp chất theo sáng chế. Liều hàng ngày tổng thể với bình xịt sẽ nằm trong phạm vi từ khoảng 100mg đến khoảng 100mg.Theo các phương án nhất định, liều hàng ngày tổng thể với bình xịt thường sẽ nằm trong phạm vi từ khoảng

100mg đến khoảng 10 mg. Có thể sử dụng vài lần mỗi ngày, ví dụ 2, 3, 4 hoặc 8 lần, cho ví dụ, 1, 2 hoặc 3 liều mỗi lần.

Các dược phẩm kết hợp dạng phun xịt để điều trị hoặc phòng ngừa các trình trạng đã đề cập ở trên ở người trưởng thành trung bình tốt hơn là được sắp xếp sao cho mỗi liều được đo hoặc luồng hơi của bình xịt chứa từ khoảng 0,01mg đến 1000mg hỗn hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, mỗi liều được đo hoặc luồng hơi của bình xịt chứa từ khoảng 0,01mg đến 100mg hỗn hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, mỗi liều được đo hoặc luồng hơi của bình xịt chứa từ khoảng 1mg đến 10mg hỗn hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế. Có thể sử dụng vài lần mỗi ngày, ví dụ 2, 3, 4 hoặc 8 lần, cho ví dụ, 1, 2 hoặc 3 liều mỗi lần.

Các dược phẩm và các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bao gồm sử dụng các tiền chất của ít nhất một hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các thử nghiệm glucosylxeramit synthaza

Sự ức chế hoạt tính glucosylxeramit synthaza có thể được đo bằng một hoặc nhiều thử nghiệm. Thử nghiệm đầu tiên là thử nghiệm vi lạp thể trực tiếp đo sự biến đổi của xeramit thành glucosylxeramit bằng HPLC. Các vi lạp thể là nguồn hoạt tính glucosylxeramit synthaza trong thử nghiệm vi lạp thể này. Thử nghiệm thứ hai là thử nghiệm dựa trên tế bào, kiểu hình mà giám sát biểu hiện trên bề mặt tế bào của GM3 lipit hạ lưu bằng kháng thể qua trung gian miễn dịch huỳnh quang. Các quy trình cụ thể được đề xuất dưới đây.

Thử nghiệm vi lạp thể hoạt tính glucosylxeramit synthaza: thử nghiệm enzym bằng cách sử dụng các vi lạp thể là nguồn hoạt tính glucosylxeramit synthaza. Chất nền xeramit huỳnh quang được vận chuyển vào enzym liên kết màng tế bào là phức hợp với anbumin. Sau khi phản ứng, xeramit và glucosylxeramit được tách ra và định lượng bằng HPLC pha đảo ngược với đầu dò huỳnh quang. Hoạt tính enzym được đánh giá bằng cách sử dụng chất

nền đánh dấu huỳnh quang và các vi lạp thể là nguồn glucosylxeramit synthaza. C6 NBD-xeramit được tạo phức với anbumin để vận chuyển vào các vi lạp thể đã được phân lập theo quy trình được mô tả dưới đây. Nồng độ cuối cùng của C6 NBD-xeramit trong vật liệu là 0,5mM; nồng độ cuối cùng của BSA là 0,5mM. Tách và định lượng chất nền và sản phẩm (glucosylxeramit) đạt được bằng HPLC pha đảo ngược với đầu dò huỳnh quang.

Quy trình:

Điều chế các vi lạp thể từ các tế bào khối u ác tính A375 ở người;

Các vi lạp thể được phân lập từ các tế bào khối u ác tính A375 ở người. Tám đến mười triệu tế bào được thu hoạch bằng sự trypsin hoá và được rửa với đá lạnh PBS. Các tế bào được gây treo lại trong dung dịch đệm phân ly đá lạnh, chứa các chất ức chế proteaza. Dịch thuỷ phân tế bào được siêu âm trên băng bằng cách sử dụng máy siêu âm đầu dò. Sau khi siêu âm dịch thuỷ phần tế bào được tách khỏi các mảnh vụn bằng ly tâm ở 10.000g trong 10 phút ở nhiệt độ 4°C. Phần nổi phía trên được lấy ra và làm sạch bằng ly tâm thêm ở 100.000g trong 1 giờ ở nhiệt độ 4°C. Sau đó, các viên được gây treo lại trong dung dịch đệm phân ly, được phân ước và bảo quản ở -80°C trước khi sử dụng.

Thử nghiệm glucosylxeramit synthaza

Để xác định sự ức chế glucosylxeramit synthaza, các chất nền ở tỷ lệ 2x Km của chúng (xeramit huỳnh quang và UDP-glucozơ, lần lượt là 3μM và 4μM) và các vi lạp thể (pha loãng ở tỷ lệ 1:50) được kết hợp theo tỷ lệ 1:1 và ủ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trong bóng tối trên máy lắc đĩa. Phản ứng được ngừng lại bằng cách thêm 150μl của C8 xeramit 100μM trong isopropanol dạng nước 50%; 10μl của hỗn hợp cuối cùng được phân tích trên HPLC (với đầu dò huỳnh quang). Pha di động được thực hiện trong 1% axit focmic trong 81% metanol, 19% nước với lưu lượng 0,5 ml/phút. Sự huỳnh quang đã được phát hiện với λ_{ex} = 470 nm và λ_{em} = 530 nm. Dưới những điều kiện này, NBD

C6 GluCer có thời gian lưu giữ khoảng 1,7 phút và NBD C6 Cer rửa giải từ cột sau khoảng 2,1 phút. Cả hai đỉnh được tách biệt với nhau và đường cơ sở được tích hợp tự động bởi phần mềm HPLC. Phần trăm sự biến đổi của chất nền thành sản phẩm được sử dụng làm dữ liệu cho thử nghiệm chất ức chế.

Thử nghiệm hấp thụ miễn dịch được liên kết huỳnh quang GM3 (FLISA): Đây là thử nghiệm kiểu hình để đo cả hai biểu hiện GM3 cùng với khả năng sống sót của các tế bào B16 hoặc C32 sau khi điều trị với các hợp chất. Biểu hiện GM3 trên bề mặt tế bào được xác định bằng kháng thể qua trung gian sự phát huỳnh quang và khả năng sống sót của tế bào được đánh giá ở mỗi giếng.

Quy trình:

Các hợp chất được pha loãng trong môi trường và được cấy trong đĩa có 384 giếng trong DMSO. Các tế bào B16 và C32 được thử nghiệm ở các mật độ 20.000 tế bào/ml và 62.500 tế bào/ml tương ứng mỗi giếng. Mỗi đường cong chuẩn độ gồm có 10 điểm đã được thử nghiệm hai lần trên mỗi lần chạy thử nghiệm. Các đĩa được ủ trong 48 giờ ở 37°C, 5% CO_2 và sau đó được rửa một lần với TBS. Kháng thể kháng GM3 được thêm vào từng giếng và sau đó các đĩa được ủ thêm trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó các đĩa được rửa hai lần và ủ thêm trong một giờ với kháng thể thứ cấp được đánh dấu. Sau khi giai đoạn ủ kết thúc, các đĩa được rửa hai lần và sự phát huỳnh quang ở λ_{ex} = D640/20nm và λ_{em} = 657nm được phát hiện trên đầu đọc huỳnh quang. Sau khi sự phát huỳnh quang của GM3 được xác định, khả năng sống sót của tế bào được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm ATPlite (Perkin Elmer) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Kết quả thử nghiệm:

Các kết quả thử nghiệm riêng của các hợp chất được minh họa bằng ví dụ nhất định trong các thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 1. Các kết quả của thử nghiệm vi lạp thể được biểu thị là "GCS IC50", đại diện cho nồng độ của hợp chất gây ra 50% sự ức chế hoạt tính glucosylxeramit synthaza. Các kết quả của các thử nghiệm dựa trên tế bào (được thực hiện ở hai hệ tế bào

khác nhau, tức là các tế bào khối u ác tính B16 ở chuột hoặc các tế bào khối u ác tính C32 ở người) được biểu thị là "GM3 B16 IC50" hoặc "GM3 C32 IC50" đối với thử nghiệm B16 và thử nghiệm C32, tương ứng. Các giá trị này đại diện cho nồng độ của hợp chất gây ra 50% sự ức chế biểu hiện GM3 trên bề mặt tế bào.

Sự ức chế glucosylxeramit synthaza ở mẫu của bệnh thận đa u nang.

Những con chuột đồng hợp tử cho đột biến Nek8jck phát triển bệnh thận đa u nang "những con chuột jck". Mô học cho thấy các quả thận của một số chó con 3 ngày tuổi từ các bố mẹ dị hợp có các u nang nhỏ được phân lập được làm đầy bởi các tế bào biểu mô hình khối, và những con chó con 15 ngày tuổi có các u nang được làm đầy bởi các tế bào biểu mô dẹt. Bệnh tiến triển dần dần nhưng không rõ bằng cách sờ nắn thận cho đến khi ít nhất là 4 đến 5 tuần tuổi. Các đồng hợp tử nói chung vẫn hoạt động cho đến ngay trước khi chết và thường chết trong khoảng thời gian giữa 20 và 25 tuần tuổi. Các con chuột cái đồng hợp tử là có khả năng sinh sản nhưng không thường xuyên chăm sóc cho những đứa con của chúng; các con chuột đực đồng hợp tử là có khả năng sinh sản nhưng khả năng sinh sản được báo cáo là giảm đi sau 15 tuần tuổi. Không có sự bất thường về mô học được tìm thấy trong gan, lá lách, hoặc tuyến tụy. (Atala et al., 1993). Để đánh giá tác dụng của chất ức chế GCS lên bệnh thận đa u nang, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong thức ăn của những con chuột jck ở một hoặc nhiều mức liều. Việc sử dụng hợp chất này có thể được bắt đầu bất cứ lúc nào sau khi sinh, ví dụ như bắt đầu sử dụng trong khoảng thời gian giữa 3 và 4 tuần tuổi, và có thể tiếp tục cho đến khi nào muốn. Tác dụng của hợp chất trên kiểu hình của bệnh có thể được đánh giá bằng cách đo trọng lượng cơ thể, nitơ urê máu ("BUN"), và GL1 trong huyết thanh ở giai đoạn còn sống. Các tác dụng bổ sung lên thận/trọng lượng cơ thể (K/BW), thể tích u nang, BUN, GL1 ở thận, và GL1 trong huyết thanh có thể được đo ở cuối thời điểm sống của nghiên cứu.

Sự ức chế glucosylxeramit synthaza ở mẫu chuột Fabry.

Một nghiên cứu có thể được thiết kế để đánh giá xem liệu sự ức chế chất nền (tức là "liệu pháp làm giảm chất nền" hoặc "SRT") bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể làm giảm sự tích tụ của vật chất tích đọng globotriaosylxeramit (Gb3) và lysoglobotriaosylxeramit (lyso-Gb3) hay không. Mẫu chuột Fabry có thể được sử dụng để đánh giá liệu pháp làm giảm chất nền (SRT) với các hợp chất ức chế GCS trong việc làm giảm mức độ của cả hai Gb3 và lyso-Gb3 trong huyết tương, thận và nước tiểu của những con chuột Fabry. Gần đây nó đã được đề xuất rằng lyso-Gb3 nước tiểu có thể đại diện cho dấu hiệu sinh học đáng tin cậy của mức độ phù hợp lâm sàng đối với bệnh Fabry (Aerts et al., PNAS USA 105: 2812-2817 (2008); và Auray-Blais et al., Clin Chim Acta 411:1906-1914 (2010)). Nguồn gốc chuyển hoá của lyso-Gb3 không được biết và có thể hình dung được bắt nguồn qua hoặc sự khử axyl hoá của Gb3 hoặc qua sự tổng hợp đồng hoá từ glucosylsphingosin.

Ở **Hình 1**, các mũi tên màu đen chỉ các quá trình được chứng minh, các mũi tên màu xám là các quá trình không được cung cấp tư liệu. Liệu pháp thay thế enzym bằng cách sử dụng α-galactosidazađược biết là làm suy giảm cả Gb3 và lyso-Gb3. Do đó, SRT bằng cách sử dụng chất ức chế GCS sẽ là hiệu quả nhất trong việc hạn chế sự tích tụ lyso-Gb3 nếu lyso-Gb3 được tạo ra chủ yếu qua sự khử axyl hoá của Gb3, quy trình phụ thuộc GCS. Các thử nghiệm này có thể được sử dụng để chứng minh rằng SRT bằng cách sử dụng các chất ức chế GCS ở mẫu bị bệnh Fabry làm giảm cả Gb3 và lyso-Gb3, vì thế khuyến khích sử dụng các hợp chất của sáng chế làm các tuỳ chọn điều trị khả thi đối với các bệnh nhân Fabry.

Thực nghiệm

Một số phương pháp đang được sử dụng hoặc theo đuổi để điều trị các LSD, hầu hết trong số đó tập trung vào liệu pháp thay thế enzym để sử dụng riêng trong quản lý bệnh. Nhiều liệu pháp thay thế enzym đã được chấp nhận là có thể mua được trên thị trường để điều trị các LSD (ví dụ, Myozyme® cho bệnh Pompe, Aldurazyme® cho Mucopolysaccharidosis I, Cerezyme® cho

bệnh Gaucher và Fabrazyme® cho bệnh Fabry). Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã xác định được một số phân tử nhỏ để sử dụng riêng trong quản lý các LSD. Các phương pháp điều trị của sáng chế được mô tả trong tài liệu này đề xuất các tuỳ chọn điều trị cho bác sĩ phải đối mặt với việc quản lý các bệnh tích đọng tiêu thể khác nhau, như được mô tả chi tiết dưới đây.

Theo các khía cạnh nhất định của sáng chế, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như bệnh tích đọng tiêu thể (LSD), hoặc riêng hoặc là điều trị kết hợp với liệu pháp thay thế enzym. Theo các khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để ức chế hoặc làm giảm hoạt tính của GCS ở đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như LSD, hoặc riêng hoặc là điều trị kết hợp với liệu pháp thay thế enzym. Theo các khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để làm giảm và/hoặc ức chế sự tích tụ của vật chất tích đọng (ví dụ, chất nền tiêu thể) ở đối tượng được chẩn đoán mặc bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như LSD. Theo các phương án nhất định của những phương án nêu trên, LSD là Gaucher (loại 1, loại 2 hoặc loại 3), Fabry, G_{M1}-gangliosidosis hoặc G_{M2}-gangliosidoses (ví dụ, thiếu hụt hoạt chất GM2, Tay-Sachs và Sandhoff). Bảng 1 liệt kê nhiều LSD và các sự xác định enzym thiếu hụt tương ứng mà có thể được sử dụng làm ERT theo các khía cạnh nêu trên của sáng chế.

Trong các trường hợp khác có thể là cần thiết để đề xuất SMT cho bệnh nhân có tình trạng cần làm giảm các chất nền trong não và vì thế là không thể điều trị được bằng cách sử dụng ERT toàn thân. Trong khi sử dụng trực tiếp trong não thất hoặc nội tuỷ mạc có thể làm giảm các mức chất nền trong não, sử dụng ERT toàn thân là không thích hợp đối với các LSD có liên quan đến hệ thần kinh trung ương (CNS) do sự bất lực của nó để vượt qua Hàng rào máu não (BBB) và SMT có thể chứng minh lợi ích ở các bệnh nhân có các hoạt tính enzym còn sót lại trong CNS.

Theo sáng chế, SMT được đề xuất cho bệnh nhân để điều trị ung thư và/hoặc bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như, bệnh tích đọng tiêu thể. SMT có thể bao gồm một hoặc nhiều phân tử nhỏ. SMT bao gồm sử dụng các hợp chất theo sáng chế cho bệnh nhân. Theo các phương án cụ thể, hợp chất này là (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-florophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat hoặc Quinuclidin-3-yl (2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat, hoặc các sự kết hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như, ví dụ, (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-florophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat và Quinuclidin-3-yl (2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat có thể được sử dụng để điều trị hầu như bất kỳ bệnh tích đọng nào do bởi sự thiếu sót trong quá trình glycosphingolipit (ví dụ như Gaucher (tức là, loại 1, loại 2 loại 3), Fabry, G_{M1}-gangliosidosis, G_{M2}-gangliosidoses (ví dụ như, thiếu hụt hoạt chất GM2, Tay-Sachs và Sandhoff)). Theo các phương án được đặc biệt ưu tiên, (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-florophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat hoặc muối dược dụng hoặc tiền chất của nó được sử dụng để ức chế và/hoặc làm giảm sự tích tụ của Gb3 và/hoặc lyso-Gb3 ở bệnh nhân bị bệnh Fabry, hoặc riêng hoặc là điều trị kết hợp với liệu pháp thay thế enzym (xem các Ví dụ). Theo phương án được ưu tiên, liệu pháp thay thế enzym bao gồm sử dụng alpha-galactosidaza A cho bệnh nhân Fabry. Thật vậy, các Ví dụ dưới đây chứng minh rằng chất ức chế GCS theo sáng chế làm giảm có hiệu quả sự tích đọng Gb3 và lyso-Gb3 ở mẫu chuột mắc bệnh Fabry, vì thế khuyến khích sử dụng nó làm phương pháp khả thi để điều trị bệnh Fabry. Hơn nữa, dữ liệu điều trị kết hợp in vivo cung cấp trong các Ví dụ này đề xuất một cách mạnh mẽ phương pháp điều trị kết hợp có thể là cả thêm vào và bổ sung.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như, ví dụ, (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-florophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat và Quinuclidin-3-yl (2-(4'-floro-[1,-biphenyl]-3-yl)propan-2-

yl)cacbamat có thể được sử dụng để làm giảm mức GluCer và GluSph trong não của đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh Gaucher thần kinh, hoặc riêng hoặc kết hợp với ERT (ví dụ, sử dụng glucocerebrosidaza).

Các phác đồ liều lượng cho thành phần liệu pháp phân tử nhỏ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế thường được xác định bởi các bác sĩ lâm sàng có tay nghề cao và được kỳ vọng để thay đổi đáng kể tùy thuộc vào bệnh tích đọng cụ thể đang được điều trị và tình trạng lâm sàng của người bệnh cụ thể. Các nguyên tắc chung để xác định phác đồ liều lượng đối với SMT đã cho theo sáng chế để điều trị bất kỳ bệnh tích đọng nào được biết đến rộng rãi đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Hướng dẫn đối với các phác đồ liều lượng có thể thu được từ bất kỳ tài liệu tham khảo nào trong nhiều tài liệu tham khảo được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật về chủ đề này. Hướng dẫn thêm nữa là có sẵn, ngoài những cái khác, từ việc xem lại các tài liệu tham khảo cụ thể được trích dẫn trong tài liệu này. Theo các phương án nhất định, các liều lượng như vậy có thể nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg đến khoảng 300 mg/kg, tốt hơn là từ khoảng 5 mg/kg đến khoảng 60 mg/kg (ví dụ, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg và 60 mg/kg) bằng cách dùng theo đường trong màng bụng, đường miệng hoặc tương đương từ một đến năm lần mỗi ngày. Các liều lượng như vậy có thể nằm trong khoảng từ 5 mg/kg đến khoảng 5 g/kg, tốt hơn là từ khoảng 10 mg/kg đến khoảng 1 g/kg bằng cách dùng theo đường miệng, trong màng bụng hoặc tương đương từ một đến năm lần mỗi ngày. Theo một phương án, các liều nằm trong khoảng từ 10 mg/ngày đến khoảng 500 mg/ngày (ví dụ, 10 mg/ngày, 20 mg/ngày, 30 mg/ngày, 40 mg/ngày, 50 mg/ngày, 60 mg/ngày, 70 mg/ngày, 80 mg/ngày, 90 mg/ngày, 100 mg/ngày, 110 mg/ngày, 120 mg/ngày, 130 mg/ngày, 140 mg/ngày, 150 mg/ngày, 160 mg/ngày, 170 mg/ngày, 180 mg/ngày, 190 mg/ngày, 200 mg/ngày, 210 mg/ngày, 220 mg/ngày, 230 mg/ngày, 240 mg/ngày, 250 mg/ngày, 260 mg/ngày, 270 mg/ngày, 280 mg/ngày, 290 mg/ngày, 300

mg/ngày). Phạm vi liều theo đường miệng được đặc biệt ưu tiên là từ khoảng 50 mg đến khoảng 100 mg, trong đó liều này được dùng hai lần mỗi ngày. Phạm vi liều theo đường miệng cụ thể đối với hợp chất theo sáng chế là từ khoảng 5 mg/kg/ngày đến khoảng 600 mg/kg/ngày. Ở phạm vi liều theo đường miệng cụ thể đối với hợp chất theo sáng chế là từ khoảng 1 mg/kg/ngày đến khoảng 120 mg/kg/ngày, ví dụ, 1 mg/kg/ngày, 5 mg/kg/ngày, 10 mg/kg/ngày, 15 mg/kg/ngày, 20 mg/kg/ngày, 25 mg/kg/ngày, 30 mg/kg/ngày, 35 mg/kg/ngày, 40 mg/kg/ngày, 45 mg/kg/ngày, 50 mg/kg/ngày, 55 mg/kg/ngày hoặc 60 mg/kg/ngày, 65 mg/kg/ngày, 70 mg/kg/ngày, 75 mg/kg/ngày, 80 mg/kg/ngày, 85 mg/kg/ngày, 90 mg/kg/ngày, 95 mg/kg/ngày, 100 mg/kg/ngày, 105 mg/kg/ngày, 110 mg/kg/ngày, 115 mg/kg/ngày hoặc 120 mg/kg/ngày.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các liệu pháp kết hợp của SMT bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế và liệu pháp ERT để điều trị các bệnh tích đọng tiêu thể. Một phần danh sách các bệnh tích đọng tiêu thể đã biết có thể được điều trị theo sáng chế được trình bày trong Bảng 1, bao gồm tên bệnh thông thường, vật chất được tích đọng, và sự thiếu hụt enzym tương ứng (được phỏng theo Bảng 38-4 của Kolodny et al., 1998, Id.).

BẢNG 1

Cách bệnh tích đọng tiêu thể		
Bệnh	**Vật chất tích đọng**	**Sự thiếu hụt enzym**
Các sphingolipitoza		
Gaucher	Glucoxerebrosit, glucosylsphingosin	Glucoxerebrosidaza
Niemann-Pick	Sphingomyelin	Sphingomyelinaza
Niemann-Pick B	Sphingomyelin	Sphingomyelinaza
Farber	Xeramit	xeramidaza
G_{M1}-gangliosidosis	G_{M1}-gangliosit,	G_{M1}-gangliosit-β-

	glycoprotein	galactosidaza
G_{M2}-gangliosidosis (Sandhoff)	G_{M2}-gangliosit, globosit	Hexosaminidaza A và B
Tay-Sachs	GM2-gangliosit	Hexosaminidaza A
Krabbe	Galactosylxeramit	β-Galactocerebrosidaza
Các mucopolysacaridoza		
Hurler-Scheie (MPS I)	Dermatan sunfat, heparin Sunfat	α-L-iduronidaza
Hunter (MPS II)	Dermatan sunfat, heparin sunfat	Iduronat sunfataza
Sanfilippo (MPS III)		
Loại A	Heparan sunfat	Heparan-N-sunfataza
Loại B	Heparan sunfat	N-axetyl-α-glucosaminidaza
Loại C	Heparan sunfat	Axetyl CoA:α-glucosaminit axetyl-transferaza
Loại D	Heparan sunfat	N-axetyl-α-glucosamin-6-sunfataza
Marquio (MPS IV)		
Loại A	Keratan sunfat	Galactosamin-6-sunfataza
Loại B	Keratan sunfat	β-galactosidaza
Maroteaux-Lamy (MPS VI)	Dermatan sunfat	Galactosamin-4-sunfataza (arylsunfataza B)
Sly (MPS VII)	Dermatan sunfat, heparan	β-glucuronidaza

	sunfat	
Mucosunfatidosis	Các sunfatit, các mucopolysacarit	Arylsunfataza A, B và C, các sunfataza khác
Các mucolipidoza		
Các sialidoza	Các sialyloligosacarit, Các glycoprotein	α-neuraminidaza
Mucolipitosis II	Các sialyloligosacarit, các glycoprotein, Các glycolipit	Các enzym huyết thanh cao, nguyên bào sợi thấp; N-axetyl-glucosamin-1-photphat transferaza
Mucolipitosis III	Các glycoprotein, các glycolipit	Tương tự như trên
Mucolipitosis IV	Các glycolipit, các glycoprotein	Mcoln 1 transm protein
Các bệnh về chuyển hoá cacbohydrat phức tạp khác		
Fabry	Globotriaosylxeramit(Gb 3), lyso-Gb3	α-galactosidaza A
Schindler	Các glycopeptit được liên kết ở vị trí nguyên tử O	α-N-axetylgalactosaminidaza
Pompe	Glycogen	α-glucosidaza
Bệnh tích đọng axit sialic	Axit sialic tự do	Không biết
Fucosidosis	Các fucoglycolipit, các fucosyloligosacarit	α-fucosidaza

Mannosidosis Aspartylglucosaminuria	Các mannosyloligosacarit Aspartylglucosamin	α-mannosidaza Aspartylglucosamin amidaza
Wolman	Các este cholesteryl, các triglyxerit	Lipaza axit
Các lipofuscinoza xeroit thần kinh (NCLs)*		
NCL ở trẻ sơ sinh	Các tích đọng dạng hạt osmophilic, Các saposin A và D thioesteraza	Palmitoyl-protein thioesteraza (PPT1)
Trẻ sơ sinh muộn	Các profile cong, ATP synthaza tiểu đơn vị c	Tripeptidyl proteaza 1 (TPP1)
Biến thể Phần Lan	Các profile dấu vân tay/ thẳng, ATP synthaza tiểu đơn vị c	CLN5
Biến thể	Các profile dấu vân tay/ thẳng, ATP synthaza tiểu đơn vị c	CLN6
Thiếu niên	Profile dấu vân tay, ATP synthaza tiểu đơn vị c	CLN3
Người lớn	Thay đổi	Không biết
Động kinh phương bắc	Profile thẳng,	CLN8

	ATP synthaza tiểu đơn vị c	
Biến thể Thổ Nhĩ Kỳ	Các profile dấu vân tay/thẳng – các thành phần không biết	Không biết
Các bệnh về vận chuyển và chuyển hoá cholesterol tiêu thể		
Niemann-Pick loại C	Cholesterol chưa được este hoá	NPC1 hoặc NPC2

* Davidson et al., The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Clinical Features and Molecular Basis of Disease. In Barranger JA and Cabrera- Salazar MA (Eds) Lysosomal Storage Disorders. 2007. pp. 371-388. Springer, New York, U.S.A.

Bất kỳ phương pháp nào được biết đến với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng để theo dõi tình trạng bệnh và hiệu quả của liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Các theo dõi lâm sàng về tình trạng bệnh có thể bao gồm nhưng không giới hạn thể tích cơ quan (ví dụ như gan, lá lách), hemoglobin, số lượng hồng cầu, hematocrit, giảm tiểu cầu, chứng suy mòn (sự hao mòn dần), và các mức chitinaza huyết tương (ví dụ chitotriosidaza). Chitotriosidaza, một enzym họ chitinaza, được biết là được tạo ra bởi các đại thực bào ở các mức cao ở các đối tượng mắc các bệnh tích đọng tiêu thể (xem Guo et al., 1995, J. Inherit. Metab. Dis. 18, 717-722; den Tandt et al., 1996, J. Inherit. Metab. Dis. 19, 344-350; Dodelson de Kremer et al., 1997, Medicina (Buenos Aires) 57, 677-684; Czartoryska et al., 2000, Clin. Biochem. 33, 147-149; Czartoryska et al., 1998, Clin. Biochem 31, 417-420; Mistry et al., 1997, Baillieres Clin. Haematol. 10, 817-838; Young et al., 1997, J. Inherit. Metab. Dis. 20, 595-602; Hollak et al., 1994, J. Clin. Invest. 93, 1288-1292). Tốt hơn là, chitotriosidaza được đo cùng với enzym chuyển hoá angiotensin và photphataza axit không kháng tartrat để theo dõi sự đáp ứng điều trị của các bệnh nhân Gaucher.

Các phương pháp và các công thức để sử dụng các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm tất cả các phương pháp và công thức được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, năm 1980 và những năm tiếp theo, xuất bản lần thứ 16 và các lần xuất bản tiếp theo, A. Oslo editor, Easton Pa.; Controlled Drug Delivery, năm 1987, xuất bản lần thứ 2, Joseph R. Robinson & Vincent H. L. Lee, eds., Marcel Dekker, ISBN: 0824775880; Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, 1999, Edith Mathiowitz, John Wiley & Sons, ISBN: 0471148288; Sáng chế Mỹ số 6.066.626 và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong đó; xem thêm, các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong các phần dưới đây).

Theo sáng chế, các phương pháp tiếp cận chung sau đây được đề xuất đối với liệu pháp kết hợp trong điều trị các bệnh tích đọng tiêu thể. Mỗi phương pháp tiếp cận chung bao gồm sự kết hợp liệu pháp thay thế enzym với liệu pháp phân tử nhỏ theo cách phù hợp với việc tối ưu hóa lợi ích lâm sàng trong khi giảm thiểu các bất lợi liên quan đến việc sử dụng từng liệu pháp riêng.

Theo một phương án của sáng chế, liệu pháp thay thế enzym (riêng hoặc kết hợp với liệu pháp phân tử nhỏ) được sử dụng để bắt đầu điều trị (ví dụ, để làm giảm thể tích đối tượng), và liệu pháp phân tử nhỏ được sử dụng sau giai đoạn làm giảm thể tích để đạt được và duy trì hiệu quả điều trị ổn định, lâu dài mà không cần phải tiêm ERT tĩnh mạch thường xuyên. Ví dụ, liệu pháp thay thế enzym có thể được tiêm tĩnh mạch (ví dụ như trong khoảng thời gian 1 đến 2 giờ) một lần, trên cơ sở hàng tuần, hai tuần một lần, hoặc hai tháng một lần, trong vài tuần hoặc vài tháng, hoặc dài hơn (ví dụ, cho đến khi cơ quan chỉ thị liên quan như lá lách hoặc gan cho thấy sự sụt giảm về kích thước). Hơn nữa, giai đoạn ERT của điều trị –làm giảm thể tích ban đầu có thể được thực hiện riêng hoặc kết hợp với liệu pháp phân tử nhỏ. Một thành phần điều trị nhỏ phân tử nhỏ được đặc biệt ưu tiên ở đó phân tử nhỏ là tương thích với sử dụng qua đường miệng, vì thế đề xuất sự giảm nhẹ hơn nữa sự can thiệp tĩnh mạch thường xuyên.

Luân phiên giữa ERT và SMT, hoặc bổ sung SMT với ERT khi cần thiết, đề xuất một chiến lược đồng thời tận dụng những điểm mạnh và giải quyết các điểm yếu kết hợp với mỗi liệu pháp khi sử dụng riêng. Một lợi thế của ERT, dù được sử dụng để làm giảm thể tích và/hoặc chăm sóc lâu dài hơn, đó là kinh nghiệm lâm sàng rộng lớn hơn nhiều có giá trị để thông báo các quyết định của bác sĩ. Hơn nữa, đối tượng có thể được điều chỉnh một cách hiệu quả với ERT trong giai đoạn làm giảm thể tích bằng cách, ví dụ, giám sát các chất chuyển hóa sinh hóa trong nước tiểu hoặc các mẫu khác của cơ thể, hoặc bằng cách đo thể tích cơ quan bị bệnh. Tuy nhiên, nhược điểm của ERT, là tần số sử dụng yêu cầu, thường bao gồm tiêm tĩnh mạch trên cơ sở hàng tuần hoặc hai tuần một lần do sự tái tích tụ liên tục của chất nền. Việc sử dụng liệu pháp phân tử nhỏ để làm giảm lượng hoặc ức chế sự tích tụ chất nền ở bệnh nhân có thể lần lượt làm giảm tần số sử dụng của ERT. Ví dụ, phá đồ liều liệu pháp thay thế enzym hai tuần một lần có thể được đề xuất "ngày nghỉ ERT" (ví dụ, bằng cách sử dụng SMT) để các mũi tiêm enzym thường xuyên là liệu pháp không cần thiết. Hơn nữa, việc điều trị bệnh tích đọng tiêu thể với liệu pháp kết hợp có thể đề xuất các phương pháp điều trị bổ sung. Thật vậy, như được chứng minh trong các ví dụ dưới đây, liệu pháp kết hợp giữa SMT và ERT có thể tạo ra những cải thiện đáng kể so với mỗi nền tảng điều trị riêng. Những dữ liệu này cho thấy rằng liệu pháp kết hợp bằng cách sử dụng SMT và ERT có thể là cả thêm vào và bổ sung. Theo một phương án, ERT có thể được sử dụng như là chiến lược làm giảm thể tích (tức là, để bắt đầu điều trị), tiếp theo hoặc đồng thời bổ sung với SMT bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế. Theo phương án khác, bệnh nhân được điều trị trước tiên với SMT bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế, tiếp theo hoặc đồng thời bổ sung với ERT. Theo các phương án khác, SMT được sử dụng để ức chế hoặc làm giảm sự tích tụ thêm của chất nền (hoặc sự tái tích tụ của chất nền nếu được sử dụng sau khi làm giảm thể tích với ERT) ở bệnh nhân mặc bệnh tích đọng tiêu thể, và tùy ý đề xuất ERT khi cần thiết để làm giảm sự tích tụ chất nền nữa. Theo

một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị kết hợp để điều trị đối tượng được chẩn đoán là có bệnh tích đọng tiêu thể bao gồm luân phiên giữa sử dụng liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị kết hợp để điều trị đối tượng được chẩn đoán là có bệnh tích đọng tiêu thể bao gồm đồng thời sử dụng liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ. Trong các liệu pháp kết hợp khác nhau của sáng chế, nó sẽ được hiểu rằng việc sử dụng liệu pháp phân tử nhỏ có thể xảy ra trước khi, đồng thời với, hoặc sau khi, sử dụng liệu pháp thay thế enzym. Tương tự như vậy, việc sử dụng liệu pháp thay thế enzym có thể xảy ra trước khi, đồng thời với, hoặc sau khi sử dụng liệu pháp phân tử nhỏ.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án của sáng chế, bệnh tích đọng tiêu thể được chọn từ nhóm gồm Gaucher (loại 1, 2 và 3), Niemann-Pick, Farber, G_{M1}-gangliosidosis, G_{M2}-gangliosidoses (ví dụ, GM2 Activator Deficiency, Tay-Sachs và Sandhoff), Krabbe, Hurler-Scheie (MPS I), Hunter (MPS II), Sanfilippo (MPS III) Loại A, Sanfilippo (MPS III) Loại B, Sanfilippo (MPS III) Loại C, Sanfilippo (MPS III) Loại D, Marquio (MPS IV) Loại A, Marquio (MPS IV) Loại B, Maroteaux-Lamy (MPS VI), Sly (MPS VII), mucosunfatidosis, sialidoses, mucolipitosis II, mucolipitosis III, mucolipitosis IV, Fabry, Schindler, Pompe, bệnh tích đọng axit sialic, fucosidosis, mannosidosis, aspartylglucosaminuria, Wolman, và lipofucsinoses xeroit tế bào thần kinh.

Hơn nữa, ERT đề xuất một lượng hiệu quả của ít nhất một trong số các enzym sau; glucoxerebrosidaza, sphingomyelinaza, xeramidaza, G_{M1}-gangliosit-beta-galactosidaza, hexosaminidaza A, hexosaminidaza B, beta-galactoxerebrosidaza, alpha-L-iduronidaza, iduronat sunfataza, heparan-N-sunfataza, N-axetyl-alpha-glucosaminidaza, axetyl CoA:alpha-glucosaminit axetyl-transferaza, N-axetyl-alpha-glucosamin-6-sunfataza, galactosamin-6-sunfataza, beta-galactosidaza, galactosamin-4-sunfataza (arylsunfataza B),

beta-glucuronidaza, arylsunfataza A, arylsunfataza C, alpha-neuraminidaza, N-axetyl-glucosamin-1photphat transferaza, alpha-galactosidaza A, alpha-N-axetylgalactosaminidaza, alpha-glucosidaza, alpha-fucosidaza, alpha-mannosidaza, aspartylglucosamin amidaza, lipaza axit, palmitoyl-protein thioesteraza (CLN-1), PPT1, TPP1, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, NPC1 hoặc NPC2.

Theo sáng chế, SMT và/hoặc ERT tạo ra sự suy giảm ở ít nhất một trong số các vật chất được tích đọng sau đây; glucoxerebrosit, sphingomyelin, xeramit, G_{M1}-gangliosit, G_{M2}-gangliosit, globosit, galactosylxeramit, dermatan sunfat, heparan sunfat, keratan sunfat, các sunfatit, các mucopolysacarit, các sialyloligosacarit, các glycoprotein, các sialyloligosacarit, các glycolipit, globotriaosylxeramit, các glycopeptit liên kết ở vị trí nguyên tử O, glycogen, axit sialic tự do, các fucoglycolipit, các fucosyloligosacarit, các mannosyloligosacarit, aspartylglucosamin, các este cholesteryl, các triglyxerit, các chất tích đọng osmophilic dạng hạt - các Saposin A và D, synthaza ATP tiểu đơn vị c, NPC1 hoặc NPC2.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, liệu pháp phân tử nhỏ bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hiệu quả của (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-florophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat (xem Hình. 2). Theo các phương án khác, liệu pháp phân tử nhỏ bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hiệu quả của Quinuclidin-3-yl (2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat (xem Hình. 2B). Liệu pháp phân tử nhỏ có thể bao gồm việc cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều hợp chất. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một trong số các hợp chất này là hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như các hợp chất được thể hiện trong các Hình. 2A và/hoặc 2B.

Liệu pháp thay thế enzym có thể gây ra các phản ứng miễn dịch không mong muốn. Do đó, các tác nhân ức chế miễn dịch có thể được sử dụng cùng với thành phần liệu pháp thay thế enzym của liệu pháp kết hợp của sáng chế. Các tác nhân như vậy cũng có thể được sử dụng với thành phần liệu pháp

phân tử nhỏ, nhưng nhu cầu can thiệp ở đây thường ít có khả năng. Bất kỳ tác nhân ức chế miễn dịch được biết đến với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng cùng với liệu pháp kết hợp của sáng chế. Các tác nhân ức chế miễn dịch như vậy bao gồm nhưng không giới hạn xyclosporin, FK506, rapamyxin, CTLA4-Ig, và các tác nhân kháng-TNF như etanercept (xem ví dụ Moder, 2000, Ann. Allergy Asthma Immunol. 84, 280-284; Nevins, 2000, Curr. Opin. Pediatr. 12, 146-150; Kurlberg et al., 2000, Scand. J. Immunol. 51, 224-230; Ideguchi et al., 2000, Neuroscience 95, 217-226; Potter et al., 1999, Ann. N.Y. Acad. Sci. 875, 159-174; Slavik et al., 1999, Immunol. Res. 19, 1-24; Gaziev et al., 1999, Bone Marrow Transplant. 25, 689-696; Henry, 1999, Clin. Transplant. 13, 209-220; Gummert et al., 1999, J. Am. Soc. Nephrol. 10, 1366-1380; Qi et al., 2000, Transplantation 69, 1275-1283). Thụ thể kháng-IL2 (.alpha.-subunit) kháng thể daclizumab (ví dụ Zenapax. TM.), mà đã được chứng minh có hiệu quả ở các bệnh nhân ghép, cũng có thể được sử dụng làm tác nhân ức chế miễn dịch (xem ví dụ Wiseman et al., 1999, Drugs 58, 1029-1042; Beniaminovitz et al., 2000, N. Engl J. Med. 342, 613-619; Ponticelli et al., 1999, Drugs R. D. 1, 55-60; Berard et al., 1999, Pharmacotherapy 19, 1127-1137; Eckhoff et al., 2000, Transplantation 69, 1867-1872; Ekberg et al., 2000, Transpl. Int. 13, 151-159). Các tác nhân ức chế miễn dịch bổ sung bao gồm nhưng không giới hạn kháng-CD2 (Branco et al., 1999, Transplantation 68, 1588-1596;. Przepiorka et al., 1998, Blood 92, 4066-4071), kháng-CD4 (Marinova-Mutafchieva et al., 2000, Arthritis Rheum. 43, 638-644; Fishwild et al., 1999, Clin. Immunol. 92, 138-152), và phối tử kháng-CD40 (Hong et al., 2000, Semin. Nephrol. 20, 108-125; Chirmule et al., 2000, J. Virol. 74, 3345-3352; Ito et al., 2000, J. Immunol. 164, 1230-1235).

Bất kỳ sự kết hợp nào của các tác nhân ức chế miễn dịch được biết đến với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng cùng với liệu pháp kết hợp của sáng chế. Một sự kết hợp tác nhân ức chế miễn dịch có ích lợi đặc

biệt là tacrolimus (FK506) cộng với sirolimus (rapamyxin) cộng với Daclizumab (thụ thể kháng-IL2 kháng thể .alpha.-tiểu đơn vị). Sự kết hợp này được chứng minh là có hiệu quả thay thế cho các steroit và xyclosporin, và đặc biệt khi nhắm vào gan. Hơn nữa, sự kết hợp này gần đây đã được chứng minh để cho phép cấy ghép tế bào tiểu đảo tụy thành công. Xem Denise Grady, The New York Times, Thứ bảy, ngày 27 tháng 5 năm 2000, các trang A1 và A11. Cũng xem A. M. Shapiro et al., ngày 27 tháng bảy năm 2000, "Islet Transplantation In Seven Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Using A Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen", N. Engl. J. Med. 343, 230-238; Ryan et al., 2001, Diabetes 50, 710-719. Plasmaphoresis bằng bất kỳ phương pháp nào được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật cũng có thể được sử dụng để loại bỏ hoặc làm suy kiệt các kháng thể có thể phát triển chống lại các thành phần khác nhau của liệu pháp kết hợp.

Các chất chỉ thị tình trạng miễn dịch của việc sử dụng theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn các kháng thể và các cytokin được biết đến với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ như, các interleukin, CSFs và các interferon (nói chung xem, Leonard et al., 2000, J. Allergy Clin. Immunol. 105, 877-888; Oberholzer et al., 2000, Crit. Care Med. 28 (4 Suppl.), N3-N12; Rubinstein et al., 1998, Cytokine Growth Factor Rev. 9, 175-181). Ví dụ, các kháng thể hoaatj tính miễn dịch đặc biệt với enzym thay thế có thể được theo dõi để xác định tình trạng miễn dịch của đối tượng. Trong số hai tá hoặc các interleukin đã biết như vậy, các chất chỉ thị tình trạng miễn dịch được ưu tiên cụ thể là IL-1.alpha., IL-2, IL-4, IL-8 và IL-10. Trong số các yếu tố kích thích khuẩn lạc (CSFs), các chất chỉ thị tình trạng miễn dịch được ưu tiên cụ thể là G-CSF, GM-CSF và M-CSF. Trong số các interferon, một hoặc nhiều alpha, beta hay gamma interferon được ưu tiên làm các chất chỉ thị tình trạng miễn dịch.

Trong các phần tiếp theo, các thành phần khác nhau mà có thể được sử dụng cho tám bệnh tích đọng tiêu thể cụ thể được đề xuất (tức là, Gaucher

(bao gồm các loại 1, 2 và 3), Fabry, Niemann-Pick B, Hunter, Morquio, Maroteaux-Lamy, Pompe, và Hurler- Scheie). Trong các phần tiếp theo, cho phép bộc lộ thêm nữa đối với các thành phần liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế được đề xuất.

Gaucher

Như đã nói ở trên, bệnh Gaucher là do sự thiếu hụt của glucoxerebrosidaza enzym (beta-D-glucosyl-N-acylsphingosin glucohydrolaza, EC 3.2.1.45) và sự tích tụ của glucoxerebrosit (glucosylxeramit). Đối với thành phần liệu pháp thay thế enzym của liệu pháp kết hợp theo sáng chế để điều trị bệnh Gaucher, một số tài liệu tham khảo có sẵn trong đó đưa ra các phác đồ liều lượng đầy đủ và thông tin hữu ích khác liên quan đến điều trị (xem Morales, 1996, Gaucher's Disease: A Review, The Annals of Pharmacotherapy 30, 381-388; Rosenthal et al., 1995, Enzyme Replacement Therapy for Gaucher's Disease: Skeletal Responses to Macrophage-targeted Glucocerebrosidase, Pediatrics 96, 629-637; Barton et al., 1991, Replacement Therapy for Inherited Enzyme deficiency-Macrophage-targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease, New England Journal of Medicine 324, 1464-1470; Grabowski et al., 1995, Enzym Therapy in Type 1 Gaucher Disease: Comparative Efficiacy of Mannose-terminated Glucocerebrosidase from Natural and Recombinant Sources, Annals of Internal Medicine 122, 33-39; Pastores et al., 1993, Enzym Therapy in Gaucher Disease Type 1: Dosage Efficiacy and Adverse Effects in 33 Patients treated for 6 to 24 Months, Blood 82, 408-416); và Weinreb et al., Am. J. Med.; 113 (2): 112-9 (2002).

Theo một phương án, phác đồ liều lượng ERT là từ 2,5 đơn vị mỗi kg (U/kg) ba lần một tuần đến 60 U/kg mỗi hai tuần một lần được đề xuất, ở đó các enzym được sử dụng bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 đến 2 giờ. Một đơn vị của glucoxerebrosidaza được định nghĩa là lượng enzym xúc tác sự thủy phân của một micromol chất nền tổng hợp para-nitrophenyl-p-D-

glucopyranosit mỗi phút ở 37°C. Theo phương án khác, phác đồ liều lượng từ 1 U/kg ba lần một tuần đến 120 U/kg mỗi hai tuần một lần được đề xuất. Theo một phương án khác nữa, phác đồ liều lượng từ 0,25 U/kg ang ngày hoặc ba lần một tuần đến 600 U/kg mỗi 2 đến 6 tuần một lần được đề xuất.

Từ năm 1991, algluxeraza (Ceredaza®) đã có sẵn từ Genzym Corporation. Algluxeraza là dạng biến đổi của glucoxerebrosidaza có nguồn gốc từ nhau thai. Năm 1994, imigluxeraza (Cerezyme®) cũng trở nên có sẵn từ Genzyme Corporation. Imigluxeraza là dạng biến đổi của glucoxerebrosidaza bắt nguồn từ biểu hiện của ADN tái tổ hợp trong hệ thống nuôi cấy tế bào động vật có vú (các tế bào buồng trứng chuột đồng Hamster). Imigluxeraza là glycoprotein đơn phân của 497 axit amin gồm có bốn vị trí glycosyl hóa được liên kết ở vị trí nguyên tử N. Imigluxeraza có những ưu điểm của nguồn cung không giới hạn về mặt lý thuyết và cơ hội làm giảm các chất ô nhiễm sinh học liên quan đến agluxeraza có nguồn gốc từ nhau thai. Các enzym này được biến đổi tại các vị trí glycosyl hoá của chúng để lộ các gốc mannoza, một sự điều động mà cải thiện mục tiêu tiêu thể qua thụ thể mannoza-6-photphat. Imigluxeraza khác với glucoxerebrosidaza nhau thai bởi một axit amin ở vị trí 495 nơi histidin được thay thế cho arginin. Một số phác đồ liều lượng của các sản phẩm này được biết đến là có hiệu quả (xem Morales, 1996, Id.; Rosenthal et al., 1995, Id.; Barton et al., 1991, Id.; Grabowski et al., 1995, Id.; Pastores et al., 1993, Id.). Ví dụ, phác đồ liều lượng 60 U/kg mỗi hai tuần một lần là có lợi ích lâm sàng ở các đối tượng mắc bệnh từ trung bình đến nghiêm trọng. Các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở trên và các quảng cáo được đóng trong thùng cho các sản phẩm này nên được tư vấn bởi bác sĩ có tay nghề cao trong lĩnh vực kỹ thuật đối với phác đồ liều lượng bổ sung và thông tin sử dụng. Xem thêm các sáng chế Mỹ số 5.236.838 và 5.549.892 được trao cho Genzyme Corporation.

Như đã nói ở trên, bệnh Gaucher do bởi sự thiếu hụt của enzym tiêu thể glucoxerebrosidaza (GC). Trong các kiểu hình phổ biến nhất của bệnh

Gaucher (loại 1), bệnh lý được giới hạn trong các hệ thống lưới nội mô và xương và không có triệu chứng thần kinh. Xem Barranger, Glucosylceramide lipitosis: Gaucher Disease. In: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, editor. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill. pp. 3635-3668 (2001). Ở bệnh Gaucher thần kinh (nGD), được chia nhỏ thành bệnh Gaucher loại 2 và loại 3, sự thiếu hụt của glucoxerebrosidaza (GC) khiến glucosylxeramit (GluCer; GL-1) và glucosylsphingosin (GluSph) tích tụ trong não, dẫn đến sự suy yếu thần kinh. Bệnh Gaucher loại 2 được đặc trưng bởi khởi phát sớm, tiến triển nhanh, bệnh lý sâu rộng ở nội tạng và hệ thần kinh trung ương, và thường tử vong trước 2 tuổi. Bệnh Gaucher lLoại 3, còn được gọi là nGD bán cấp, là kiểu hình trung gian khác với tuổi khởi phát và các mức độ nghiêm trọng khác nhau và các tốc độ tiến triển. Goker-Alpan et al., The Journal of Pediatrics 143: 273-276 (2003). Một phát triển gần đây đã tạo ra mẫu chuột K14 lnl/lnl mắc bệnh Gaucher loại 2 (sau đây gọi là "chuột K14"); mẫu chuột này gần như tóm tắt lại bệnh ở người cho thấy sự mất điều hòa, co giật, co cứng và tuổi thọ trung bình giảm chỉ 14 ngày. Enquist et al., PNAS 104: 17.483-17.488 (2007).

Như ở các bệnh nhân mắc bệnh nGD, một số mẫu chuột của bệnh này đã gia tăng các mức GluCer và GluSph trong não do sự thiếu hụt hoạt tính GC. Liu et al., PNAS 95: 2503-2508 (1998) và Nilsson, J. Neurochem 39: 709-718 (1982). Các con chuột "K14" thể hiện kiểu hình thần kinh mà chia sẻ nhiều đặc tính bệnh lý với bệnh Gaucher loại 2, chẳng hạn như thoái hóa thần kinh, astrogliosis, tăng sinh tiểu thần kinh đệm, và gia tăng các mức GluCer và GluSph ở các vùng não cụ thể. Enquist et al. (2007).

Quản lý lâm sàng các bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi nGD đặt ra một thách thức cho các bác sĩ điều trị vì cả mức độ nghiêm trọng của bệnh loại 2 và sự bất lực của các liệu pháp hiện nay để vượt qua hàng rào máu não (BBB). Việc điều trị không nGD hiện nay dựa vào sự phân phối glucocerebrosidaza tái tổ hợp ở người trong tĩnh mạch (Imiglucerase; Cerezyme™) để thay thế enzym

bị thiếu hoặc sử dụng các chất ức chế synthaza glucosylxeramit để làm giảm sự tạo thành chất nền (GL-1). Tuy nhiên, những loại thuốc này không vượt qua hàng rào máu não, và vì thế không được mong đợi sẽ mang lại lợi ích điều trị cho các bệnh nhân nGD. Các chất ức chế synthaza glucosylxeramit phân tử nhỏ hiện nay ở bệnh viện không có khả năng để giải quyết các kiểu hình thần kinh của nGD. Sự đánh giá về hợp chất theo sáng chế, Quinuclidin-3-y l(2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat (sau đây gọi là "Gz161"), ở mẫu chuột K14 bị bệnh Gaucher loại 2 chứng minh rằng nó có thể làm giảm thực sự GluCer và GluSph não (xem các Ví dụ từ 122 đến 125). Nó cũng làm giảm bệnh lý thần kinh não và kéo dài tuổi thọ của mẫu này. Hơn nữa, phương pháp kết hợp bằng cách sử dụng cả thay thế enzym và phân tử nhỏ làm giảm chất nền có thể đại diện cho liệu pháp vượt trội để điều trị bệnh Gaucher loại 2.

Fabry

Như đã nói trước đây, bệnh Fabry là do sự thiếu hụt của enzym tiêu thể alpha-galactosidaza A. Sự khiếm khuyết enzym dẫn đến sự tích đọng toàn thân của các glycosphingolipit có các nhóm chức alpha-galactosyl cuối, chủ yếu là globotriaosylxeramit (GL3 hoặc Gb3) và, ở mức độ thấp hơn, galabiosylxeramit và các glycosphingolipit nhóm máu B.

Một số thử nghiệm là có sẵn để theo dõi tiến triển của bệnh và để xác định khi nào chuyển sang phương pháp điều trị khác. Theo một phương án, thử nghiệm để xác định hoạt tính cụ thể của alpha-galactosidaza A trong mẫu mô có thể được sử dụng. Theo phương án khác, thử nghiệm để xác định sự tích tụ của Gb3 có thể được sử dụng. Theo phương án khác, bác sĩ có thể khảo nghiệm sự tích đọng của các chất nền glycosphingolipit trong các dịch thể và trong các tiêu thể của nội mạc mạch máu, các tế bào cơ mô quanh mao mạch và trơn của các mạch máu. Các biểu hiện lâm sàng khác mà có thể là các chất chỉ thị hữu ích cho việc quản lý bệnh bao gồm protein niệu, hoặc các dấu hiệu khác của suy thận như các tế bào màu đỏ hoặc huyết cầu trong nước tiểu, và

tốc độ lắng hồng cầu cao. Một thử nghiệm cũng có thể theo dõi tình trạng thiếu máu, nồng độ sắt trong huyết thanh giảm, nồng độ beta-thromboglobulin cao, và số lượng hồng cầu lưới hoặc kết tập tiểu cầu cao. Thật vậy, bất kỳ phương pháp nào để theo dõi tiến triển của bệnh mà được biết đến với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng (nói chung xem Desnick RJ et al., 1995, .alpha.-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease, In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver et al., eds., McGraw-Hill, N.Y., 7.sup.th ed., pages 2741-2784). Dấu hiệu thay thế được ưu tiên là đau để theo dõi quản lý bệnh Fabry. Các phương pháp được ưu tiên khác bao gồm việc đo độ thành thải tổng của enzym và/hoặc chất nền từ dịch thể hoặc mẫu sinh thiết. Phác đồ liều lượng được ưu tiên đối với liệu pháp thay thế enzym ở bệnh Fabry là từ 1 đến 10 mg/kg i.v. mỗi ngày khác. Phác đồ liều lượng từ 0,1 đến 100 mg/kg i.v. ở tần số từ mỗi lần cách ngày đến một lần mỗi tuần hoặc mỗi hai tuần có thể được sử dụng.

Niemann-Pick B

Như đã nói trước đây, bệnh Niemann-Pick B là do hoạt tính của enzym tiêu thể sphingomyelinaza axit giảm và sự tích tụ của lipit màng, chủ yếu là sphingomyelin. Liều lượng hiệu quả của sphingomyelinaza axit thay thế được cung cấp có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg trọng lượng cơ thể ở tần số từ mỗi ngày khác đến hàng tuần, mỗi hai tuần một lần, hoặc mỗi hai tháng một lần. Theo các phương án khác, liều lượng hiệu quả có thể nằm trong khoảng từ 0,03 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg; từ khoảng 0,03 mg/kg đến khoảng 0,1 mg/kg; và/hoặc từ khoảng 0,3 mg/kg đến khoảng 0,6 mg/kg. Theo phương án cụ thể, bệnh nhân đang sử dụng sphingomyelinaza axit trong phác đồ liều tăng dần ở các liều liên tiếp sau đây: 0,1 mg/kg; 0,3 mg/kg; 0,6 mg/kg; và 1,0 mg/kg, trong đó mỗi liều sphingomyelinaza axit được dùng ít nhất hai lần, và mỗi liều được dùng ở khoảng cách 2 tuần, và trong đó bệnh nhân được theo dõi các tác dụng phụ độc hại trước khi tăng liều

lên mức tiếp theo (xem U.S. Patent Application Publication No. 2011/0052559).

Hurler-Scheie (MPS I)

Bệnh Hurler, Scheie, và Hurler-Scheie, còn được gọi là MPS I, là do sự bất hoạt của alpha-iduronidaza và sự tích tụ của dermatan sunfat và heparan sulfat. Một số thử nghiệm là có sẵn để theo dõi tiến triển của bệnh MPS I. Ví dụ, hoạt tính của enzym alpha-iduronidaza có thể được theo dõi trong các mẫu sinh thiết mô hoặc các tế bào nuôi cấy thu được từ máu ngoại vi. Ngoài ra, biện pháp tiện lợi đo lường sự tiến triển bệnh ở MPS I và các mucopolysacaridoza khác là sự bài tiết nước tiểu của các glycosaminoglycan dermatan sunfat và heparan sunfat (xem Neufeld et al., 1995, Id.). Theo phương án cụ thể, enzym alpha-iduronidaza được dùng một lần mỗi tuần như truyền trong tĩnh mạch ở liều lượng 0,58 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Hunter (MPS II)

Bệnh Hunter (còn được gọi là MPS II) à do sự bất hoạt của sulfataza iduronat và sự tích tụ của dermatan sunfat và heparan sunfat. Bệnh Hunter biểu hiện lâm sàng ở các dạng bệnh nặng và nhẹ. Phác đồ liều lượng của enzym điều trị từ 1,5 mg/kg mỗi hai tuần đến 50 mg/kg mỗi tuần được ưu tiên.

Morquio (MPS IV)

Hội chứng Morquio (còn được gọi là MPS IV) do bởi sự tích tụ của keratan sunfat do sự bất hoạt của một trong hai enzym. Ở MPS IVA enzym bất hoạt là galactosamin-6-sulfataza và ở MPS IVB enzym bất hoạt là beta-galactosidaza. Phác đồ liều lượng của enzym điều trị từ 1,5 mg/kg mỗi hai tuần đến 50 mg/kg mỗi tuần được ưu tiên.

Maroteaux-Lamy (MPS VI)

Hội chứng Maroteaux-Lamy (còn được gọi là MPS VI) là do sự bất hoạt của alactosamin-4-sulfataza (arylsulfataza B) và sự tích tụ của dermatan sunfat. Phác đồ liều lượng từ 1,5 mg/kg mỗi hai tuần đến 50 mg/kg mỗi tuần

là khoảng được ưu tiên của enzym điều trị hiệu quả được đề xuất bởi ERT. Tuỳ ý, liều lượng được sử dụng là nhỏ hơn hoặc bằng 10 mg/kg mỗi tuần. Dấu hiệu thay thế được ưu tiên đối với sự tiến triển của bệnh MPS VI là các mức proteoglycan.

Pompe

Bệnh Pompe là do sự bất hoạt của enzym alpha-glucosidaza axit và sự tích tụ của glycogen. Gen alpha-glucosidaza axit nằm trên nhiễm sắc thể 17 ở người và được đặt tên là GAA. Đầu tiên, H. G. Hers đề xuất khái niệm bệnh tiêu thể bẩm sinh dựa trên các nghiên cứu của ông về bệnh này, mà được ông gọi là bệnh tích đọng glycogen loại II (GSD II) và hiện nay cũng được gọi là thiếu hụt maltaza axit (AMD) (xem Hers, 1965, Gastroenterology 48, 625). Theo phương án cụ thể, GAA được dùng mỗi 2 tuần như truyền trong tĩnh mạch ở liều lượng 20 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Một số thử nghiệm là có sẵn để theo dõi tiến triển của bệnh Pompe. Bất kỳ thử nghiệm nào được biết đến với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng. Ví dụ, chuyên gia trong lĩnh vực có thể khảo nghiệm sự tích tụ của các hạt glycogen trong tiêu thể, cụ thể là ở cơ tim, gan và các sợi cơ xương thu được từ sinh thiết. Hoạt tính của enzym alpha-glucosidaza cũng có thể được theo dõi trong các mẫu sinh thiết hoặc các tế bào nuôi cấy thu được từ máu ngoại vi. Sự tăng creatin kinaza (CK) trong huyết thanh có thể được theo dõi như là dấu hiệu của sự tiến triển của bệnh. CK trong huyết thanh có thể được nâng lên đến mười lần ở những bệnh nhân khởi phát ở trẻ sơ sinh và thường được nâng lên ở mức độ thấp hơn ở những bệnh nhân khởi phát ở người lớn. Xem Hirschhorn R, 1995, Glycogen Storage Disease Type II: Acid alpha-Glucosidase (Axit Maltase) Deficiency, In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver et al., eds., McGraw-Hill, N.Y., 7.sup. th ed., trang 2443-2464.

Liệu pháp thay thế enzym

Các phần sau đây trình bày công bố cụ thể và các phương án thay thế có sẵn đối với thành phần liệu pháp thay thế enzym của liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Nói chung, các phác đồ liều lượng đối với thành phần liệu pháp thay thế enzym của liệu pháp kết hợp theo sáng chế thường được xác định bởi bác sĩ có tay nghề cao. Một vài ví dụ về các phác đồ liều lượng để điều trị bệnh Gaucher với glucoxerebrosidaza được đề xuất ở trên. Các nguyên tắc chung để xác định phác đồ liều lượng đối với bất kỳ thành phần ERT đã cho của liệu pháp kết hợp theo sáng chế để điều trị bất kỳ LSD sẽ được rõ ràng với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật từ thông tin công khai sẵn, chẳng hạn như, ví dụ, xem xét lại các tài liệu tham khảo cụ thể được trích dẫn trong các phần đối với mỗi LSD cụ thể. ERT có thể được dùng cho bệnh nhân bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch. Tiêm truyền tâm thất não và/hoặc nội tuỷ mạc có thể được sử dụng (ví dụ, ngoài việc truyền tĩnh mạch) để cung cấp ERT cho bệnh nhân được chẩn đoán với bệnh tích đọng tiêu thể có các biểu hiện CNS.

Bất kỳ phương pháp nào được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng để sản xuất các enzym được sử dụng trong thành phần liệu pháp thay thế enzym của liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Nhiều phương pháp như vậy được biết đến và bao gồm nhưng không giới hạn công nghệ hoạt hoá gen (Gene Activation technology) phát triển bởi Shire pic (xem các sáng chế Mỹ số 5.968.502 và 5.272.071).

Các u nang thận xuất hiện ở một phần ba những người trên 50 tuổi. Trong khi hầu hết là các u nang đơn giản, bệnh u nang thận có nhiều nguyên nhân. Danh mục lớn của bệnh u nang bao gồm những bệnh sau:

Bẩm sinh - Loạn sản u nang bẩm sinh;

Di truyền - Bệnh thận đa u nang tự phát (ARPKD), bệnh thận đa u nang chiếm ưu thế (ADPKD), phức hợp bệnh thận u nang nephronophthisis-tủy (NMCD);

Mắc phải – Bệnh thận u nang đơn, bệnh u nang thận mắc phải;

U nang liên quan đến bệnh toàn thân - Hội chứng Von Hippel-Lindau (VHLS), xơ cứng củ (TS) và

Ác tính - Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC).

Các u nang lớn hơn phổ biến nhất là các u nang mắc phải, các u nang đơn, và các u nang với ADPKD. Các u nang nhỏ hơn có liên quan đến ARPKD, NMCD, và thận xốp tủy (MSK). Ở người lớn, u mỡ mạch thận và RCC cũng có thể thể hiện các tổn thương nang.

Bệnh thận đa nang (PKD)

Bệnh thận đa nang (PKD) mô tả một số tình trạng, trong đó các u nang chứa đầy chất lỏng tạo thành trong thận. Các u nang thường phát triển trong các phân đoạn yếu của các ống mang nước tiểu từ cầu thận. Sự phát triển của u nang này chiếm chỗ của mô thận khỏe mạnh. Thận phình ra để chứa được u nang này, có thể nặng tới 9 kg. Có nhiều dạng PKD, cả dạng di truyền và không di truyền.

PKD chiếm ưu thế (ADPKD) là dạng phổ biến nhất, di truyền. Các triệu chứng của ADPKD thường phát triển trong độ tuổi giữa 30 và 40, nhưng chúng có thể bắt đầu sớm hơn, ngay cả trong thời thơ ấu. Khoảng 90 phần trăm của tất cả các trường hợp PKD là PKD chiếm ưu thế. ADPKD do bởi sự đột biến ở gen PKD1 mã hóa polycystin-1 (85% các trường hợp) hoặc gen PKD2 mã hóa polycystin-1 (15% các trường hợp).

PKD tự phát (ARPKD) là dạng hiếm, không di truyền. Các triệu chứng của PKD tự phát bắt đầu ở những tháng đầu tiên trong đời, thậm chí trong bụng mẹ.

Bệnh thận u nang mắc phải (ACKD) phát triển kết hợp với các vấn đề về thận lâu dài, nhất là ở những bệnh nhân suy thận và những bệnh nhân đã được chạy thận nhân tạo trong một thời gian dài. Vì thế bệnh có xu hướng xảy ra ở những năm cuối đời. Nó không phải là dạng di truyền của PKD.

Các bệnh u nang thận bao gồm, nhưng không giới hạn ở các bệnh u nang thận như: bệnh u nang thận mắc phải (ARCD), bệnh u nang thận liên quan

đến chạy thận nhân tạo, bệnh thận đa u nang chiếm ưu thế (ADPKD), bệnh thận đa u nang tự phát (ARPKD), bệnh thận đa nang bẩm sinh (CMK), loạn sản thận đa nang, bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), thận xốp tủy (MSK), phức hợp bệnh thận u nang nephronophthisis-tuỷ (NMCD), phức hợp bệnh thận u nang nephronophthisis-tuỷ niệu, nephronophthisis ở trẻ vị thành niên, bệnh thận u nang tuỷ, ung thư biểu mô tế bảo thận (RCC), bệnh xơ cứng củ (TS), hội chứng von Hippel-Lindau (VHLS).

Khi PKD khiến thận bị suy, mà thường xảy ra sau nhiều năm, bệnh nhân cần chạy thận hoặc ghép thận. Khoảng một nửa trong số các bệnh nhân bị loại chính của PKD tiến triển tới suy thận. PKD có thể gây ra các u nang trong gan và các vấn đề ở các cơ quan khác, chẳng hạn như tim và các mạch máu trong não. Những biến chứng này phân biệt PKD với các u nang "đơn giản" vô hại thông thường mà thường tạo thành trong thận ở những năm cuối đời.

Ở Mỹ, có khoảng 600.000 người, và trên toàn thế giới có khoảng 12,5 triệu người mắc PKD, và nó là nguyên nhân hàng đầu của bệnh suy thận. Ba yếu tố xác định phân loại u nang: nguyên nhân của nó (mắc phải, di truyền), các đặc tính của nó (phức tạp, đơn giản, đa, đơn), và vị trí của nó (bên ngoài (vỏ não) hoặc bên trong (tuỷ) mô thận).

Tại thời điểm này, PKD không có thuốc chữa. Các phương pháp điều trị đối với PKD bao gồm dùng thuốc và phẫu thuật để giảm đau, thuốc kháng sinh để giải quyết các bệnh nhiễm trùng, lọc máu để thay thế chức năng của thận hư và ghép thận. Vì vậy, có nhu cầu phát triển các phương pháp điều trị hiệu quả hơn đối với PKD.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp để điều trị, cải thiện hoặc phòng ngừa nhiều bệnh u nang. Các bệnh u nang này bao gồm, nhưng không giới hạn ở các bệnh u nang thận như: bệnh u nang thận mắc phải (ARCD), bệnh u nang thận liên quan đến chạy thận nhân tạo, bệnh thận đa u nang chiếm ưu thế (ADPKD), bệnh thận đa u nang tự phát (ARPKD), bệnh

thận đa u nang bẩm sinh (CMK), loạn sản thận đa nang, bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), thận xốp tủy (MSK), phức hợp bệnh thận u nang nephronophthisis-tủy (NMCD), phức hợp bệnh thận u nang nephronophthisis-niệu tủy, nephronophthisis ở trẻ vị thành niên, bệnh thận u nang tuỷ, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC), xơ cứng củ (TS), hội chứng von Hippel-Lindau (VHLS). Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp để điều trị, cải thiện hoặc phòng ngừa bệnh thận đa u nang.

Liệu pháp phân tử nhỏ

Phần sau đây cũng trình bày các công bố cụ thể và các phương án thay thế có sẵn đối với thành phần liệu pháp phân tử nhỏ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế. Các phác đồ liều lượng đối với thành phần liệu pháp phân tử nhỏ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế thường được xác định bởi bác sĩ có tay nghề cao và được dự kiến sẽ thay đổi đáng kể tùy thuộc vào bệnh tích đọng cụ thể đang được điều trị và tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân cụ thể. Các nguyên tắc chung để xác định phác đồ liều lượng đối với thành phần SMT đã cho của bất kỳ liệu pháp kết hợp nào theo sáng chế để điều trị bất kỳ bệnh tích đọng nào được biết đến rộng rãi với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Sự hướng dẫn đối với các phác đồ liều lượng có thể được lấy từ bất kỳ trong số nhiều tài liệu tham khảo được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật về chủ đề này. Sự hướng dẫn thêm nữa là có sẵn, không kể những tài liệu khác, từ việc xem lại các tài liệu tham khảo cụ thể được trích dẫn trong tài liệu này.

Nói chung, các hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn như, ví dụ, (S)-Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-florophenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat và Quinuclidin-3-yl (2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat có thể được sử dụng trong các liệu pháp kết hợp theo sáng chế để điều trị hầu như bất kỳ bệnh tích đọng nào do bởi thương tổn trong quá trình glycosphingolipit (ví dụ: Gaucher, Fabry, G_{M1}-gangliosidosis và G_{M2}-gangliosidoses (ví dụ, GM2 Activator Deficiency, Tay-Sachs và Sandhoff)). Tương tự như vậy, các aminoglycosit (ví dụ gentamixin, G418) có thể được

sử dụng trong các liệu pháp kết hợp theo sáng chế đối với bất kỳ bệnh tích đọng riêng lẻ nào có một đột biến dừng đơn vị mã sớm (tức là, đột biến vô nghĩa). Các đột biến như vậy là đặc biệt phổ biến ở hội chứng Hurler. Thành phần liệu pháp phân tử nhỏ của liệu pháp kết hợp theo sáng chế được đặc biệt ưu tiên ở nơi có sự biểu hiện ở hệ thần kinh trung ương với bệnh tích đọng đang được điều trị (ví dụ, Sandhoff, Tay-Sachs, Niemann-Pick Type A, và Gaucher loại 2 và 3), vì các phân tử nhỏ thường có thể vượt qua hàng rào máu não một cách dễ dàng khi so sánh với các liệu pháp khác.

Các liều lượng được ưu tiên của các chất ức chế chất nền được sử dụng trong liệu pháp kết hợp theo sáng chế được xác định dễ dàng bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo các phương án nhất định, các liều lượng như vậy có thể nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg đến khoảng 300 mg/kg, tốt hơn là từ khoảng 5 mg/kg đến khoảng 60 mg/kg (ví dụ, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg và 60 mg/kg) bằng cách dùng theo đường trong màng bụng, đường miệng hoặc tương đương từ một đến năm lần mỗi ngày. Các liều lượng như vậy có thể nằm trong khoảng từ 5 mg/kg đến khoảng 5 g/kg, tốt hơn là từ khoảng 10 mg/kg đến khoảng 1 g/kg bằng cách dùng theo đường miệng, trong màng bụng hoặc tương đương từ một đến năm lần mỗi ngày. Theo một phương án, các liều nằm trong khoảng từ 10 mg/ngày đến khoảng 500 mg/ngày (ví dụ, 10 mg/ngày, 20 mg/ngày, 30 mg/ngày, 40 mg/ngày, 50 mg/ngày, 60 mg/ngày, 70 mg/ngày, 80 mg/ngày, 90 mg/ngày, 100 mg/ngày, 110 mg/ngày, 120 mg/ngày, 130 mg/ngày, 140 mg/ngày, 150 mg/ngày, 160 mg/ngày, 170 mg/ngày, 180 mg/ngày, 190 mg/ngày, 200 mg/ngày, 210 mg/ngày, 220 mg/ngày, 230 mg/ngày, 240 mg/ngày, 250 mg/ngày, 260 mg/ngày , 270 mg/ngày, 280 mg/ngày, 290 mg/ngày, 300 mg/ngày). Phạm vi liều dùng theo đường miệng được ưu tiên cụ thể là từ khoảng 50 mg đến khoảng 100 mg, trong đó liều này được dùng hai lần mỗi ngày. Phạm vi liều theo đường miệng cụ thể đối với hợp chất theo sáng chế là từ khoảng 5

mg/kg/ngày đến khoảng 600 mg/kg/ngày. Ở phạm vi liều theo đường miệng cụ thể đối với hợp chất theo sáng chế là từ khoảng 1 mg/kg/ngày đến khoảng 100 mg/kg/ngày, ví dụ, 1 mg/kg/ngày, 5 mg/kg/ngày, 10 mg/kg/ngày, 15 mg/kg/ngày, 20 mg/kg/ngày, 25 mg/kg/ngày, 30 mg/kg/ngày, 35 mg/kg/ngày, 40 mg/kg/ngày, 45 mg/kg/ngày, 50 mg/kg/ngày, 55 mg/kg/ngày hoặc 60 mg/kg/ngày, 65 mg/kg/ngày, 70 mg/kg/ngày, 75 mg/kg/ngày, 80 mg/kg/ngày, 85 mg/kg/ngày, 90 mg/kg/ngày, 95 mg/kg/ngày hoặc 100 mg/kg/ngày.

Sự kết hợp luân phiên của các nền tảng điều trị (tức là, liệu pháp thay thế enzym và liệu pháp phân tử nhỏ) được ưu tiên. Tuy nhiên, các đối tượng cũng có thể được điều trị bằng cách lồng ghép cả hai liệu pháp khi cần thiết, như được xác định bởi bác sĩ có tay nghề cao. Các ví dụ về các lịch trình điều trị có thể bao gồm nhưng không giới hạn: (1) SMT tiếp theo ERT; (2) ERT tiếp theo SMT; và (3) ERT và SMT được đề xuất cùng một lúc. Như đã nói trước đây, lồng ghép các nền tảng điều trị theo thời gian cũng có thể được thực hiện, khi cần thiết, tùy thuộc vào diễn biến lâm sàng của bệnh tích đọng cụ thể ở đối tượng cụ thể.

Các khoảng thời gian điều trị đối với các liệu pháp kết hợp khác nhau có thể rất khác nhau và thường là khác nhau giữa các bệnh tích đọng khác nhau và các đối tượng khác nhau tùy thuộc vào các vật chất tích đọng được tích tụ nhiều như thế nào. Ví dụ, sự tích tụ vật chất tích đọng ở Fabry có thể là chậm so với sự tích tụ vật chất tích đọng nhanh ở Pompe. Sự chuẩn độ của bệnh tích đọng cụ thể ở đối tượng cụ thể được thực hiện bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách theo dõi các dấu hiệu lâm sàng của sự tiến triển bệnh và điều trị thành công.

Các đại phân tử khác nhau mà tích tụ ở các bệnh tích đọng tiêu thể phân bố không đồng đều, mà thay vào đó được tích tụ ở một số vị trí được ưu tiên nhất định đối với mỗi bệnh. Tuy nhiên, enzym được cung cấp ngoại sinh thường được đưa lên bởi các tế bào của hệ lưới nội mô và được sắp xếp vào khoang tiêu thể ở đó nó hoạt động để thủy phân chất nền tích tụ. Hơn nữa, sự

hấp thu tế bào của enzym điều trị có thể được bổ sung bằng các thao tác nhất định để làm tăng nhắm mục tiêu tiêu thể (xem ví dụ như sáng chế Mỹ số 5.549.892 của Friedman et al, được cấp cho Genzyme Corporation, trong đó mô tả glucoxerebrosidaza tái tổ hợp có dược động học được cải thiện nhờ các chuỗi bên oligosacarit đã sửa lại được công nhận bởi các thụ thể mannoza bề mặt tế bào được nhập bào và vận chuyển đến các tiêu thể).

Một số phương pháp điều trị nhắm mục tiêu một số bộ phận cơ thể bị bệnh tốt hơn so với các phương pháp khác. Ở Fabry, ví dụ, nếu ERT không tới được thận đủ tốt để cho kết quả lâm sàng thỏa đáng, thì SMT có thể được sử dụng để làm giảm mức chất nền trong thận. Như được chứng minh trong Ví dụ 112 và Hình. 6B, SMT làm giảm có hiệu quả mức Gb3 (tức là, các chất nền tích tụ ở bệnh nhân Fabry) trong nước tiểu của mẫu chuột Fabry xuống mức độ lớn hơn ERT. Thận được cho là nguồn gốc chính của Gb3 trong nước tiểu. Ngược lại, Hình. 6B cho thấy ERT làm giảm có hiệu quả mức Gb3 trong huyết tương xuống mức độ lớn hơn SMT. Những kết quả này chứng minh rằng liệu pháp kết hợp của ERT và SMT đề xuất chiến lược điều trị bổ sung để tận dụng những điểm mạnh và khắc phục những điểm yếu liên quan đến mỗi liệu pháp được dùng riêng lẻ. SMT có khả năng vượt qua hàng rào máu não, đề xuất một cách tiếp cận mạnh mẽ, khi kết hợp với ERT, để điều trị các LSD có các biểu hiện ở thần kinh trung ương, như Niemann Pick Type A và bệnh Gaucher thần kinh (nGD). Hơn nữa, sự giảm chất nền bằng SMT kết hợp với thay thế enzym giải quyết vấn đề tích đọng tại các điểm can thiệp riêng biệt và tách biệt mà có thể làm tăng kết quả lâm sàng.

Nó sẽ được hiểu là sự tham khảo với việc dùng đồng thời hoặc cùng lúc hai hay nhiều liệu pháp không yêu cầu các liệu pháp này được sử dụng đồng thời, chỉ là chúng hoạt động ở đối tượng cùng một lúc.

Quy trình chung A: Tạo thành urê có ba nhóm thế qua thành phần amin bậc một có nhóm chức N-t-butoxycacbonyl

Cho 4-dimetylaminopyridin (0,1 đương lượng) và di-tert-butyl dicacbonat (1 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của thành phần amin bậc (1 đương lượng) trong cloroform (nồng độ ~0,1 M). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ trước khi bổ sung thành phần amin bậc hai (1 đương lượng) và được làm nóng đến hồi lưu qua đêm. Sau đó, phản ứng được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế.

Quy trình chung B: tạo thành urê có bốn nhóm thế với triphotgen

Cho dung dịch của thành phần amin thứ nhất (1 đương lượng) trong cloroform (~0,5 M) vào dung dịch được khuấy của triphotgen (0,7 đương lượng) trong toluen (~0,7 M). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được đưa vào trong cloroform (~0,3 M) và được làm lạnh (0°C). Với khuấy, thành phần amin thứ hai (1,1 đương lượng) và trietylamin (2 đương lượng) đã được thêm vào, theo thứ tự. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong dung dịch nước natri cacbonat và được chiết với cloroform. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký HPLC điều chế hoặc sắc ký cột nhanh trên silic oxit pha đảo ngược C_{18}.

Quy trình chung C: Tạo thành cacbamat có ba nhóm thế qua thành phần amin có nhóm chức N-metoxycacbonyl

Cho metyl clorofocmat (3 đương lượng) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của thành phần amin bậc hai (1 đương lượng) và trietylamin (4 đương lượng) trong metylen clorua (~0,2 M). Phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 6 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Metyl cacbamat thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Cho theo thứ tự, rây phân tử hoạt tính 4Å, thành phần rượu (1,4 đương lượng) và natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,25 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian này (1

đương lượng) trong toluen (~0,2 M). Phản ứng được làm nóng ở hồi lưu qua đêm, được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc kí cột nhanh trên silic oxit pha đảo ngược C_{18}.

Quy trình chung D: Tạo thành amit bằng cách sử dụng N-(3-dimetylaminopropyl)–N'-etylcacbodiimit hydroclorua

Cho thành phần amin (1,1 đương lượng), N,N-diisopropyletylamin (2,2 đương lượng), N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcacbodiimit hydroclorua (1,1 đương lượng) và 1-hydroxybenzotriazol hydrat (1,1 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của thành phần axit cacboxylic (1 đương lượng) trong N,N-dimetylfocmamit (~0,1 M). Tiếp tục khuấy qua đêm và sau đó dung dịch phản ứng được pha loãng với nước và được chiết với cloroform. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế.

Quy trình chung E: tạo thành amit bằng cách sử dụng O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophotphat

Cho thành phần amin (1 đương lượng) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophotphat (1,1 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của thành phần axit cacboxylic (1,1 đương lượng) trong N,N-dimetylfocmamit (~0,25 M). Hỗn hợp này được làm lạnh (0°C) và được xử lý, từng giọt, với trietylamin (2,2 đương lượng). Phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng, được khuấy qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được đưa vào trong dung dịch nước natri cacbonat và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải cloroform/metanol/amoniac.

Quy trình chung F: Nối hai aryl bằng cách sử dụng điều kiện Suzuki

Cho thành phần arylboronat hoặc axit arylbonic (1 đến 1,5 đương lượng), natri cacbonat (2 đến 3 đương lượng) và [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II) (0,05 đương lượng) vào

dung dịch được khuấy của thành phần aryl halogenua (1 đương lượng) trong dioxan/nước (~0,15 M) theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích) hoặc N,N-dimetylfocmamit (~0,15 M) theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích) . Hỗn hợp này được làm nóng (90°C) qua đêm và sau đó được lọc qua một van Celite. Celite này được rửa với etyl axetat và dịch lọc hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit.

Quy trình chung G: Khử bảo vệ nhóm *t*-butoxycacbonylamino với axit trifloroaxetic

Cho axit trifloroaxetic (20 đến 50 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của nguyên liệu ban đầu được bảo vệ bởi t-butoxycacbonylamino trong diclorometan (~0,15 M). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi màn hình TLC cho biết phản ứng đã hoàn toàn (thường từ 30 đến 120 phút). Phản ứng được cô đặc và phần còn lại được đưa vào trong dung dịch nước natri hydroxit và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được sản phẩm, mà có thể được sử dụng mà không cần làm sạch hoặc, tùy ý, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit.

Quy trình chung H: Tạo thành ure/cacbamat bằng cách sử dụng isoxyanat sinh ra qua con đường sắp xếp lại anhydrit/Curtius hỗn hợp

Cho trietylamin (2 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của thành phần axit cacboxylic (1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (~0,1 M). Phản ứng được làm lạnh (0°C) và được xử lý với isobutyl clorofocmat (1,5 đương lượng). Sau 1 giờ ở 0°C, dung dịch natri azit (2 đương lượng) trong nước (~1M) được thêm vào và phản ứng đã được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Axyl azit thô tiếp tục được làm khô qua bay hơi đồng thời với toluen và sau đó đưa vào

trong toluen (~0,1 M). Dung dịch được khuấy được hồi lưu trong 2 đến 2,5 giờ, được làm lạnh và xử lý với hoặc thành phần amin (1 đến 1,5 đương lượng) hoặc thành phần rượu (1,25 đến 2 đương lượng). Phản ứng được làm nóng ở hồi lưu qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được đưa vào trong hoặc etyl axetat hoặc cloroform và được rửa với dung dịch nước natri cacbonat (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng các gradient dung môi cloroform/metanol (kém phân cực hơn các cacbamat) hoặc cloroform/metanol/amoniac (phân cực hơn các cacbamat và các ure).

Quy trình chung I: Tạo thành ure/cacbamat bằng cách sử dụng isoxyanat sinh ra qua con đường sắp xếp lại diphenylphotphoryl azit/Curtius

Cho trietylamin (2,5 đương lượng) và diphenyl photphoryl azit (1,25 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của thành phần axit cacboxylic (1 đương lượng) trong toluen (~0,25 M). Hỗn hợp được làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Thành phần amin hoặc rượu (1,2 đến 1,5 đương lượng) được thêm vào và phản ứng được được làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 đến 18 giờ nữa (thời gian ít hơn đối với các ure, nhiều hơn đối với các cacbamat). Sau thời gian này, phản ứng được cô đặc và phần còn lại được phân ra giữa etyl axetat và dung dịch nước natri cacbonat. Các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit pha đảo ngược bằng cách sử dụng gradient nước/axetonitril.

Quy trình chung J: Tạo thành ure/cacbamat bằng cách sử dụng isoxyanat sinh ra với photgen

Cho dung dịch 1,9 M của photgen trong toluen (4 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của thành phần benzylamin (1 đương lượng) trong toluen (~0,2 M). Phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ và sau đó được cô đặc. Trong trường hợp mục tiêu là urê, isoxyanat thô được đưa vào trong cloroform (~0,2 M), được xử lý với thành phần amin thứ hai và được

khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Trong trường hợp mục tiêu là cacbamat, isoxyanat thô được hòa tan trong toluen (~0,2 M), được xử lý với thành phần rượu và được làm nóng ở hồi lưu qua đêm. Sau đó, dung dịch phản ứng ure hoặc cacbamat được được cô đặc, được phân ra giữa dung dịch nước natri cacbonat và cloroform. Dung dịch hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng các gradient dung môi cloroform/metanol (ít phân cực hơn các cacbamat) hoặc cloroform/metanol/amoniac (phân cực nhiều hơn các cacbamat và các ure).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế A **Hợp chất trung gian 1**

3-Metylquinuclidin-3-amin

Dung dịch 3,0 M được khuấy đều của metylliti trong dietyl ete (67,0 mL, 201 mmol) được pha loãng với dietyl ete bổ sung (150 mL), được làm lạnh đến -78°C và được xử lý, từng giọt, với dung dịch quinuclidin-3-on (12,5 g, 100 mmol) trong dietyl ete (100 mL). Dung dịch thu được được giữ ở -78°C trong 1 giờ và sau đó được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được làm lạnh lại (0°C) và được xử lý, từng giọt, với nước (60 mL). Hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên nhôm oxit trung tính bằng cách sử dụng gradient cloroform/metanol (0 đến 20% metanol) để thu được 3-metylquinuclidin-3-ol (10,0 g, 71%) là chất rắn màu vàng nhạt. Cho từ từ axit sunfuric đặc (100 mL) vào axetonitril (250 mL) được khuấy ở 0°C. Dung dịch thu được được thêm từng giọt vào hỗn hợp 3-metylquinuclidin-3-ol (9,10 g, 64,5 mmol) trong axetonitril (250 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho 60 giờ, được làm lạnh đến (0°C) và sau đó được bazơ hóa (pH ~10) với dung dịch nước natri hydroxit. Hỗn hợp được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại được pha loãng với axit clohydric 2N. Sau khi

rửa với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích), lớp có nước được bazơ hóa với dung dịch nước natri hydroxit 2N và được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được N-(3-metylquinuclidin-3-yl)axetamit là dầu màu vàng nhạt (9,50 g, 82%). Dung dịch của hợp chất trung gian axetamit ở trên (9,50 g, 52,0 mmol) trong axit clohydric đặc (100 mL) được hồi lưu trong 3 ngày. Sau khi làm lạnh trong bể đá, phản ứng được xử lý với dung dịch nước natri hydroxit đủ để đạt được pH ~1. Hỗn hợp được rửa với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích). Lớp có nước sau đó được bazơ hóa với dung dịch nước natri hydroxit 2N và được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích). Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được hợp chất có tên ở trên là chất bán rắn màu vàng nhạt (5,00 g, 69%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO–d_6) d 2,72-2,39 (m, 6H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 1H), 1,09 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO–d_6) d 65,3, 48,3, 46,6, 46,4, 34,2, 30,0, 24,8, 22,8 ppm.

Điều chế B

Hợp chất trung gian 2

3-Etylquinuclidin-3-amin

Dung dịch 0,5 M được làm lạnh (0°C) và được khuấy đều của etylliti trong benzen/xyclohexan (100 mL, 50 mmol) được pha loãng với tetrahydrofuran (50 mL) và được xử lý, từng giọt trong ~5 phút, với dung dịch của quinuclidin-3-on (3,13 g, 25,0 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL). Sau 2 giờ, bồn làm lạnh được tháo ra và phản ứng được khuấy qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng cách thêm từ từ nước (10 mL). Hỗn hợp thu được được cô đặc trên silic oxit và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải cloroform/metanol/amoniac để thu được 3-etylquinuclidin-3-ol là chất rắn dạng sáp màu hổ phách (2,43 g, 63%>). Cho

từng giọt từng giọt trong ~20 phút, axit sunfuric đặc (40 mL) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của sản phẩm này (2,31 g, 14,9 mmol) trong axetonitril (20 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm và được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng. Phản ứng sau đó được đổ trên nước đá vụn. Trong khi khuấy, amoni hydroxit đặc (~110 mL) được thêm từ từ vào (pH cuối cùng ~10). Dung dịch được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích) và phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trên silic oxit. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng gradient cloroform/metanol/amoniac để thu được N-(3-etylquinuclidin-3-yl)axetamit là chất rắn dạng sáp màu hổ phách (2,16 g, 74%). Dung dịch của sản phẩm này (5,48 g, 28,0 mmol) trong hỗn hợp của nước (60 mL) và axit clohydric đặc (60 mL) được làm nóng ở hồi lưu trong 3 ngày. Sau thời gian này, dung dịch được cô đặc để thu được dihydroclorua của hợp chất có tên trên, mà được sử dụng mà không cần tinh chế, là chất rắn màu nâu nhạt (4,75 g, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,65-3,55 (m, 2H), 3,52-3,27 (m, 4H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,27-2,00 (m, 6H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm. Ở các phản ứng yêu cầu bay hơi bazơ tự do, lượng đẳng mol của trietylamin được thêm vào với muối muối dihydroclorua. Ngoài ra, sản phẩm này có thể được tác ra như là bazơ tự do bằng cách hoà tan muối dihydroclorua trong dung dịch nước natri hydroxit có và chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi làm khô (Na_2SO_4), phần chiết hỗn hợp được cô đặc để thu được sản phẩm là dầu có màu hổ phách nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,94-2,84 (m, 1H), 2,83-2,55 (m, 5H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Điều chế C

Hợp chất trung gian 3

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-ol

Dung dịch 2,0 M được khuấy và được làm lạnh (0°C) của trimetylsilyldiazometan trong hexan (43,9 mL, 87,9 mmol) được xử lý, từng giọt, với dung dịch của 3-quinuclidinon (10,0 g, 79,9 mmol) trong THF (80 mL). Metanol (44 mL) được thêm vào và phản ứng được khuấy qua đêm và được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng. Phản ứng sau đó được xử lý với axit axetic (1,0 mL). Sau vài phút, dung dịch nước natri cacbonat bão hoà (40 mL) được thêm vào và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được kết hợp với phần chiết etyl axetat bổ sung, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Dầu màu vàng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên nhôm oxit trung tính bằng cách sử dụng chất rửa giải metylen clorua/metanol để thu được 1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-on là chất rắn màu trắng (6,80 g, 61%). Cho từng phần, lithi nhôm hydrua (1,85 g, 48,8 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0C) của sản phẩm này (6,80 g, 48,8 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL). Sau khi sự thoát khí khí hydro mạnh mẽ ngừng lại, phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được làm nóng ở hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch sau đó được làm lạnh (0°C) và được dập tắt bằng cách bổ sung từng giọt liên tiếp, nước (1,8 mL), 10% dung dịch natri hydroxit (1,8 mL), và lại nước (5,5 mL). Kết tủa không màu được lấy ra bằng cách lọc qua Celite, sau đó được rửa với tetrahydrofuran. Dịch lọc hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn màu trắng (5,60 g, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,90-3,86 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,96-2,91 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 2,86-2,75 (m, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,34-2,27 (br s, 1H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,51-1,35 (m, 1H) ppm.

Điều chế D

Hợp chất trung gian 4

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-amin

Cho natri axetat (11,80 g, 143,7 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (5,50 g, 79,1 mmol) vào dung dịch được khuấy 1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-

on (Điều chế C) (10,0 g, 71,8 mmol) trong isopropanol (50 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu trong 3 giờ và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được lọc và được cô đặc để thu được hợp chất trung gian oxim, mà được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế, là chất rắn màu trắng (11,00 g, 99%). Dung dịch được khuấy của sản phẩm này (11,0 g, 71,3 mmol) trong n-propanol (120 mL) được làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu. Natri kim loại (16,5 g, 718 mmol) được thêm vào, từng phần, trong 30 phút. Hồi lưu được tiếp tục qua đêm và sau đó phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được xử lý với nước muối (20 mL). Hỗn hợp được chiết với n-propanol (2 x 50 mL) và các lớp hữu cơ hỗn hợp được cô đặc. Phần còn lại được pha loãng với cloroform và chất rắn còn lại được lọc ra. Dịch lọc được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được hợp chất có tên trên là chất bán rắn màu vàng nhạt (6,70 g, 74%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) d 3,17-3,13 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 3H), 2,77-2,70 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,33 (br s, 2H) ppm.

Điều chế E

Hợp chất trung gian 5

4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-amin

Hợp chất có tên trên được điều chế từ 1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-on (Điều chế C) bằng quy trình tương tự được sử dụng để biến đổi quinuclidin-3-on thành 3-metylquinuclidin-3-amin trong Điều chế A. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,84-2,65 (m, 6H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,69-1,24 (m, 8H), 1,09 (s, 3H) ppm.

Điều chế F

Hợp chất trung gian 6

l,4-Diazabixyclo[3.2.2]nonan

Cho lithi nhôm hydrua [2,0M/THF] (4,1 mL, 8,2 mmol) vào dung dịch được khuấy 1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-3-on (1,00 g, 7,13 mmol) trong 1,4-

dioxan (7,2 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nóng ở hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung liên tiếp nước (200 mL), 15% dung dịch nước. Hỗn hợp được lọc qua Celite sau đó được rửa với etyl axetat. Dịch lọc hỗn hợp được cô đặc để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn màu nâu nhạt (0,82 g, 90%) được sử dụng mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,28-3,25 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 8H), 1,86-1,80 (m, 3H), 1,69-1,64 (m, 2H) ppm.

Điều chế G

Hợp chất trung gian 7

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-3-ol

Cho tetrabutylamoni iođua (7,01 g, 19,0 mmol) và natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 7,60 g, 19,0 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của etyl 2-hydroxyaxetat (20,0 g, 19,0 mmol) trong tetrahydrofuran (250 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút trước khi bổ sung benzyl bromua (32,3 g, 19,0 mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm và được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sau đó được làm lạnh (0°C), được dập tắt với dung dịch nước amoni clorua (100 mL) và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 2-(benzyloxy)axetat là dầu màu vàng (14,7 g, 57%). Cho dimetyl metylphotphonat (11,3 g, 91,1 mmol) tiếp theo bởi dung dịch 2,0 M của lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran/heptan/etylbenzen (74,0 mL, 148 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của sản phẩm này (13,6 g, 70,0 mmol) trong tetrahydrofuran (150 mL). Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ trước khi dập tắt với nước axit clohydric 5,0 M đủ để đưa pH đến ~4. Hỗn hợp thu được sau đó được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô

đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được dimetyl (3-(benzyloxy)-2-oxopropyl)photphonat là dầu có màu vàng nhạt (10,1 g, 54%). Cho natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 1,60 g, 40,0 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của hợp chất trung gian này (9,89 g, 36,4 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút trước khi bổ sung, từng giọt, dung dịch tert-butyl 4-oxo-piperidin-1-cacboxylat (5,79 g, 29,1 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó được dập tắt với nước amoni clorua bão hoà và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl 4-(3-(benzyloxy)-2-oxopropyliden)piperidin-1-cacboxylat là dầu có màu vàng nhạt (6,50 g, 52%). Hợp chất này (6,50 g, 18,8 mmol), 10% Pd/C (1,00 g) và etyl axetat (50 mL) được đặt trong bình Parr và được hydro hoá trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc qua Celite và được cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-hydroxy-2-oxopropyl)piperidin-1-cacboxylat là dầu có màu vàng (4,80 g, 99%). Cho cacbon tetrabromua (12,4 g, 37,4 mmol) và triphenylphotphin (9,80 g, 37,4 mmol) vào dung dịch được khuấy của sản phẩm này (4,80 g, 18,7 mmol) trong metylen clorua (8 mL). Sau 3 giờ, phản ứng được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl 4-(3-bromo-2-oxopropyl)piperidin-1-cacboxylat là chất rắn màu trắng (3,30 g, 56%). Cho axit trifloroaxetic (12,0 mL, 145 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của sản phẩm này (3,30 g, 10,3 mmol) trong metylen clorua (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút trước khi cô đặc để thu được 1-bromo-3-(piperidin-4-yl)axeton trifloaxetat thô, hợp chất trung gian này được sử dụng mà cần tinh chế trong bước tiếp theo. Cho dung dịch của

hợp chất trung gian thô này trong axetonitril (150 mL), từng giọt trong 4 giờ (bơm tiêm) vào dung dịch được khuấy diisopropyletylamin (20 mL) trong axetonitril (800 mL) ở hồi lưu. Hồi lưu được tiếp tục qua đêm và sau đó hỗn hợp được cô đặc. Phần còn lại thu được được phân ra giữa dung dịch nước kali cacbonat và cloroform/metanol theo tỷ lệ 9:1 (tỷ lệ thể tích). Lớp hữu cơ được kết hợp với dịch chiết thứ hai bằng cách sử dụng cùng hỗn hợp dung môi, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải cloroform/metanol/amoni hydroxit theo tỷ lệ 95/4,5/0,5 (tỷ lệ thể tích) để thu được 1-azabixyclo[3.2.2]nonan-3-on là chất rắn có màu nâu (770 mg, 54%). Cho lithi nhôm hydrua (211 mg, 5,54 mmol) từng phần vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của hợp chất trung gian này (770 mg, 5,54 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL). Sau khi sự thoát khí hydro mạnh mẽ ngừng lại, hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được làm nóng ở hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch được làm lạnh đến 0°C và được dập tắt bằng cách bổ sung liên tiếp từng giọt nước (0,2 mL), 10% dung dịch nước natri hydroxit (0,2 mL) và lại nước (0,6 mL). Kết tủa không màu được lấy ra bằng cách lọc qua Celite, sau đó được rửa với tetrahydrofuran. Dịch lọc hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng (770 mg, 99%).

Điều chế H

Hợp chất trung gian 8

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-3-amin

Hợp chất có tên trên được điều chế từ 1-azabixyclo[3.2.2]nonan-3-on (Điều chế G) bằng quy trình tương tự được sử dụng để biến đổi 1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-on thành 1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-amin trong Điều chế D.

Điều chế I

Hợp chất trung gian 9, 10

Các đồng phân đối quang của 4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-amin

N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)axetamit triệt quang (Điều chế E) được hoà tan vào các đồng phân đối quang thành phần của nó bằng cách sử dụng thiết bị Thar SFC Prep 80 và các điều kiện tách sau đây: cột CHIRALCEL OZ-H (30 x 250 mm, kích cỡ hạt 5 mm) với pha di động cacbon dioxit/axetonitril/isopropanol/dietylamin (55/30/15/0,2) và lưu lượng 60 g/phút. Các đồng phân đối quang được rửa giải ở 6,34 và 9,55 phút. Bằng cách sử dụng các điều kiện thuỷ phân axetamit được mô tả trong Điều chế A, đồng phân rửa giải trước được khử axetyl hoá để thu được Hợp chất trung gian 9 và đồng phân rửa giải sau được khử axetyl hoá để thu được Hợp chất trung gian 10. Hoá học lập thể tuyệt đối của các đồng phân đối quang không được xác định.

Điều chế J

Hợp chất trung gian 11, 12

Các đồng phân đối quang của 3 -Metylquinuclidin-3-amin

N-(3-metylquinuclidin-3-yl)axetamit triệt quang (Điều chế A) được hoà tan vào các đồng phân đối quang thành phần của nó bằng cách sử dụng thiết bị Thar SFC Prep 80 và các điều kiện tách sau đây: cột CHIRALCEL IC-H (30 x 250 mm, kích cỡ hạt 5 mm) với pha di động cacbon dioxit/isopropanol/dietylamin (50/50/0,1) và lưu lượng 60 g/phút. Các đồng phân đối quang được rửa giải ở 3,12 và 8,17 phút. Sử dụng các điều kiện thuỷ phân axetamit được mô tả trong Điều chế A, đồng phân rửa giải trước được khử axetyl hoá để thu được Hợp chất trung gian 11 và đồng phân rửa giải sau được khử axetyl hoá để thu được Hợp chất trung gian 10. Hợp chất trung gian 12 sau đó được nối amit (Quy trình chung D) với axit (S)-(+)-2-phenylpropionic để thu được đồng phân đối quang đơn của (2S)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)-2-phenylpropanamit. Tinh thể của hợp chất này được tạo ra và trải qua khảo sát tinh thể bằng tia X, khám phá ra amit có trong cấu

hình (2'R,3S)-. Vì thế, nó được xác định rằng Hợp chất trung gian 11 là (S)-3-metylquinuclidin-3-amin và Hợp chất trung gian 12 là (R)-3-metylquinuclidin-3-amin.

Điều chế K

Hợp chất trung gian 13, 14

Các đồng phân đối quang của 3-Etylquinuclidin-3-amin

N-(3-etylquinuclidin-3-yl)axetamit triệt quang (Điều chế B) được hoà tan vào các đồng phân đối quang thành phần của nó bằng cách sử dụng thiết bị Thar SFC Prep 80 và các điều kiện tách sau đây: cột CHIRALCEL IC-H (30 x 250 mm, kích cỡ hạt 5 mm với pha di động cacbon dioxit/etanol/dietylamin (60/40/0,2) và lưu lượng 80 g/phút. Đồng phân đối quang được rửa giải ở 3,31 và 4,70 phút. Sử dụng các điều kiện thuỷ phân axetamit được mô tả trong Điều chế A, đồng phân rửa giải trước được khử axetyl hoá để thu được Hợp chất trung gian 13 và đồng phân rửa giải sau được khử axetyl hoá để thu được Hợp chất trung gian 14. Hóa học lập thể tuyệt đối của các đồng phân đối quang không được xác định.

Điều chế L

Hợp chất trung gian 15, 16

Các đồng phân đối quang của 1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-ol

Dung dịch được khuấy của 1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-ol triệt quang (Điều chế C; 23,0 g, 16,3 mmol) trong axetic anhydrit (100 mL) được làm nóng ở hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại được cho vào trong dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích). Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được 1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl axetat. Hợp chất này được hoà tan vào các đồng phân đối quang thành phần của nó bằng cách sử dụng thiết bị Thar SFC Prep 80 và các điều kiện tách sau đây: cột CHIRALCEL OZ-H (30 x 250 mm, kích cỡ hạt 5 mm) pha di động dietylamin (55/30/15/0,2) và lưu lượng 60 g/phút.

Các đồng phân đối quang được rửa giải ở 3,39 phút (thu được 10,5 g) và 6,54 phút (thu được 11,3 g). Đồng phân đối quang axetat rửa giải sau (11,0 g, 60,0 mmol) được cho vào trong dung dịch nước natri hydroxit 2N. Hỗn hợp được khuấy được làm nóng ở 50°C trong 1 giờ trước khi làm lạnh và chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích). Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được Hợp chất trung gian 16 là chất rắn có màu vàng nhạt (8,00 g, 94%). Đồng phân đối quang tách trước được khử bảo vệ theo cách tương tự để thu được Hợp chất trung gian 15. Hóa học lập thể tuyệt đối của các đồng phân đối quang không được xác định.

Điều chế M

Hợp chất trung gian 17

3-Propylquinuclidin-3-amin dihydroclorua

Dung dịch 2,0 M được khuấy và được làm lạnh (-78°C) của propylmagie clorua trong dietyl ete (100 mL, 200 mmol) được pha loãng với tetrahydrofuran (150 mL) và được xử lý, từng giọt trong ~20 phút, với dung dịch quinuclidin-3-on (13,45 g, 107,5 mmol) trong tetrahydrofuran (90 mL). Bồn làm lạnh được phép làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Phản ứng sau đó được làm nóng ở hồi lưu trong 30 phút, được làm lạnh (0°C) và được dập tắt bằng cách bổ sung nước từ từ (60 mL). Hỗn hợp được cô đặc để loại bỏ dung môi hữu cơ, được pha loãng với dung dịch nước amoni clorua (250 mL) và được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích). Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trên silic oxit. Sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient cloroform/metanol/amoniac thu được 3-propylquinuclidin-3-ol là chất rắn có màu trắng (5,57 g, 31%). Cho từng giọt trong 15 phút, axit sunfuric đặc (40 mL) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của sản phẩm này (5,55 g, 32,8 mmol) trong axetonitril (30 mL). Bồn làm lạnh được cho phép làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Phản ứng sau đó được đổ trên nước đá vụn. Vữa đá thu được được

khuấy và được xử lý chậm với dung dịch amoni hydroxit đặc (100 mL). Sau khi đá tan hoàn toàn, hỗn hợp được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích). Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trên silic oxit. Sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient cloroform/metanol/amoniac thu được N-(3-propylquinuclidin-3-yl)axetamit là chất gôm có màu hổ phách nhạt (6,94 g, 100%). Dung dịch của sản phẩm này (6,94 g, 32,8 mmol) trong hỗn hợp của nước (90 mL) và axit clohydric đặc (90 mL) được làm nóng ở hồi lưu trong 4 ngày. Sau thời gian này, dung dịch được cô đặc để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (6,44 g, 81%) được sử dụng mà không cần tinh chế. Ở các phản ứng yêu cầu giải phóng bazơ tự do, lượng đẳng mol của trietylamin được thêm vào với muối dihydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (br s, 1H), 8,91 (br s, 3H), 3,52-3,30 (m, 2H), 3,28-3,06 (m, 4H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 1H), 1,97-1,71 (m, 5H), 1,48-1,21 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Ví dụ 1

4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,99 (s, 1H), 3,44 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,15 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 5H), 2,12-2,11 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,41-1,23 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0, 150,2, 140,7, 132,9, 128,7, 127,9, 126,6, 126,6, 116,4, 63,5, 52,7, 50,8, 48,9, 46,6, 43,9, 31,3, 25,3, 23,3, 22,6 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,99 phút; ($M+H^+$) 405,3.

Ví dụ 2

4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazin và quinuclidin-3-amin, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57-7,52 (m, 4H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,57 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,26 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,53-2,50 (m, 1H), 1,95-1,94 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 3H), 1,49 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,4, 150,2, 140,7, 133,0, 128,7, 127,9, 126,6, 126,5, 116,5, 56,6, 48,9, 47,9, 47,4, 46,7, 43,7, 26,1, 25,9, 20,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,44 phút; ($M+H^+$) 391,2.

Ví dụ 3

4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)- N-(1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 4, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56-7,52 (m, 4H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00-6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,55 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,25 (t, J= 5,0 Hz, 4H), 3,19-2,76 (m, 6H), 2,05-1,57 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156,8, 150,2, 140,7, 133,0, 128,7, 128,7, 127,9, 126,6, 116,5, 56,1, 53,0, 49,0, 48,9, 44,3, 43,7, 34,8, 32,0, 26,6, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,45 phút; ($M+H^+$) 405,2.

Ví dụ 4

4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7,56-7,52 (m, 4H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00-6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,40 (s,

1H), 3,54-3,26 (m, 4H), 3,25-3,02 (m, 4H), 3,00-2,81 (m, 6H), 2,39-2,37 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,96-1,51 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0, 150,2, 140,7, 132,9, 128,7, 127,9, 126,6, 126,6, 116,4, 59,1, 53,2, 48,9, 47,6, 46,4, 43,9, 39,8, 36,5, 25,8, 24,5, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,29 phút; ($M+H^+$) 419,2.

Ví dụ 5

4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)piperazin-1-yl)(1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)metanon

Sử dụng quy trình chung B và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57-7,52 (m, 4 H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01-6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,12-4,11 (m, 1H), 3,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,38-3,36 (m, 4H), 3,25- 3,23 (m, 4H), 3,07-2,96 (m, 6H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163,7, 150,5, 140,8, 132,8, 128,7, 127,8, 126,5, 116,4, 56,5, 49,2, 49,0, 47,2, 46,4, 45,7, 27,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,26 phút; ($M+H^+$) 391,2.

Ví dụ 6

Quinuclidin-3-yl 4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Sử dụng quy trình chung C và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazin và quinuclidin-3-ol, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58-7,54 (m, 4 H), 7,43 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,31 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,68 (t, J= 4,5 Hz, 4H), 3,31-3,24 (m, 5 H), 2,95-2,78 (m, 5H), 2,11-2,10 (m, 1H), 1,87-1,46 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155,0, 150,4, 140,7, 133,1, 128,7, 127,8, 126,6, 126,5, 116,7, 72,1, 55,7, 49,2, 47,4, 46,4, 43,6, 25,5, 24,5, 19,7 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,32 phút; ($M+H^+$) 392,2.

Ví dụ 7

4-Phenyl-N-(quinuclidin-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-phenylpiperazin và quinuclidin-3-amin, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,28 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 3H), 4,74-4,72 (m, 1H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,56 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,21 (t, J= 5,0 Hz, 4H), 2,87-2,82 (m, 4H), 2,60-2,59 (m, 1H), 1,97-1,96 (m, 1H), 1,72-1,25 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,4, 151,0, 129,2, 120,3, 116,5, 56,4, 49,1, 47,8, 47,4, 46,6, 43,8, 26,1, 25,7, 20,1 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,04 phút; ($M+H^+$) 315,1.

Ví dụ 8

N-(1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-phenylpiperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-phenylpiperazin và Hợp chất trung gian 4, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31- 7,28 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 3H), 4,58 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 4H), 3,28-3,19 (m, 5H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 3H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,09-1,59 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156,8, 151,0, 129,, 120,3, 116,4, 56,0, 53,0, 49,1, 49,0, 44,4, 43,7, 34,8, 31,9, 26,5, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,60 phút; ($M+H^+$) 329,3.

Ví dụ 9

N-(3-Metylquinuclidin-3-yl)-4-phenylpiperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-phenylpiperazin và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 5 7,30- 7,27 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 3H), 4,41 (s, 1H), 3,51 (t, J= 5,0 Hz, 4H), 3,19 (t, J= 5,0 Hz, 4H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 4H), 2,07-2,06 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,56- 1,44 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157,1, 151,0, 129,2, 120,3, 116,4, 63,5,

52,6, 49,1, 46,5, 46,4, 43,9, 31,3, 25,3, 23,3, 22,6 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì 1,63 phút; ($M+H^+$) 329,3.

Ví dụ 10

N-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-phenylpiperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-phenylpiperazin và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31- 7,26 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 3H), 4,42 (s, 1H), 3,54-3,51 (m, 4H), 3,22-3,20 (m, 4 H), 3,07-2,96 (m, 4H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,42-2,40 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0, 151,0, 129,2, 120,3, 116,4, 59,0, 53,1, 49,1, 47,6, 46,3, 44,0, 39,5, 36,5, 25,7, 24,2, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,63 phút; ($M+H^+$) 343,3.

Ví dụ 11

1,4-Diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl(4-phenylpiperazin-1-yl)metanon

Sử dụng quy trình chung B và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-phenylpiperazin và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,86 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,48 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,30-3,32 (m, 4H), 3,18-3,17 (m, 4H), 3,03-2,96 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163,7, 151,2, 129,1, 120,1, 116,3, 56,4, 49,1, 47,2, 46,3, 45,6, 27,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,70 phút; ($M+H^+$) 315,3.

Ví dụ 12

Quinuclidin-3-yl 4-phenylpiperazin-1-cacboxylat

Sử dụng quy trình chung C và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-phenylpiperazin và quinuclidin-3-ol, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31- 7,28 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 3H), 4,79-4,78

(m, 1H), 3,66 (t, J= 5,0 Hz, 4H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,93-2,74 (m, 5H), 2,08-2,07 (m, 1H), 1,85-1,44 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155,0, 151,2, 129,2, 120,5, 116,7, 72,1, 55,8, 49,4, 47,4, 46,5, 43,7, 25,5, 24,5, 19,7ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,11 phút; ($M+H^+$) 316,1.

Ví dụ 13

4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperazin-1cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin và quinuclidin-3-amin, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 2H), 7,14-7,13 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,89-3,88 (m, 1H), 3,58 (m, J = 5,5 Hz, 4H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 2,89-2,81 (m, 4H), 2,53-2,50 (m, 1H), 1,96-1,94 (m, 1H) 1,70-1,48 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,4, 151,4, 142,5, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,4, 115,5, 115,4, 56,8, 49,2, 47,9, 47,5, 46,7, 43,8, 26,1, 26,0, 20,3 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,27 phút; ($M+H^+$) 391,3.

Ví dụ 14

4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 4, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,57 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 7,14-7,13 (m, 2H), 6,94-6,92 (m, 1H), 4,57-4,55 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,56 (t, J= 5,0 Hz, 4H), 3,27 (t, J= 5,0 Hz, 4H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,97-2,78 (m, 4H), 2,11-1,58 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156,8, 151,4, 142,5, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,4, 115,5, 115,4, 56,, 53,0, 49,2,

49,0, 44,4, 43,7, 34,7, 31,9, 26,4, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì 1,27 phút; ($M+H^+$) 405,2.

Ví dụ 15

4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,58 (dd, J= 7,5, 1,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,55 (t, J= 5,0 Hz, 4H), 3,27 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,00-2,83 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0, 151,4, 142,5, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,3, 119,4, 115,4, 115,3, 63,5, 52,6, 49,2, 46,5, 46,5, 43,9, 31,3, 25,3, 23,3, 22,6 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,97 phút; ($M+H^+$) 405,3.

Ví dụ 16

4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,35 (m, 6H), 7,14-7,13 (m, 2H), 6,94-6,93 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,56- 3,54 (m, 4H), 3,29-3,27 (m, 4H), 3,02-2,85 (m, 6H), 2,42-2,40 (m, 1H), 1,98-1,53 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0, 151,4, 142,4, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,3, 115,4, 115,3, 55,0, 53,2, 49,2, 47,5, 46,3, 44,0, 39,7, 36,5, 25,7, 24,4, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì 1,29 phút; ($M+H^+$) 419,2.

Ví dụ 17

(4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)piperazin-1-yl)(1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)metanon

Sử dụng quy trình chung B và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,58 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1H), 4,14-4,13 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,53 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,27 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,09-3,01 (m, 6H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163,7, 155,5, 151,6, 142,4, 141,6, 129,5, 128,7, 128,5, 127,3, 119,3, 115,4, 56,4, 50.8, 49,3, 49,1, 47,3, 46,4, 45,6, 27,1 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 2,01 phút; ($M+H^+$) 391,3.

Ví dụ 18

Quinuclidin-3-yl 4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxylat

Sử dụng quy trình chung C và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin và quinuclidin-3-ol, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 7,45 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,15-7,14 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 3,68 (t, J= 5,5 Hz, 4H), 3,28-3,24 (m, 5H), 2,92-2,75 (m, 5H), 2,08-2,08 (m, 1H), 1,85-1,44 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155,0, 151,6, 142,4, 141,5, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,6, 115,8, 115,7, 72,1, 55,8, 49,5, 47,4, 46,4, 43,8, 43,6, 25,5, 24,5, 19,7 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,33 phút; ($M+H^+$) 392,2.

Ví dụ 19

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxylat

Sử dụng quy trình chung C và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,58 (d, J= 7,5 Hz, 2H),

7,45 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,68-3,66 (m, 4H), 3,23-2,86 (m, 10H), 2,17-1,55 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154,8, 151,6, 142,4, 141,5, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,5, 115,7, 115,6, 79,0, 51,6, 49,5, 47,8, 45,2, 43,7, 33,4, 30,4, 24,5, 22,0 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì 1,16 phút; ($M+H^+$) 406,2.

Ví dụ 20

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-3-yl 4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxylat

Sử dụng quy trình chung C và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 7, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,46 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,37 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 9,0 Hz, 1,5 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,24-2,83 (m, 9H), 2,35 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154,9, 151,6, 142,4, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,5, 115,8, 115,6, 72,1, 61,2, 49,5, 48,5, 45,4, 43,7, 39,1, 28,9, 26,9, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì 1,40 phút; ($M+H^+$) 406,2.

Ví dụ 21

4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(3-etylquinuclidin-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,58 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,14- 7,12 (m, 2H), 6,94-6,92 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,56-3,56 (m, 4H), 3,29-3,27 (m, 4H), 3,06-2,79 (m, 6H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,55-1,46 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156,8, 151,4, 142,4, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,2, 119,4, 115,4, 115,3, 63,2, 55,1, 50,5, 49,3, 46,9, 46,7,

44,0, 28,4, 28,1, 22,9, 22,5, 8,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì 1,51 phút; ($M+H^+$) 419,3.

Ví dụ 22

4-(4'-Floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-(3-bromophenyl)piperazin và axit 4-florophenylbonic, 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin được điều chế. Hợp chất này được phản ứng với Hợp chất trung gian 5 bằng cách sử dụng quy trình chung A để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 7,44 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 4,43 (s, 1H), 3,58-3,56 (m, 4H), 3,31-3,29 (m, 4H), 3,06-2,85 (m, 6H), 2,42 (m, 1H), 1,95-1,57 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157,5, 156,9, 154,9, 151,7, 135,4, 134,7, 130,3, 118,7, 116,6, 114,6, 59,1, 53,2, 48,8, 47,5, 46,3, 43,9, 39,7, 36,5, 25,7, 24,4, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,01 phút; ($M+H^+$) 421,3.

Ví dụ 23

N-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-4-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 22) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54-7,52 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 4H), 6,93-6,91 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,28- 3,26 (m, 4H), 2,99-2,83 (m, 6H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,52-1,46 (m, 2H), 0,81 (t, J= 7,5 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163,5, 161,4, 156,9, 151,4, 141,4, 137,1, 129,6, 128,8, 128,7, 119,1, 115,7, 115,6, 115,4, 115,4, 63,2, 55,2, 49,2, 46,9, 46,7, 44,0, 28,4, 23,1, 23,0, 22,6, 8,2

ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,54 phút; ($M+H^+$) 437,3.

Ví dụ 24

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 4-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxylat

Sử dụng quy trình chung C và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 22) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55-7,52 (m, 2H), 7,35 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 4H), 6,94-6,92 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,67 (t, J= 5,0 Hz, 4H), 3,23-2,80 (m, 10H), 2,16-1,53 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 162,5 (d, J = 245,0 Hz), 154,8, 151,6, 141,4, 137,6 (d, J= 2,5 Hz), 129,6, 128,7 (d, J= 8,4 Hz), 119,3, 115,5 (d, J= 21.9 Hz), 79,1, 51,8, 49,5, 47,9, 45,3, 43,7, 33,5, 30,6, 24,7, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >95% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,27 phút; ($M+H^+$) 424,2.

Ví dụ 25

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-3-yl 4-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxylat

Sử dụng quy trình chung C và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 22) và Hợp chất trung gian 7, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57-7,47 (m, 6H), 7,13 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,11 (br s, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,43-2,75 (m, 6H), 2,35-2,05 (m, 2H), 1,71- 1,56 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163,4, 161,4, 138,5, 136,9, 128,6, 128,5, 127,0, 125,3, 115,6, 115,5, 70,5, 61,0, 55,0, 48,9, 44,9, 38,9, 29,5, 29,2, 26,4, 23,9 ppm. Độ tinh khiết: >93% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,42 phút; ($M+H^+$) 397,2.

Ví dụ 26

N-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(3-(pyrimidin-2-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 2-cloropyrimidin và t-butyl 4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxylat, t-butyl 4-(3-(pyrimidin-2-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxylat được điều chế. Nhóm bảo vệ N-t-butoxycacbonyl được loại bỏ khỏi hợp chất này bằng cách sử dụng Quy trình chung G để thu được 2-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)pyrimidin. Sản phẩm này, lần lượt, được phản ứng với Hợp chất trung gian 5 bằng cách sử dụng quy trình chung A để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82-8,81 (d, J= 4,5 Hz, 2H), 8,07-8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00-7,98 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J= 4,5 Hz, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,56-3,54 (m, 4H), 3,33-3,31 (m, 4H), 3,00-2,86 (m, 6H), 2,39 (m, 1H), 1,97-1,54 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 164,8, 157,2, 156,9, 151,3, 138,5, 129,5, 120,1, 119,1, 118,8, 115,8, 59,0, 53,3, 49,1, 47,6, 46,4, 44,0, 39,8, 36,5, 25,7, 24,5, 24,3 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,30 phút; ($M+H^+$) 421,3.

Ví dụ 27

N-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 5-bromopyrimidin và t-butyl 4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxylat, t-butyl 4-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxylat được điều chế. Nhóm bảo vệ t-butoxycacbonyl được loại bỏ khỏi hợp chất này bằng cách sử dụng Quy trình chung G để thu được 5-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)pyrimidin. Sản phẩm này thì, lần lượt, được phản ứng với Hợp chất trung gian 5 bằng cách sử dụng quy trình chung A để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 3H), 5,41 (s,

1H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,01-2,81 (m, 8H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,96-1,51 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,0, 157,4, 154,9, 152,1, 135,2, 134,9, 130,2, 118,0, 116,9, 114,8, 59,5, 53,1, 49,1, 49,1, 47,6, 46,1, 43,8, 39,2, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,2, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 0,90 phút; ($M+H^+$) 420,2.

Ví dụ 28

4-(3-Isopropylphenyl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-(3-bromophenyl)piperazin và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan, 1-(3-(prop-1-en-2-yl)phenyl)piperazin được điều chế. Huyền phù được khuấy của hợp chất này (0,500 g, 2,50 mmol) và 10% paladi trên cacbon (0,100 g) trong etylaxetat (50 mL) được quay vòng giữa chân không và nitơ làm sạch một vài lần. Sau lần xả cuối cùng, phản ứng được làm đầy lại với khí hydro. Hỗn hợp được khuấy qua đêm và sau đó được lọc qua Celite. Dịch lọc được kết hợp với nước thải sau khi tẩy rửa Celite bằng etyl axetat và được cô đặc để thu được 1-(3-isopropylphenyl)piperazin là dầu có màu vàng (0,360 g, 72%). Hợp chất này được phản ứng với Hợp chất trung gian 5 bằng cách sử dụng Quy trình chung A để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73- 6,66 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 3,46-3,42 (m, 4H), 3,41-3,10 (m, 4H), 2,97-2,75 (m, 7H), 2,31-2,30 (m, 1H), 1,87-1,72 (m, 3H), 1,63-1,42 (m, 6H), 1,18-1,16 (d, J = 7,0 Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0, 151,1, 150,1, 129,1, 118,6, 115,0, 113.8, 59,0, 53,3, 49,4, 47,6, 46,3, 44,1, 39,8, 36,5, 34,5, 25,8, 24,5, 24,2, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: 100% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,88 phút; ($M+H^+$) 385,4.

Ví dụ 29

4-(3-Xyclohexylphenyl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan cho 2-(xyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 28 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,73 (m, 3H), 4,40 (s, 1H), 3,53-3,47 (m, 4H), 3,19-3,18 (m, 4H), 3,06-2,83 (m, 6H), 2,48-2,39 (m, 2H), 1,95-1,23 (m, 19H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0, 151,0, 149,3, 129,1, 119,0, 115,4, 113.9, 59,0, 53,3, 49,4, 47,6, 46,3, 45,0, 44,1, 39,7, 36,5, 34,5, 26,9, 26,2, 25,8, 24,4, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,57 phút; ($M+H^+$) 425,4.

Ví dụ 30

4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-2-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Cho t-butyl 2-metylpiperazin-1-cacboxylat (0,720 g, 3,60 mmol), kali t-butoxit (0,504 g, 4,50 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,090 g, 98,3 mmol) và tri-t-butylphotphin (0,018 g, 89,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của 3-bromobiphenyl (0,70 g, 3,00 mmol) trong toluen (10 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 90°C trong 5 giờ. Tại thời điểm này phản ứng được làm lạnh, được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được t-butyl 4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metylpiperazin-1-cacboxylat (0,750 g, 71%) là dầu có màu nâu. Nhóm bảo vệ t-butoxycacbonyl được loại bỏ khỏi hợp chất này bằng cách sử dụng Quy trình chung G để thu được 1-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-metylpiperazin. Hợp chất trung gian này, lần lượt, được phản ứng với Hợp chất trung gian 5 bằng cách sử dụng Quy trình chung A để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,34 (m, 6H), 7,12-7,11 (m, 2H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,40-4,39 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,87-3,33 (m, 4H),

3,09-2,88 (m, 8H), 2,46-2,43 (m, 1H), 1,99-1,55 (m, 9H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156,7, 156,7, 151,9, 142,5, 141,6, 129,5, 128,7, 127,3, 127,2, 119,1, 115,4, 115,4, 115,3, 115,3, 59,0, 54.3, 54.3, 53,2, 53,3, 49,1, 49,1, 47,9, 47,8, 47,7, 47,7, 46,1, 46,0, 39,8, 39,5, 39,1, 39,0, 36,7, 36,4, 25,9, 25,8, 25,4, 24,3, 24,3, 24,1, 24,0, 15,8, 15,7 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,29 phút; ($M+H^+$) 433,3.

Ví dụ 31

4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi t-butyl 2-metylpiperazin-1-cacboxylat cho t-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 30 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,58 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,12-7,11 (m, 2H), 6,91-6,90 (m, 1H), 4,39-4,37 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 3,93-2,85 (m, 13H), 2,41 (m, 1H), 1,98-1,55 (m, 9H), 1,12-1,11 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156,8, 150,2, 142,4, 141,6, 129,6, 128,7, 127,3, 127,3, 119,0, 119,0, 116,0, 116,0, 115,9, 115,8, 59,0, 59,0, 53,3, 53,2, 51,9, 51,8, 49,1, 49,0, 47,7, 47,7, 46,2, 44,1, 44,1, 44,0, 43,8, 39,8, 39,6, 36,6, 36,5, 25,9, 25,8, 24,4, 24,3, 24,1, 24,1, 13,7, 13,6 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,47 phút; ($M+H^+$) 433,4.

Ví dụ 32

4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Thay đổi t-butyl 2-metylpiperazin-1-cacboxylat cho t-butyl 3,3-dimetylpiperazin-1-cacboxylat, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 30 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,57 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,11-7,09 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,59-2,97 (m, 12H), 2,58 (m,

1H), 2,01-1,55 (m, 9H), 1,12 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156,8, 149,1, 141,3, 141,1, 128,7, 128,5, 127,3, 127,1, 126,3, 126,1, 123,5, 58,8, 56,5, 55,1, 53,0, 48,0, 46,9, 45,7, 44,9, 38,2, 36,1, 26,0, 23,2, 22,8, 22,1, 22,0 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,00 phút; (M+H+) 447,3.

Ví dụ 33

1-(4,-Floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho axit 3-bromophenylbonic (4,10 g, 20,4 mmol), trietylamin (5,00 g, 49,4 mmol), đồng(II) axetat (2,70 g, 1,49 mmol) và rây phân tử 4Å (2,00 g) vào dung dịch được khuấy của etyl piperidin-4-cacboxylat (1,60 g, 10,0 mmol) trong metylen clorua (50 mL). Hỗn hợp được để mở trong không khí, được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Phản ứng sau đó được pha loãng với metylen clorua và được lọc qua van Celite. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(3-bromophenyl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu vàng (0,930 g, 30%). Bằng cách sử dụng Quy trình chung F và thành phần axit bonic, axit 4-florophenylbonic (0,420 g, 3,00 mmol), Hợp chất trung gian này (0,642 g, 2,00 mmol) được trải qua phản ứng nối Suzuki để thu được etyl 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu đen (0,589 g, 90%). Dung dịch được khuấy của hợp chất này (0,589 g, 1,80 mmol) trong metanol/nước theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích) được xử lý với natri hydroxit rắn (0,360 g, 9,00 mmol). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước, tạo ra tính axit (pH ~6) bằng cách bổ sung axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn màu trắng (0,520 g, 96%>). Sử dụng Quy trình chung D và Hợp chất trung gian 1, axit cacboxylic này được trải

qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn màu trắng (0,033 g, 24%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54-7,52 (m, 2 H), 7,32 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,13-6,92 (m, 5H), 5,55 (s, 1H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,01-2,78 (m, 8H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 6H), 1,59-1,51 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,3, 163,4, 161,4, 151,9, 141,3, 137,9, 137,9, 129,5, 128,8, 128,7, 118,6, 115,5, 115,4, 115,4, 63,3, 52,9, 49,5, 46,6, 46,4, 43,7, 30,2, 29,0, 28,8, 24,4, 22,9, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì 1,10 phút; ($M+H^+$) 422,2.

Ví dụ 34

1-(4'-Floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung A và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là, axit 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin-4-cacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 33) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,51 (m, 2H), 7,31 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,02-7,00 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,05-2,76 (m, 8H), 2,40 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,95-1,50 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,2, 163,4, 161,4, 151,9, 141,3, 137,9, 137,9, 129,5, 128,8, 128,7, 118,6, 115,6, 115,5, 115,5, 115,4, 59,4, 531, 49,5, 49,5, 47,7, 46,0, 44,0, 39,0, 36,0, 29,1, 28,9, 25,2, 24,1, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,97 phút; ($M+H^+$) 436,4.

Ví dụ 35

1-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit phenylbonic, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 33 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,58 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 7,44 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09-7,07 (d, J= 7,5 Hz,

1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 5,85 (br s, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,03-2,79 (m, 7H), 2,34-2,29 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 6H), 1,65-1,47 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,4, 151,9, 142,3, 141,8, 129,4, 128,6, 127,2, 127,2, 118,7, 115,6, 115,6, 63,2, 52,9, 49,5, 46,6, 46,5, 43,7, 30,2, 29,0, 24,4, 22,9, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,08 phút; ($M+H^+$) 404,2.

Ví dụ 36

1-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit phenylbonic và Hợp chất trung gian 1 cho Hợp chất trung gian 5, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 33 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,58 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,44 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,10-7,08 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,08-2,78 (m, 8H), 2,41 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 1H), 2,01-1,52 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174,2, 151,9, 142,3, 141,8, 129,4, 128,6, 127,2, 127,2, 118,8, 115,7, 115,6, 59,4, 53,1, 49,6, 49,5, 47,7, 46,1, 44,0, 39,1, 36,1, 29,1, 289, 25,1, 24,2, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: >95% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,38 phút; ($M+H^+$) 418,3.

Ví dụ 37

1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit phenylbonic và axit 3-bromophenylbonic cho axit 4-bromophenylbonic, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 33 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57-7,51 (m, 4H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02-7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,75 (br s, 1H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,14-2,78 (m, 8H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,99-1,80 (m, 6H),

1,63-1,50 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,5, 150,7, 140,9, 132,1, 128,7, 127,7, 126,5, 126,4, 116,6, 62,7, 52,8, 49,2, 46,6, 46,3, 43,6, 29,9, 28,9, 28,8, 24,3, 22,6, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì 1,97 phút; ($M+H^+$) 404,4.

Ví dụ 38

1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit phenylbonic, axit 3-bromophenylbonic cho axit 4-bromophenylbonic và Hợp chất trung gian 1 cho Hợp chất trung gian 5, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 33 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,56 (m, 4H), 7,45 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,35 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,30-7,29 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,08-2,85 (m, 8H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,44-2,42 (m, 1H), 1,97-1,53 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0, 144,6, 140,9, 139,4, 128,7, 127,3, 127,1, 127,0, 58,9, 53,2, 47,7, 46,2, 45,0, 44,9, 42,3, 39,7, 36,5, 33,1, 33,1, 25,9, 24,4, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,99 phút; ($M+H^+$) 418,4.

Ví dụ 39

N-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-1-(3-(pyrimidin-2-yl)phenyl)piperidin-4-cacboxamit

Cho bis(pinacolato)diboron (0,817 g, 3,22 mmol), kali axetat (0,790 g, 8,04 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II) (0,060 g, 73.5 mmol) vào dung dịch được khuấy etyl 1-(3-bromophenyl)piperidin-4-cacboxylat (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 33; 0,800 g, 2,68 mmol) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 90°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, phản ứng được lọc qua Celite và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu vàng (0,84 g, 91%). Sử dụng quy trình chung F và thành phần aryl halogen, 2-cloropyrimidin (0,137 g, 1,20 mmol), Hợp chất trung gian này (0,430 g, 1,20 mmol) được trải qua phản ứng nối Suzuki để thu được etyl 1-(3-(pyrimidin-2-yl)phenyl)piperidin-4- cacboxylat là dầu không màu (0,200 g, 54%). Cho natri hydroxit rắn (0,128 g, 3,20 mmol) vào dung dịch được khuấy của sản phẩm này (0,200 g, 0,642 mmol) trong metanol/nước theo tỷ lệ 1:1 (4 mL). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước, tạo ra tính axit (pH ~6) bằng cách bổ sung axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 1-(3-(pyrimidin-2-yl)phenyl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu trắng (0,150 g, 82%). Sử dụng Quy trình chung D và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,060 g, 27%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80-8,79 (d, J= 4,5 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J= 5,0 Hz, 1H), 7,09-7,07 (dd, J= 8,0 Hz và 2,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,05-2,79 (m, 8H), 2,41-2,23 (m, 2H), 1,98-1,51 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,3, 164,9, 157,1, 151,8, 138,3, 129,3, 119,6, 119,2, 119,0, 116,0, 59,3, 53,0, 49,5, 49,4, 47,6, 46,0, 44,0, 38,9, 36,0, 29,1, 28,9, 25,1, 24,9, 23,9 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,23 phút; ($M+H^+$) 420,3.

Ví dụ 40

N-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-1-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2-cloropyrimidin cho 5-bromopyrimidin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 39 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,39 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 3H), 5,41 (s, 1H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,01-2,81 (m,

8H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,96-1,51 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,0, 157,4, 154,9, 152,1, 135,2, 134,9, 130,2, 118,0, 116,9, 114,8, 59,5, 53,1, 49,1, 49,1, 47,6, 46,1, 43,8, 39,2, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,2, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 0,90 phút; ($M+H^+$) 420,2.

Ví dụ 41

1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho axit 4-florophenylbonic (2,82 g, 20,1 mmol), kali cacbonat (8,32 g, 60,3 mmol), tetrakis(triphenylphotphin)paladi(0) (0,630 g, 0,545 mmol) và etanol/nước (36 mL) theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích) vào dung dịch được khuấy của 2,4-dicloropyrimidin (3,00 g, 20,1 mmol) trong toluen (25 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 55°C trong 12 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-4-(4-florophenyl)pyrimidin là chất rắn có màu vàng (2,50 g, 61%). Cho etyl piperidin-4-cacboxylat (0,959 g, 6,10 mmol) và xesi cacbonat (2,10 g, 6,44 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,27 g, 6,09 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (8 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 100°C trong 12 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu vàng (1,60 g, 80%). Cho natri hydroxit rắn (0,968 g, 24,2 mmol) vào dung dịch được khuấy của Hợp chất trung gian này (1,60 g, 4,80 mmol) trong metanol/nước (20 mL) theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau 2 giờ, phản ứng được cô đặc. Phần còn lại được hòa

tan trong nước, tạo ra tính axit (pH ~6) bằng cách bổ sung axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu trắng (1,40 g, 97%). Sử dụng Quy trình chung D và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,118 g, 27%). ^{1}H NMK (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,15 (t, J= 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 2H), 3,02-2,83 (m, 8H), 2,39-2,37 (m, 2H), 1,96-1,51 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105.2, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 43,5, 39,3, 36,1, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,44 phút; ($M+H^+$) 438,3.

Ví dụ 42

1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn A)

Sử dụng Quy trình chung D và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin-4-cacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 41) và Hợp chất trung gian 9, hợp chất có tên trên được tạo ra là đồng phân đối quang đơn có hoá học lập thể hoàn toàn không biết. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NMR của sản phẩm của Ví dụ 41. Độ tinh khiết: 96,9%, 97,2% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,78 phút; ($M+H^+$) 438,3.

Ví dụ 43

1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn B)

Sử dụng quy trình chung D và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin-4-cacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 41) và Hợp chất trung gian 10, hợp chất có tên trên được tạo ra là đồng phân đối quang đơn có hóa học lập thể hoàn toàn không biết. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NMR của sản phẩm của Ví dụ 41. Độ tinh khiết: 100%, 99,4% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,78 phút; ($M+H^+$) 438,3.

Ví dụ 44

1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung D và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin-4-cacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 41) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,16 (t, J= 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,97-4,94 (m, 2H), 3,04-2,84 (m, 8H), 2,40-2,21 (m, 2H), 1,97-1,51 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,3, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105.2, 63,2, 52,9, 46,6, 46,4, 44,3, 43,5, 30,2, 28,8, 28,7, 24,3, 22,9, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,27 phút; ($M+H^+$) 424,2.

Ví dụ 45

1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung E và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin-4-cacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 41) và quinuclidin-3-amin, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,26-8,13 (m, 2H), 7,86 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 7,38- 7,29 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,89-4,72 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 1H), 3,09-

2,87 (m, 3H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,72-2,36 (m, 5H), 1,84-1,64 (m, 4H), 1,64-1,40 (m, 4H), 1,35-1,19 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 174,1, 163,7 (d, J= 248,3 Hz), 162,1, 161,3, 158,9, 133,4 (d, J= 2,9 Hz), 129,1 (d, J= 8,7 Hz), 115,6 (d, J= 21,7 Hz), 105,0, 54,4, 46,9, 46,3, 45,9, 43,1, 43,1, 42,1, 28,4, 28,1, 25,6, 25,6, 19,8 ppm. Độ tinh khiết: 95,2%, 99,6% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,73 phút; ($M+H^+$) 410,3.

Ví dụ 46

1-(6-(4-Florophenyl)pyrazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho etyl piperidin-4-cacboxylat (5,54 g, 35,2 mmol) và trietylamin (5,2 mL, 37 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2,6-dicloropyrazin (5,00 g, 33,6 mmol) trong 1,4-dioxan (150 mL) (5,. Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(6-cloropyrazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu vàng (8,50 g, 94%). Cho axit 4-florophenylbonic (0,622 g, 4,44 mmol), natri cacbonat (0,785 g, 7,41 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II) (0,136 g, 0,185 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,00 g, 3,71 mmol) trong 1,4-dioxan/nước (11 mL) theo tỷ lệ 10:1 (tỷ lệ thể tích). Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu qua đêm. Sau khi làm lạnh, phản ứng được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(6-(4-florophenyl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu vàng (1,20 g, 98%). Cho natri hydroxit rắn (0,730 g, 18,3 mmol) vào dung dịch được khuấy của sản phẩm này trong tetrahydrofuran/metanol/nước

theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích/v). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước, tạo ra tính axit (pH ~6) bằng cách bổ sung axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 1-(6-(4-florophenyl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu vàng (0,600 g, 54%). Sử dụng Quy trình chung D và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,100 g, 34%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,13 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 5,54 (s, 1H), 4,50-4,47 (m, 2H), 3,05-2,83 (m, 8H), 2,38-2,34 (m, 2H), 1,96-1,48 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173,9, 164,6, 162,7, 153,9, 148,3, 133,2, 129,0, 128,6, 115,7, 115,6, 59,5, 53,1, 47,6, 46,0, 44,2, 44,1, 44,0, 39,0, 36,0, 28,5, 28,2, 25,1, 24,1, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,23 phút; ($M+H^+$) 438,0.

Ví dụ 47

1-(6-(4-Florophenyl)pyrazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn A)

Sử dụng quy trình chung D và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(6-(4-florophenyl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 46) và Hợp chất trung gian 9, hợp chất có tên trên được tạo ra là đồng phân đối quang đơn có hoá học lập thể hoàn toàn không biết. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NRM của Ví dụ 46. Độ tinh khiết: 100%, 98,6% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; ($M+H^+$) 438,4.

Ví dụ 48

1-(6-(4-Florophenyl)pyrazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn B)

Sử dụng quy trình chung D và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(6-(4-florophenyl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 46) và Hợp chất trung gian 10, hợp chất có tên trên được tạo ra là đồng phân đối quang có hóa học lập thể hoàn toàn không biết. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NMR của Ví dụ 46. Tinh khiết: 100%, 100% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; ($M+H^+$) 438,4.

Ví dụ 49

1-(6-(4-Florophenyl)pyrazin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung E và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(6-(4-florophenyl)pyrazin- 2- yl)piperidin-4-cacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 46) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,47 (br s, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,54-4,41 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,73-2,41 (m, 6H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,84-1,51 (m, 6H), 1,45-1,20 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 173,9, 162,9 (d, J = 246,8 Hz), 153,6, 146,9, 133,1 (d, J = 2,9 Hz), 129,8, 128,6 (d, J = 8,7 Hz), 128,3, 1 15,6 (d, J= 21,6 Hz), 62,1, 51,8, 46,2, 45,9, 43,8, 43,7, 42,1, 29,1, 27,9, 27,7, 24,2, 22,7, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 97,7% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,77 phút; ($M+H^+$) 424,2.

Ví dụ 50

1-(4-(4-Florophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,6-dicloropyrazin cho 2,4-dicloro-1,3,5-triazin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 46 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,43-8,40 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,43 (s, 1H), 5,02-4,88 (m, 2H), 3,04-2,82 (m, 8H), 2,40-2,36 (m, 2H), 1,95-1,48 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ

173,6, 169,6, 166,4, 166,1, 164,4, 163,7, 132,5, 132,4, 130,8, 130,7, 115,5, 115,3, 59,5, 53,0, 47,5, 46,1, 44,0, 42,8, 42,6, 39,1, 36,0, 28,8, 28,6, 25,0, 24,2, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,20 phút; ($M+H^+$) 439,0.

Ví dụ 51

1-(2-(4-Florophenyl)pyrimidin-4-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho etyl piperidin-4-cacboxylat (1,73 g, 12,1 mmol) và trietylamin (1,49 g, 14,8 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2,4-dicloropyrimidin (2,00 g, 13,4 mmol) trong metanol (30 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 65°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, phản ứng được lọc hết các chất rắn và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(2- cloropyrimidin-4-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu vàng (2,50 g, 69%). Cho axit 4-florophenylbonic (0,780 g, 5,60 mmol), natri cacbonat (2,37 g, 22,4 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II) (0,204 g, 0,279 mmol) vào dung dịch được khuấy của sản phẩm này trong hỗn hợp của N,N-dimetylfocmamit (15 mL) và nước (8 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 90°C trong 6 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải metylen clorua/metanol để thu được etyl 1-(2-(4-florophenyl)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu trắng (0,500 g, 27%). Cho natri hydroxit rắn (0,303 g, 7,58 mmol) vào dung dịch được khuấy của Hợp chất trung gian này trong metanol/nước (20 mL) theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau 3 giờ, phản ứng được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước, tạo ra tính axit (pH ~6) bằng cách bổ sung axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 1-(2-(4-florophenyl)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu trắng (0,430 g, 94%>). Sử dụng quy trình chung D và Hợp

chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,096 g, 22%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,15 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 2H), 3,02-2,83 (m, 8H), 2,39-2,37 (m, 2H), 1,96-1,51 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 43,5, 39,3, 36,1, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,44 phút; $(M+H^{+})$ 438,3.

Ví dụ 52

4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-1-cacboxamit

Cho 3-bromobiphenyl (0,660 g, 2,80 mmol), kali cacbonat (1,16 g, 8,39 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II) (0,102 g, 0,139 mmol) vào dung dịch được khuấy của tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (1,05 g, 3,40 mmol) trong 1,4-dioxan/nước (30 mL) theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích). Hỗn hợp được làm nóng ở 80°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, phản ứng được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên nhôm oxit trung tính bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl 4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat là dầu có màu vàng nhạt (0,900 g, 64%). Huyền phù được khuấy của hợp chất này (0,900 g, 2,50 mmol) và 10% paladi trên cacbon (50%) nước; 0,180 g) trong etyl axetat (30 mL) được quay vòng giữa chân không và nitơ một vài lần. Sau lần xả khí cuối cùng, phản ứng được làm đầy lại với khí hydro. Hỗn hợp được khuấy qua đêm và sau đó được lọc qua Celite. Dịch lọc được kết hợp với nước thải sau khi súc rửa Celite là etyl axetat và được cô đặc để thu được tert-butyl 4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin-

1-cacboxylat là dầu có màu vàng (0,898 g, 90%>). Cho axit trifloroaxetic (2,5 mL) vào dung dịch được khuấy của sản phẩm này (0,898 g, 2,66 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong dung dịch nước natri cacbonat và được chiết với metylen clorua. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được 4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperidin là dầu có màu vàng nhạt (0,569 g, 90%). Hợp chất này được phản ứng với Hợp chất trung gian 5 bằng cách sử dụng Quy trình chung A để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,58 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,47-7,35 (m, 6H), 7,21-7,20 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,06-2,98 (m, 4H), 2,94-2,88 (m, 4H), 2,76-1,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 5H), 1,78-1,55 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,1, 146,0, 141,5, 141,2, 129,0, 128,7, 127,3, 127,2, 125,7, 125,7, 125,3, 58,8, 53,1, 47,7, 46,0, 45,0, 45,0, 42,7, 39,0, 36,3, 33,2, 25,9, 23,9, 23,6 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,99 phút; ($M+H^+$) 418,4.

Ví dụ 53

4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-1-cacboxamit

Đổi 4-bromobiphenyl cho 3-bromobiphenyl, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 52 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,56 (m, 4H), 7,45 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,35 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,30-7,289 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,08-2,85 (m, 8H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,44-2,42 (m, 1H), 1,97-1,53 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0, 144,6, 140,9, 139,4, 128,7, 127,3, 127,1, 127,0, 58,9, 53,2, 47,7, 46,2, 45,0, 44,9, 42,3, 39,7, 36,5, 33,1, 33,1, 25,9, 24,4, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,99 phút; ($M+H^+$) 418,4.

Ví dụ 54

1-(5-Floro-4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 5,41 (br s, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 3,02-2,78 (m, 8H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,56- 1,46 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,2, 165,1, 163,1, 158,3, 158,2, 150,5, 150,2, 150,1, 148,5, 146,8, 146,6, 131,12, 131,05, 131,0, 130,3, 130,25, 130,23, 130,21, 115,6, 115,4, 63,4, 52,9, 46,6, 46,4, 44,14, 44,09, 30,3, 28,7, 28,6, 24,4, 23,1, 22,5 ppm. Độ tinh khiết: >99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,50 phút; ($M+H^+$) 442,2.

Ví dụ 55

1-(5-Floro-4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 2H), 3,04-2,83 (m, 8H), 2,39-2,34 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 3H), 1,82-1,53 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,0, 165,1, 163,1, 158,27, 158,25, 150,5, 150,23, 150,16, 148,5, 146,8, 146,6, 131,1, 131,04, 130,99, 130,3, 130,25, 130,23, 130,20, 115,6, 115,4, 59,5, 53,1, 47,6, 46,1, 44,4, 44,12, 44,09, 39,3, 36,1, 28,8, 28,5, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,52 phút; ($M+H^+$) 456,2.

Ví dụ 56

1-(5-Floro-4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin và axit 4-florophenylbonic cho axit (4-(2-metoxyetoxy)phenyl)bonic, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 7,0 Hz và 2,0 Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 2H), 4,21 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,06-2,83 (m, 8H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 3H), 1,77-1,51 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 160.7, 158,3, 150,9, 150,8, 150,7, 148,5, 146,3, 146,1, 130,6, 130,5, 126,8, 114,5, 70,9, 67.3, 59,4, 59,2, 53,1, 47,6, 46,1, 44,5, 44,2, 44,1, 39,3, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,33 phút; ($M+H^+$) 512,3.

Ví dụ 57

1-(5-Floro-4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, axit 4-florophenylbonic cho axit (4-(2-metoxyetoxy)phenyl)bonic và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8 Hz và 1,6 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 7,2 Hz và 2,0 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,61 (br s, 1H), 4,30-4,17 (m, 4H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,07-2,83 (m, 8H), 2,32-2,18 (m, 2H), 1,94-1,50 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174,3, 159,3, 156,7, 152,2, 137,8, 137,6, 135,5, 135,3, 130,0, 126,8, 114,7, 107,4, 70,9, 67,4, 63,0, 59,2, 52,9, 46,6, 46,4, 46,0, 43,9, 30,9, 30,1, 28,5, 28,4, 24,3, 22,8, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,27 phút; ($M+H^+$) 497,3.

Ví dụ 58

1-(5-Floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin và axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,87-4,77 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,10-2,80 (m, 8H), 2,44- 2,30 (m, 2H), 1,97-1,45 (m, 13H) ppm. Độ tinh khiết: 99,1% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,89 phút; ($M+H^+$) 526,4.

Ví dụ 59

1-(5-Floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,86-4,78 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 4H), 2,88-2,71 (m, 4H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,57-1,38 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: >99.9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; ($M+H^+$) 512,4.

Ví dụ 60

1-(5-Floro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin và axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,44 (s, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,09-2,83 (m, 8H), 2,42-2,18 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 3H), 1,83-1,51 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 158,4, 151,2, 151,1, 150,9, 148,4, 146,7, 146,4, 140,9, 133,5, 133,4, 129,0, 127,5, 74.2, 59,4, 58,2, 53,1, 47,7, 46,0, 44,5, 44,1, 39,0, 36,0, 30,9, 28,8, 28,6, 25,1, 24,1, 23,9 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,40 phút; ($M+H^+$) 482,2.

Ví dụ 61

1-(5-Floro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-etylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,58 (br s, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,01-2,84 (m, 8H), 2,40-2,22 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,80-1,48 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174,3, 158,3, 151,2, 151,1, 150,9, 148,4, 146,7, 146,4, 140,9, 133,4, 129,0, 128,9, 127,5, 74.2, 63,2, 58,2, 52,9, 46,6, 46,4, 44,2, 44,1, 30,9, 30,1, 28,7, 28,6, 24,3, 22,9, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,38 phút; ($M+H^+$) 468,3.

Ví dụ 62

1-(5-Floro-4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin và axxit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,18-2,89 (m, 8H), 2,52-2,46 (m, 1H), 2,45- 2,35 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 2H), 2,01-1,53 (m, 10H), 1,47 (s, 3H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,96 phút; ($M+H^+$) 526,3.

Ví dụ 63

1-(5-Floro-4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,85-4,77 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 4H), 2,88-2,71 (m, 4H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 4H), 1,56-1,38 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,95 phút; ($M+H^+$) 512,3.

Ví dụ 64

1-(4-(3,4-Diflorophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit 3,4-diflorophenylbonic, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu

được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,44 (br, 1H), 4,96-4,93 (m, 2H), 3,06- 2,87 (m, 8H), 2,41-2,39 (m, 2H), 1,97-1,52 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 162,1, 161,7, 158,9, 152,9, 152,8, 151,6, 151,5, 150,9, 150,8, 149,7, 149,6, 134,9, 123,2, 123,1, 117,4, 117,3, 117,1, 116,2, 116,0, 105,0, 59,4, 53,0, 47,6, 46,0, 44,5, 43,7, 43,5, 39,0, 36,0, 28,9, 28,7, 25,1, 24,1, 23,9ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,23 phút; ($M+H^+$) 456,2.

Ví dụ 65

1-(4-(3,5-Diflorophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit 3,5-diflorophenylbonic, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,96-4,93 (m, 2H), 3,06-2,87 (m, 8 H), 2,44- 2,37 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 3H), 1,94-1,52 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 164,3, 164,2, 162,3, 162,2, 161,8, 161,7, 158,9, 141,3, 141,2, 109.9, 109.7, 105,7, 105,5, 105,3, 59,4, 53,0, 47,6, 46,0, 44,4, 43,5, 39,0, 36,0, 28,9, 28,6, 25,1, 24,1, 23,9 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 2,00 phút; ($M+H^+$) 456,3.

Ví dụ 66

1-(4-(4-(2-Metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit (4-(2-metoxyetoxy)phenyl)bonic, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,88 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,98-4,95 (m, 2H), 4,20 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,79 (t, J =

5,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,01-2,83 (m, 8H), 2,38-2,36 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 3H), 1,78-1,50 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 163,8, 161,8, 160.8, 158,0, 130,3, 128,4, 114,6, 104,9, 70,9, 67,4, 59,4, 59,2, 53,1, 47,6, 46,1, 44,7, 43,5, 39,3, 36,1, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,13 phút; ($M+H^+$) 494,3.

Ví dụ 67

1-(4-(4-(3-Metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,99-4,96 (m, 2H), 4,14 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J= 5,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,02-2,83 (m, 8H), 2,39-2,36 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,98-1,52 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 163,9, 161,8, 161,0, 158,0, 130,1, 128,5, 114,5, 104,9, 69,1, 65.0, 59,4, 58,7, 53,1, 47,6, 46,1, 44,7, 43,5, 39,2, 36,1, 29,6, 29,0, 28,8, 25,1, 24,3, 24,1ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,28 phút; ($M+H^+$) 508,3.

Ví dụ 68

1-(4'-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit (4-(2-metoxyetoxy)phenyl)bonic và Hợp chất trung gian 1 cho Hợp chất trung gian 5, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 33 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 8,0 Hz và 2,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H),

3,81-3,79 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,01-2,79 (m, 8H), 2,40 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,97-1,53 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,2, 158,3, 151,9, 141,8, 134,5, 129,4, 128,2, 118,5, 115,3, 115,1, 114,8, 71,1, 67,4, 59,4, 59,2, 53,1, 49,6, 49,5, 47,6, 46,1, 44,1, 39,2, 36,1, 29,1, 28,9, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,19 phút; ($M+H^+$) 492,3.

Ví dụ 69

1-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và Hợp chất trung gian 1 cho Hợp chất trung gian 5, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 33 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,99-4,96 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,66- 3,60 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,05-2,84 (m, 8H), 2,42-2,37 (m, 2H), 1,97-1,95 (m, 3H), 1,94-1,51 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,2, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,9, 127,1, 105,5, 72,9, 72,0, 69,4, 59,4, 59,1, 53,1, 47,7, 46,0, 44,6, 43,5, 38,9, 36,0, 31,0, 29,0, 28,7, 25,1, 24,0, 23,9ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,29 phút; ($M+H^+$) 508,3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,10-7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,08-2,78 (m, 8H), 2,41 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 1H), 2,01-1,52 (m, 13H) ppm. Độ tinh khiết: >95% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,38 phút; ($M+H^+$) 418,3.

Ví dụ 70

1-(4-(4-(Metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,99-4,96 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,02-2,85 (m, 8H), 2,39-2,37 (m, 2H), 1,96-1,51 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,7, 127,0, 105,5, 74.2, 59,4, 58,2, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 43,5, 39,2, 36,1, 29,0, 28,7, 25,1, 24,2, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,82 phút; ($M+H^+$) 464,4.

Ví dụ 71

1-(4-(4-(2-Floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(2-floroetoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,98-4,95 (m, 2H), 4,86-4,74 (dt, J = 48 Hz và 4,0 Hz, 1H), 4,33-4,26 (dt, J = 27 Hz và 4,0 Hz, 1H), 3,03-2,83 (m, 8H), 2,39-2,36 (m, 2H), 1,97-1,51 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 163,7, 161,8, 160,4, 158,1, 130,8, 128,5, 114,6, 104,9, 82,5, 81,1, 67,2, 67,1, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,7, 43,5, 39,3, 36,1, 29,0, 28,7, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,47 phút; ($M+H^+$) 482,2.

Ví dụ 72

1-(4-(4-(3-Metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và Hợp chất trung gian 5 cho quinuclidin-3-

amin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,14 (br s, 1H), 4,99 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40-3,37 (m, 4H), 3,08-2,71 (m, 7H), 2,50-2,46 (m, 1H), 2,11-1,56 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174,8, 163,8, 161,7, 161,1, 158,0, 130,0, 128,4, 114,5, 104,8, 69,1, 64,9, 58,7, 55,3, 47,3, 46,6, 46,0, 43,8, 43,5, 30,9, 29,6, 28,9, 28,6, 25,4, 25,1, 19,7 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,26 phút; ($M+H^+$) 480,3.

Ví dụ 73

1-(4-(4-(Metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36-8,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,95 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,41(s, 3H), 3,00-2,76 (m, 8H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,15-2,13 (m, 1H), 1,95-1,47(m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174,3, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,8, 127,1, 105,5, 74,3, 63,4, 58,2, 52,9, 46,6, 46,4, 44,4, 43,5, 30,3, 28,8, 28,7, 24,4, 23,1, 22,5 ppm. Độ tinh khiết: > 96% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,25 phút; ($M+H^+$) 450,3.

Ví dụ 74

1-(4-(4-((2-Metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trình tự phản ứng tương tự như được

vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,99-4,96 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,66-3,60 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,05-2,84 (m, 8H), 2,42-2,37 (m, 2H), 1,97-1,95 (m, 3H), 1,94-1,51 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,2, 164,1, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,9, 127,1, 105,5, 72,9, 72,0, 69,4, 59,4, 59,1, 53,1, 47,7, 46,0, 44,6, 43,5, 38,9, 36,0, 31,0, 29,0, 28,7, 25,1, 24,0, 23,9 ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,29 phút; ($M+H^+$) 508,3.

Ví dụ 75

4-Floro-1-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,04- 2,83 (m, 6H), 2,34-2,21 (m, 4H), 1,95-1,61 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,1, 170,9, 164,1, 161,7, 158,3, 140,7, 140,0, 127,8, 127,1, 105,8, 96,2 (d, J = 185,6 Hz), 74,2, 59,3, 58,2, 53,1, 47,6, 46,0, 39,2, 39,0, 36,2, 32,2, 32,0, 31,7, 25,0, 24,3, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: > 97% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,37 phút; ($M+H^+$) 482,2.

Ví dụ 76

4-Floro-1-(4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-

floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,01-3,26 (m, 2H), 3,05-2,82 (m, 6H), 2,31-2,05 (m, 6H), 1,86-1,51 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,4, 171,2, 163,9, 161,7, 161,1, 158,0, 130,0, 128,5, 1 14,5, 105,2, 97,1, 69,1, 64,9, 63,0, 58,7, 52,7, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 29,6, 24,2, 22,8, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: > 96% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,54 phút; ($M+H^+$) 512,3.

Ví dụ 77

4-Floro-1-(5-floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, và 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,24 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 6,34 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 4,75-4,72 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,66-3,58 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 6H), 2,35-2,17 (m, 3H), 1,96-1,50 (m, 1 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,1, 170,9, 158,2, 151,3, 146,8, 140,9, 133,3, 129,0, 127,6, 97,0, 72,8, 72,0, 69,5, 59,3, 59,1, 53,0, 47,6, 46,0, 39,9, 38,8, 36,2, 35,1, 31,8, 31,7, 25,0, 24,2, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,57 phút; ($M+H^+$) 544,3.

Ví dụ 78

4-Floro-1-(5-floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn A)

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 9, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,78-4,70 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,33-3,22 (m, 2H), 3,09-2,78 (m, 6H), 2,36-2,10 (m, 3H), 2,00-1,70 (m, 6H), 1,67-1,46 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,92 phút; ($M+H^+$) 544,5.

Ví dụ 79

4-Floro-1-(5-floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn B)

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 10, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,78-4,70 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,33-3,22 (m, 2H), 3,09-2,78 (m, 6H), 2,36-2,10 (m, 3H), 2,00-1,70 (m, 6H), 1,67-1,46 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,92 phút; ($M+H^+$) 544,5.

Ví dụ 80

4-Floro-1-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,31 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 3,08-2,88 (m, 6H), 2,34-2,20 (m, 5H), 1,91-1,53 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,4, 171,3, 164,2, 161,7, 158,4, 140,7, 137,0, 127,8, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 74,2, 62,6, 58,2, 52,7, 46,4, 46,2, 39,3, 32,1, 31,9, 31,8, 31,0, 30,1, 24,2, 22,6, 22,0 ppm. Độ tinh khiết: > 97% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,50phút; ($M+H^+$) 468,3.

Ví dụ 81

(S)-4-Floro-1-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 11, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 4,90-4,87 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,02-2,82 (m, 6H), 2,34-2,20 (m, 5H), 1,91-1,51 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3, 171,2, 164,2, 161,7, 158,3, 140,7, 137,0, 127,8, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 74,2, 63,2,

58,2, 52,8, 46,6, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 24,2, 23,0, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,38 phút; ($M+H^+$) 468,2.

Ví dụ 82

4-Floro-1-(4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,05-2,91 (m, 6H), 2,41-1,59 (m, 16H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3, 171,1, 163,9, 161,7, 161,1, 158,0, 129,9, 128,5, 114,5, 105,2, 97,2, 69,1, 64,9, 59,2, 58,7, 52,8, 47,5, 45,9, 39,3, 38,2, 36,0, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 29,6, 25,0, 23,6, 23,4, 23,3 ppm. Độ tinh khiết: > 96% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,57 phút; ($M+H^+$) 526,4.

Ví dụ 83

4-Floro-1-(4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,67-3,60 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,30 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,97-

2,83 (m, 6H), 2,35-2,19 (m, 3H), 1,91-1,51 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3, 171,2, 164,2, 161,7, 158,4, 140,7, 137,0, 127,9, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 72,9, 72,0, 69,4, 63,2, 59,1, 52,8, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 31,0, 30,1, 24,2, 23,0, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,34 phút; ($M+H^+$) 512,3.

Ví dụ 84

(S)-4-Floro-1-(4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 11, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,67-3,59 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,03-2,81 (m, 6H), 2,33-2,20 (m, 4H), 1,92-1,85 (m, 3H), 1,59-1,49 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,4, 171,2, 164,2, 161,7, 158,3, 140,8, 137,0, 127,8, 127,1, 105,9, 96,9, 95,4, 72,9, 72,0, 69,4, 63,1, 59,1, 52,8, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,34 phút; ($M+H^+$) 512,3.

Ví dụ 85

4-Floro-1-(4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit (4-(2-metoxyetoxy)phenyl)bonic, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03

(d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,21 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 6H), 2,38-2,20 (m, 3H), 1,94-1,56 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,7, 171,5, 163,9, 161,7, 160,8, 158,1, 130,2, 128,5, 114,6, 105,3, 96,9, 95,4, 70,9, 67,3, 61,4, 59,3, 54,8, 52,5, 46,2, 45,9, 39,2, 32,1, 31,9, 31,8, 31,7, 30,9, 29,8, 24,2, 24,1, 21,8, 21,3 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,32 phút; ($M+H^+$) 497,9.

Ví dụ 86

(S)-4-Floro-1-(4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit (4-(2-metoxyetoxy)phenyl)bonic, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 11, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 11,0 Hz và 2,5 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 11,0 Hz và 2,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,20 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,95-2,74 (m, 6H), 2,33- 2,18 (m, 3H), 1,92-1,75 (m, 4H), 1,58-1,43 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3, 171,2, 163,9, 161,7, 160,8, 158,1, 130,3, 128,5, 114,6, 105,2, 96,9, 95,4, 70,9, 67,3, 63,3, 59,2, 52,8, 46,5, 46,4, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,1, 24,2, 23,0, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,35 phút; ($M+H^+$) 498,2.

Ví dụ 87

4-Floro-1-(4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(2-floroetoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho quinuclidin-3-amin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,91-4,76 (m, 4H), 4,32-4,06 (dt, J = 19,5 Hz và 4,5 Hz, 2H), 4,07-4,06 (m, 1H), 3,47-3,30 (m, 3H), 3,12-2,80 (m, 5H), 2,32-1,62 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,9, 171,7, 163,8, 161,6, 160,4, 158,2, 130,7, 128,6, 114,6, 105,2, 96,8, 82,5, 81,1, 67,2, 67,0, 55,1, 47,1, 46,5, 45,8, 39,2, 32,2, 32,1, 31,9, 25,4, 24,9, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: > 95% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,31 phút; $(M+H^+)$ 472,0.

Ví dụ 88

(S)-4-Floro-1-(4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(2-floroetoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho (5)-quinuclidin-3- amin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,0 Hz và 2,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 6,65 (t, J= 6,5 Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 3H), 4,77 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 4H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 3H), 1,75- 1,70 (m, 3H), 1,58-1,55 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,8, 171,6, 163,8, 161,6, 160,4, 158,2, 130,6, 128,6, 114,6, 105,2, 97,1, 95,2, 82,7, 81,0, 67,2, 67,0, 55,7, 47,3, 46,6, 46,0,

39,2, 32,2, 32,1, 32,0, 31,9, 25,5, 25,4, 19,8 ppm. Độ tinh khiết: > 95% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,35 phút; ($M+H^+$) 472,2.

Ví dụ 89

4-Floro-1-(4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,90-4,87 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 6H), 2,38-2,24 (m, 3H), 1,89-1,52 (m, 11H) ppm.^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,1, 171,0, 164,2, 161,7, 158,4, 140,7, 137,0, 127,9, 127,1, 124,8, 105,9, 96,9, 95,5, 72,9, 72,0, 69,4, 59,3, 59,1, 53,0, 47,5, 46,0, 39,3, 38,9, 36,2, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 31,0, 25,0, 24,2, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,36 phút; ($M+H^+$) 526,3.

Ví dụ 90

4-Floro-1-(4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(2-floroetoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,90-4,76 (m, 4H), 4,34-4,27 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,11-2,88 (m, 6H), 2,40-2,21 (m, 3H), 2,04-1,53 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ

171,2, 171,1, 163,8, 161,7, 160,4, 158,2, 130,7, 128,6, 114,6, 105,3, 97,0, 95,5, 82,5, 81,1, 67,2, 67,1, 59,2, 52,8, 47,5, 45,9, 39,3, 38,4, 36,1, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 25,0, 23,8, 23,6 ppm. Độ tinh khiết: > 96% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,33 phút; ($M+H^+$) 500,0.

Ví dụ 91

4-Floro-1-(5-floro-4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit (4-(2-metoxyetoxy)phenyl)bonic, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,21 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,10-2,91 (m, 6H), 2,41-2,22 (m, 3H), 2,01-1,53 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,4, 171,2, 160,8, 158,1, 151,0, 150,9, 150,7, 148,7, 146,4, 146,2, 130,6, 130,5, 126,7, 114,5, 96,8, 95,3, 70,9, 67,3, 63,7, 59,3, 59,1, 52,2, 47,1, 45,4, 39,9, 37,3, 35,7, 32,0, 31,8, 31,7, 31,5, 25,0, 22,8, 22,6 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,44 phút; ($M+H^+$) 530,2.

Ví dụ 92

4-Floro-1-(4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(2-floroetoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H),

6,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,88-4,74 (m, 4H), 4,35-4,26 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 6H), 2,41-2,19 (m, 3H), 1,96-1,52 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,4, 171,2, 163,8, 161,7, 160,4, 158,1, 130,7, 128,6, 114,6, 105,3, 97,1, 95,2, 82,6, 80,9, 67,3, 67,1, 63,0, 52,8, 46,5, 46,3, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 30,9, 30,1, 24,2, 22,8, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,32 phút; ($M+H^+$) 486,0.

Ví dụ 93

4-Floro-1-(4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit (4-(2-metoxyetoxy)phenyl)bonic và etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,21 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 3,81 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 6H), 2,40-2,21 (m, 3H), 2,01-1,53 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,2, 171,0, 163,9, 161,7, 160,8, 158,1, 130,3, 128,5, 114,6, 105,2, 97,2, 95,3, 70,9, 67,3, 59,3, 53,0, 47,5, 46,0, 39,3, 38,7, 36,2, 32,2, 32,0, 31,9, 31,7, 25,0, 24,1, 23,8 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,33 phút; ($M+H^+$) 512,0.

Ví dụ 94

4-Floro-1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,07-7,96 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,89 (d, J

= 5,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 4,92-4,76 (m, 2H), 3,36-3,19 (m, 2H), 3,10-2,73 (m, 6H), 2,38-2,12 (m, 3H), 2,02-1,68 (m, 6H), 1,67-1,40 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: 99,7% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; ($M+H^+$) 456,5.

Ví dụ 95

4-Floro-1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07-7,97 (m, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,93-4,75 (m, 2H), 3,37-3,18 (m, 2H), 2,99-2,67 (m, 6H), 2,37- 2,09 (m, 3H), 1,95-1,67 (m, 4H), 1,60-1,34 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: 99,7% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,92 phút; ($M+H^+$) 442,5.

Ví dụ 96

1-(4-(4-(Metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và etyl 4-piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-metylpiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,27-4,16 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,09- 2,74 (m, 6H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,87-1,45 (m, 10H), 1,27 (s, 3H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; ($M+H^+$) 478,4.

Ví dụ 97

1-(4-(4-((2-Metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metyl- N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và etyl 4-piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-metylpiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36- 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,72-3,58 (m, 6H), 3,41 (s, 3H), 3,08-2,84 (m, 6H), 2,42 (m, 1H), 2,07-1,50 (m, 13H), 1,27 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175,9, 164,0, 161,8, 158,3, 140,7, 137,0, 127,8, 127,0, 105,4, 72,9, 72,0, 69,4, 59,3, 59,1, 53,2, 47,8, 45,9, 41,9, 40,9, 39,2, 36,2, 34,9, 25,8, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 95% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,35 phút; ($M+H^+$) 522,3.

Ví dụ 98

1-(4-(4-((2-Metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metyl-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl 4-piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-metylpiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,26-4,23 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 6H), 3,43 (s, 3H), 3,04-2,82 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,82-1,49 (m, 9H), 1,29 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 176,0, 164,0, 161,8, 158,3, 140,7, 137,1, 127,8, 127,1, 105,4, 72,9, 72,0, 69,4, 63,2, 59,1, 52,8, 48,8, 46,6, 46,5, 41,8, 41,0, 34,9, 30,6, 25,8, 24,2, 23,0, 22,6

ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,33 phút; ($M+H^+$) 508,3.

Ví dụ 99

1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-4-hydroxy-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho axit 4-florophenylbonic (2,82 g, 20,1 mmol), kali cacbonat (8,32 g, 60,3 mmol), tetrakis(triphenylphotphin)paladi(0) (0,630 g, 0,545 mmol) và etanol/nước (36 mL) theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích) vào dung dịch được khuấy của 2,4-dicloropyrimidin (3,00 g, 20,1 mmol) trong toluen (25 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 55°C trong 12 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-4-(4-florophenyl)pyrimidin là chất rắn có màu vàng (2,50 g, 61%). Cho axit 4-hydroxypiperidin-4-cacboxylic (0,910 g, 5,00 mmol) và xesi cacbonat (3,43 g, 10,5 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,04 g, 5,00 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (15 mL). Hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở 100°C và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được axit 1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-4-hydroxypiperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu vàng (1,02 g, 64%>). Sử dụng quy trình chung D và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,071 g, 39%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,82 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,99 (br s, 1H), 3,34-3,30 (m, 2H), 3,01- 2,84 (m, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 2H), 1,95-1,49 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175,3, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 73,5, 59,0, 53,0,

47,8, 45,8, 39,5, 38,7, 36,1, 34,3, 34,1, 25,1, 24,1, 23,9 ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,52 phút; ($M+H^+$) 454,3.

Ví dụ 100

1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metoxy-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho axit 4-florophenylbonic (2,82 g, 20,1 mmol), kali cacbonat (8,32 g, 60,3 mmol), tetrakis(triphenylphotphin)paladi(0) (0,630 g, 0,545 mmol) và etanol/nước (36 mL) theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích) vào dung dịch được khuấy của 2,4-dicloropyrimidin (3,00 g, 20,1 mmol) trong toluen (25 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 55°C trong 12 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-4-(4-florophenyl)pyrimidin là chất rắn có màu vàng (2,50 g, 61%>). Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,120 g, 3,00 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh của hợp chất này (0,317 g, 1,00 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (15 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trước khi bổ sung iodometan (0,187 mL, 3,00 mmol) và sau đó được cho phép làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được cô đặc và phần còn lại được chia ra giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được kết hợp với phần chiết etyl axetat bổ sung, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được metyl 1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metoxypiperidin-4-cacboxylat là dầu có màu vàng (0,210 g, 61%)). Cho natri hydroxit (0,100 g, 2,50 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (0,165 g, 0,500 mmol) trong metanol (3 mL) và nước (1 mL). Sau khi khuấy qua đêm, dung dịch được axit hoá với axit clohydric 2,0 M và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit

1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metoxypiperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu trắng (0,157 g, 95%>). Sử dụng quy trình chung D và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,061 g, 44%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,70-4,67 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 5H), 3,08-2,87 (m, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,13-1,51 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173,5, 165,6, 163,2, 163,1, 161,8, 158,4, 133,9, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 79,3, 59,0, 53,1, 51,7, 47,6, 46,1, 39,6, 38,8, 36,4, 31,4, 30,4, 25,0, 24,1, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,38 phút; ($M+H^+$) 468,3.

Ví dụ 101

4-Metoxy-1-(4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

axit 4-florophenylbonicĐổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 100 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,14 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39-3,31 (m, 8H), 3,12-2,91 (m, 6H), 2,43 (m, 1H), 2,12-1,52 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173,7, 163,9, 161,8, 161,0, 158,0, 130,1, 128,5, 114,5, 104,9, 79,4, 69,1, 64,9, 58,9, 58,8, 53,0, 51,8, 47,6, 46,0, 39,6, 38,3, 36,2, 31,5, 30,4, 29,6, 25,0, 23,7, 23,6 ppm. Độ tinh khiết: > 96% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,36 phút; ($M+H^+$) 538,3.

Ví dụ 102

1-(5-Floro-4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metoxy-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

axit 4-florophenylbonicĐổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(2-floroetoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 100 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,87-4,75 (dt, J = 47,5 Hz và 4,0 Hz, 2H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,33-4,27 (dt, J = 27,5 Hz và 4,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,03-2,87 (m, 6H), 2,37 (m, 1H), 2,09-1,50 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173,5, 160,3, 158,3, 150,8, 150,7, 150,5, 148,5, 146,4, 146,2, 130,7, 130,6, 127,3, 127,2, 114,4, 82,5, 81,1, 79,2, 67,2, 67,0, 59,0, 53,2, 51,7, 47,6, 46,1, 40,2, 39,0, 36,4, 31,3, 30,3, 25,0, 24,3, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: > 97% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,49 phút; ($M+H^+$) 530,3.

Ví dụ 103

1-(4-(4-(2-Floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metoxy-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(2-floroetoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 100 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,85-4,73 (dt, J = 47,5 Hz và 4,0 Hz, 2H), 4,68-4,66 (m, 2H), 4,32-4,24 (dt, J = 27,5 Hz và 4,0 Hz, 2H), 3,33-3,27 (m, 5H), 3,07-2,84 (m, 6H), 2,37 (s, 1H), 2,12-1,49 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173,6, 163,7, 161,8, 160,4, 158,1, 130,8, 128,6, 1 14,6, 105,0, 82,5, 81,2, 79,4, 67,2, 67,1, 59,0, 53,2, 51,8, 47,6, 46,1, 39,6, 38,8, 36,4, 31,5, 30,4, 25,0, 24,1, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: > 96% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,35 phút; ($M+H^+$) 512,3.

Ví dụ 104

1-(4-(4-Florophenyl)-5-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-metoxypyrimidin, hai bước đầu tiên của trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất trung gian, etyl 1-(4-(4-florophenyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat. Cho dung dịch 4,0 M của bo tribromua trong diclorometan (6,13 mL, 24,5 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (-70°C) của hợp chất này (2,20 g, 6,13 mmol) trong diclorometan (30 mL). Phản ứng được khuấy ở -70°C trong 1 giờ, được làm ấm đến 0°C, và sau đó được khuấy trong 2 giờ nữa. Sau khi dập tắt với metanol thêm vào, hỗn hợp phản ứng được chia ra giữa nước và diclorometan. Pha có nước được chiết lần nữa với diclorometan và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải diclorometan/metanol để thu được etyl 1-(4-(4-florophenyl)-5-hydroxypyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu nâu (1,50 g, 71%). Cho 1-bromo-2-metoxyetan (0,725 g, 5,22 mmol) và xesi cacbonat (2,55 g, 7,83 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (0,900 g, 2,61 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (10 mL). Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 4 giờ trước khi pha loãng với nước và chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước và dung dịch nước natri clorua, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(4-(4-florophenyl)-5-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu nâu (0,550 g, 52%). Cho natri hydroxit (0,273 g, 6,82 mmol) vào dung dịch được khuấy của este này (0,550 g, 1,36 mmol) trong tetrahydrofuran/nước/metanol (9 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 . Sau 3 giờ, phản ứng được cô đặc và phần còn lại được cho vào trong nước. Dung dịch này được tạo ra tính axit (pH ~3) bằng cách bổ sung axit clohydric 1,0 N và sau đó

được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 1-(4-(4-florophenyl)-5-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu vàng nhạt (0,450 g, 88%>). Sử dụng quy trình chung D và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng nhạt (0,090 g, 44%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22-8,19 (m, 3H), 7,15-7,11 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,82 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,07-2,81 (m, 8H), 2,38- 2,30 (m, 2H), 1,97-1,51 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,2, 164,7, 162,7, 157,7, 154,1, 148,0, 143,2, 132,2, 131,6, 131,5, 1 15,1, 1 14,9, 71,1, 71,0, 59,4, 59,1, 53,1, 47,6, 46,1, 44,6, 44,1, 39,3, 36,1, 28,9, 28,6, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,55 phút; ($M+H^+$) 512,3.

Ví dụ 105

1-(4-(4-Florophenyl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4,6-tricloropyrimidin, bước đầu tiên của trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất trung gian 2,4-dicloro-6-(4-florophenyl)pyrimidin. Cho xesi cacbonat (3,23 g, 9,90 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (0,800 g, 3,30 mmol) trong axetonitril (20 mL). Huyền phù này được khuấy ở 0°C trong 30 phút trước khi bổ sung 2-metoxyetanol (0,201 g, 2,64 mmol), từng giọt trong 2 đến 3 phút. Hỗn hợp được cho phép làm ấm từ từ đến đến nhiệt độ phòng, được khuấy trong hơn hai giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-4-(4-florophenyl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrimidin là dầu không màu (0,470 g, 51%). Cho axit trifloroaxetic (0,081 mL, 1,06 mmol) và etyl piperidin-4-cacboxylat (0,200 g, 1,28 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (0,300 g, 1,06 mmol)

trong etanol (5 mL). Phản ứng được làm nóng qua đêm ở 80°C, được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(4-(4-florophenyl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu không màu (0,400 g, 94%). Cho natri hydroxit (0,199 g, 4,96 mmol) vào dung dịch được khuấy của Hợp chất trung gian này (0,400 g, 0,990 mmol) trong metanol (2 mL), tetrahydrofuran (1 mL) và nước (1 mL). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong nước và dung dịch được axit hoá (pH ~3) với axit clohydric 1,0 N. Huyền phù thu được được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 1-(4-(4-florophenyl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu trắng (0,320 g, 86%). Sử dụng quy trình chung D và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,100 g, 49%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02-7,98 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,95 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,07-2,94 (m, 6H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 1,95-1,51 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 170,6, 165,0, 164,2, 163,1, 161,4, 134,2, 134,1, 128,8, 1 15,5, 1 15,3, 92.0, 70,8, 64,8, 59,4, 59,1, 53,1, 47,7, 46,1, 44,7, 43,6, 39,2, 36,1, 30,9, 28,9, 28,7, 25,1, 24,3, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: > 97% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,40 phút; ($M+H^+$) 512,4.

Ví dụ 106

1-(4-(4-Florophenyl)pyridin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho etyl piperidin-4-cacboxylat (2,36 g, 15,0 mmol) và kali cacbonat (2,76 g, 20,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của 4-bromo-2-floropyridin (1,76 g, 10, 10,0 mmol) trong axetonitril (10 mL). Phản ứng được làm nóng ở

60°C qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(4-bromopyridin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu không màu (2,40 g, 76%). Cho axit 4-florophenylbonic (0,536 g, 3,83 mmol) kali cacbonat (1,10 g, 7,98 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II) (0,117 g, 0,160 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này trong 1,4-dioxan/nước (20 mL) theo tỷ lệ 10:1. Phản ứng được làm nóng qua đêm ở 95°C. Sau khi pha loãng với nước, hỗn hợp phản ứng được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(4-(4-florophenyl)pyridin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu trắng (1,00 g, 95%). Sử dụng hai bước cuối cùng được mô tả trong Ví dụ 41, hợp chất trung gian này được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,80-6,78 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,45-4,42 (m, 2H), 3,07-2,80 (m, 8H), 2,39-2,30 (m, 2H), 1,98-1,50 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,0, 164,1, 162,2, 159,9, 149,1, 148,4, 135,7, 128,7, 115,9, 115,7, 111,7, 105,1, 59,5, 53,1, 47,6, 46,1, 45,2, 44,4, 39,2, 36,1, 28,7, 28,4, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,04 phút; ($M+H^+$) 437,2.

Ví dụ 107

1-(5-(4-Florophenyl)pyridin-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Hỗn hợp được khuấy của 3,5-dibromopyridin (0,500 g, 2,11 mmol), etyl piperidin-4-cacboxylat (1,60 g, 10,2 mmol) và xesi cacbonat (0,729 g, 2,24 mmol) được làm nóng trong lò phản ứng vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để

thu được etyl 1-(5-bromopyridin-3-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu vàng (0,078 g, 12%)). Sử dụng ba bước cuối cùng được mô tả trong Ví dụ 106, hợp chất trung gian này được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,43 (s, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,06-2,85 (m, 8H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,99-1,54 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173,8, 163,8, 161,8, 146,9, 139,0, 137,6, 135,8, 134,5, 128,9, 121,1, 116,0, 115,8, 59,5, 53,1, 48,6, 47,6, 46,1, 43,7, 39,2, 36,1, 28,8, 28,5, 25,1, 24,3, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,19 phút; ($M+H^+$) 437,3.

Ví dụ 108

1-(2-(4-Florophenyl)pyridin-4-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho axit 4-florophenylbonic (3,78 g, 27,0 mmol), natri bicacbonat (2,27 g, 27,03 mmol) và bis(triphenylphotphin)paladi(II) diclorua (0,948 g, 1,35 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2,4-dicloropyridin (4,00g, 27,0 mmol) trong hỗn hợp của N,N-dimetylfocmamit (50 mL) và nước (25 mL). Phản ứng được làm nóng qua đêm ở 80°C và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong etyl axetat, được rửa với nước và dung dịch nước natri clorua, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 4-cloro-2-(4-florophenyl)pyridin là chất rắn không màu (2,21 g, 39%). Hợp chất trung gian này (2,18 g, 10,5 mmol) được kết hợp với etyl piperidin-4-cacboxylat (3,30 g, 21,0 mmol), N,N-diisopropyletylamin (4,4 mL, 25 mmol) và axetonitril (12 mL) trong bình phản ứng vi sóng kín. Cùng với khuấy, hỗn hợp được làm nóng trong lò phản ứng vi sóng trong 5 giờ ở 180°C. Phản ứng sau đó được cô đặc và phần còn lại được cho vào trong etyl axetat và được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat. Lớp có nước được chiết lại với etyl axetat và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và

được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(2-(4-florophenyl)pyridin-4-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu hổ phách nhạt (2,88 g, 84%). Sử dụng hai bước cuối cùng được mô tả trong Ví dụ 41, hợp chất trung gian này được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,15- 8,09 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,22 (m, 3H), 6,79 (dd, J = 6,0, 2,5 Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,03-2,69 (m, 8H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,82-1,44 (m, 9H), 1,41-1,27 (m, 4H) ppm. Độ tinh khiết: 95% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,46 phút; ($M+H^+$) 437,4.

Ví dụ 109

1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-metyl-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung D và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 41) và N-metylquinuclidin-3-amin, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,99-4,96 (m, 2H), 4,58-4,54 (m, 1H), 3,33-2,83 (m, 12H), 2,08-1,55 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175,6, 165,3, 163,3, 163,2, 161,8, 158,4, 133,9, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,2, 51,1, 47,5, 46,8, 43,5, 28,4, 21,8ppm. Độ tinh khiết: > 96% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,24 phút; ($M+H^+$) 424,2.

Ví dụ 110

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat

Cho 60% phân tán của natri hydrua trong dầu khoáng (0,097 g, 2,43 mmol) và rây phân tử 4Å vào dung dịch được khuấy của etyl 1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat (được điều chế như được

mô tả trong Ví dụ 41; 0,200 g, 0,607 mmol) và Hợp chất trung gian 3 (0,094 g, 0,666 mmol) trong toluen (10 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu trong hai đêm trước khi các chất rắn và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo ngược để thu được hợp chất có tên trên là dầu có màu vàng (0,066 g, 27%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09-8,05 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6, 90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 2H), 3,22-2,85 (m, 8H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,06-1,56 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,0, 165,3, 163,3, 163,2, 161,7, 158,4, 133,8, 129,0, 128,9, 115,7, 115,5, 105,1, 78.1, 51,8, 47,9, 45,2, 43,2, 41,8, 33,4, 30,3, 28,0, 24,9, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,47 phút; ($M+H^+$) 425,2.

Ví dụ 111

1-(5-Floro-4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)azetidin-3-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho 2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, etyl piperidin-4-cacboxylat cho metyl azetidin-3-cacboxylat hydroclorua và 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,33-4,30 (m, 4H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39-3,36 (m, 4H), 3,07-2,99 (m, 4H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,99-1,54 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,5, 161,1, 160,0, 151,5, 151,4, 149,5, 146,4, 146,2, 130,7, 130,6, 126,1, 114,4, 69,1, 64,9, 59,9, 58,8, 53,3, 53,0, 47,2, 46,4, 39,0, 36,1, 35,2, 30,9, 29,5, 24,9, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,41 phút; ($M+H^+$) 498,3.

Ví dụ 112

1-(5-Floro-4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)azetidin-3-cacboxamit

Đổi etyl piperidin-4-cacboxylat cho metyl azetidin-3-cacboxylat hydroclorua và 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,32-4,27 (m, 4H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 6H), 2,38 (m, 1H), 1,97-1,52 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3, 165,3, 163,3, 160,0, 159,9, 151,4, 150,7, 149,4, 146,9, 146,7, 131,2, 131,1, 129,9, 129,8, 115,7, 115,5, 59,9, 53,2, 53,0, 47,1, 46,5, 39,2, 36,2, 35,1, 24,8, 24,2, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,34 phút; ($M+H^+$) 428,2.

Ví dụ 113

1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)azetidin-3-cacboxamit

Đổi etyl piperidin-4-cacboxylat cho metyl azetidin-3-cacboxylat, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 41 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,35-4,33 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 6H), 2,38 (m, 1H), 1,97-1,52 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,2, 163,5, 163,4, 163,2, 158,4, 133,5, 129,1, 115,8, 115,6, 106,3, 60,0, 53,0, 52,9, 52,8, 47,2, 46,5, 39,2, 36,2, 35,4, 24,9, 24,2, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,26 phút; ($M+H^+$) 410,2.

Ví dụ 114

1-(4'-Floro-[1,1'-biplienyl]-3-yl)-N-(4-metliyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)azetidin-3-cacboxamit

Đổi etyl piperidin-4-cacboxylat cho metyl azetidin-3-cacboxylat, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 33 được sử dụng để thu

được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55-7,52 (m, 2H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,12-4,02 (m, 4H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,03-2,84 (m, 6H), 2,40 (s, 1H), 1,98-1,55 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,6, 163,4, 161,4, 151,9, 141,2, 137,7, 129,4, 128,8, 128,7, 117,2, 115,5, 115,4, 110,8, 110,4, 59,8, 55,1, 55,0, 53,1, 47,3, 46,4, 39,1, 36,3, 36,2, 24,9, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,42 phút; ($M+H^+$) 408,3.

Ví dụ 115

1-(4-(4-Florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho kali tert-butoxit (0,493 g, 4,40 mmol) vào dung dịch được khuấy cuar 4-florophenol (0,448 g, 4,00 mmol) trong tetrahydrofuran (35 mL). Sau 30 phút, 2,4-dicloropyrimidin (0,596 g, 4,00 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 6 giờ nữa. Tại thời điểm này, phản ứng được lọc để loại bỏ chất rắng lơ lửng và dịch lọc được cô đặc để thu được 2-cloro-4-(4-florophenoxy)pyrimidin thô là chất rắn có màu trắng (0,827 g, 92%>). Hợp chất trung gian này (0,548 g, 2,40 mmol), mà đủ sạch để sử dụng mà không cần tinh chế, được kết hợp với etyl piperidin-4-cacboxylat (0,452 g, 2,88 mmol) và trietylamin (1,0 mL, 7,2 mL) trong etanol (10 mL). Hỗn hợp được khuấy được làm nóng qua đêm ở 80°C và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(4-(4-florophenoxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu vàng nhạt (0,639 g, 76%)). Cho natri hydroxit rắn (0,192 g, 4,80 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (0,330 g, 0,960 mmol) trong metanol/nước (4 mL) theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước, được axit hoá (pH ~3) bằng cách bổ sung của axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được

rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 1-(4-(4-florophenoxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu trắng (0,288 g, 95%>). Sử dụng Quy trình chung D và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,019 g, 7%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 4H,), 5,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,28(s, 1H), 4,62-4,60 (m, 2H), 3,01-2,80 (m, 8H), 2,34-2,26 (m, 2H), 1,91-1,47 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173,9, 169,9, 161,5, 160,9, 159,5, 158,9, 148,5, 123,2, 116,1, 115,9, 95,5, 59,5, 53,2, 47,6, 46,2, 44,5, 43,4, 39,4, 36,1, 28,8, 28,5, 25,1, 24,4, 24,2 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,32 phút; ($M+H^+$) 454,3.

Ví dụ 116

4-Floro-1-(4-(4-florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 115 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,15-7,02 (m, 4H), 6,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,62-4,41 (m, 2H), 3,22-2,76 (m, 8H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,26-2,02 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 5H), 1,67- 1,42 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,82 phút; ($M+H^+$) 472,4.

Ví dụ 117

4-Floro-1-(4-(4-florophenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-diclorotriazin và etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 115 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,20-7,03

(m, 4H), 6,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,85-4,72 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 1H), 3,34-3,11 (m, 2H), 3,10-2,74 (m, 6H), 2,37-2,05 (m, 3H), 2,02-1,43 (m, 11H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,74 phút; ($M+H^+$) 473,5.

Ví dụ 118

4-Floro-1-(5-floro-4-(4-(2-metoxyetoxy)phenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 4-florophenol cho 4-(2-metoxyetoxy)phenol, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 115 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,32 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,14 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,09-2,75 (m, 8H), 2,18-2,02 (m, 3H), 1,87-1,27 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,2, 171,0, 157,8, 157,7, 156,8, 156,1, 145,6, 144,7, 144,5, 140,8, 138,3, 122,5, 114,9, 96,7, 94,8, 71,0, 67,6, 63,2, 59,3, 52,8, 46,5, 46,3, 39,6, 31,7, 31,6, 31,5, 31,4, 30,1, 24,1, 23,0, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,44 phút; ($M+H^+$) 532,2.

Ví dụ 119

1-(4-(4-Xyanophenoxy)pyrimidin-2-yl)-4-floro-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 4-florophenol cho 4-xyanophenol, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 115 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52-4,46 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,93-2,77 (m, 6H), 2,18-2,02 (m, 3H), 1,79-1,47 (m, 9H)

ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,1, 168,8, 161,1, 160,1, 156,2, 133,5, 122,7, 118,5, 108.7, 96,5, 63,2, 52,9, 46,5, 46,4, 39,2, 31,9, 31,8, 31,7, 31,6, 30,1, 24,1, 23,0, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,39 phút; ($M+H^+$) 465,2.

Ví dụ 120

1-(4-(4-Xyanophenoxy)pyrimidin-2-yl)-4-floro-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 4-florophenol cho 4-xyanophenol và etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 115 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,15-2,82 (m, 8H), 2,34-2,31 (m, 1H), 2,17-1,49 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,9, 170,7, 168,8, 161,1, 160,1, 156,2, 133,5, 122,7, 118,5, 108.7, 96,8, 96,4, 94,9, 59,4, 53,0, 47,5, 45,9, 39,2, 38,8, 36,2, 32,0, 31,7, 31,5, 24,9, 24,2, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,43 phút; ($M+H^+$) 478,9.

Ví dụ 121

1-(4-(4-Florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 115 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 4H), 5,36 (s, 1H), 4,41 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,90-2,74 (m, 8H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 3H), 1,64-1,42 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,0, 160,9, 160,0, 157,3, 157,3, 156,9, 147,8, 145,0, 144,9, 140,3, 138,3, 123,2, 123,1, 115,9, 115,7, 63,4, 52,9, 46,6, 46,4, 44,0, 43,8, 30,3, 28,4, 28,3, 24,4,

23,0, 22,5 ppm. Độ tinh khiết: > 97% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,40 phút; ($M+H^+$) 458,0.

Ví dụ 122

1-(5-Xyano-4-(4-florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-4-floro-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-xyanopyrimidin, etyl piperidin- 4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 115 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 7,15-7,08 (m, 4H), 6,34 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 3,07 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,94-2,79 (m, 6H), 2,18-1,72 (m, 7H), 1,58-1,49 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170,6, 170,4, 169,0, 163,3, 161,4, 160,5, 159,0, 147,3, 123,3, 123,2, 116,1, 115,8, 115,0, 96,1, 94,3, 83,3, 63,0, 52,9, 46,5, 46,3, 39,5, 39,3, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 31,7, 30,1, 24,1, 22,9, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,89 phút; ($M+H^+$) 483,1.

Ví dụ 123

4-Floro-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-1-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho 60% phân tán của natri hydrua trong dầu khoáng (660 mg, 16,5 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của tetrahydro-2H-pyran-4-ol (1,12 g, 11,0 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 20 phút trước khi bổ sung 2,4-dicloropyrimidin (1,98 g, 13,2 mmol) trong một phần. Phản ứng sau đó được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Sau thời gian này, phản ứng được dập tắt với nước (~80 mL) và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất

rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyrimidin là dầu có màu vàng nhạt (1,13 g, 53%). Đổi 2-cloro-4-(4-florophenyl)pyrimidin cho hợp chất trung gian này, ba bước cuối cùng của Ví dụ 41 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,00-2,81 (m, 6H), 2,40-2,39 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,07-1,51 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,1, 170,9, 168,8, 161,3, 158,2, 97,4, 97,0, 95,2, 69,6, 65,3, 59,3, 52,8, 47,5, 45,9, 39,3, 38,4, 36,1, 32,0, 31,8, 31,7, 31,6, 25,0, 23,9, 23,6 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,13 phút; ($M+H^+$) 462,0.

Ví dụ 124

4-Floro-1-(4-((4-florobenzyl)oxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi tetrahydro-4-pyranol cho rượu 4-florobenzyl, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 123 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,33 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,73-4,63 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,09-2,78 (m, 6H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,30-2,08 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,89-1,69 (m, 5H), 1,67-1,45 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,75 phút; ($M+H^+$) 486,3.

Ví dụ 125

4-Floro-1-(4-((4-florobenzyl)oxy)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi tetrahydro-4-pyranol cho rượu 4-florobenzyl và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 123 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,09-7,01 (m,

2H), 6,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,73-4,63 (m, 2H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 3,09-2,78 (m, 4H), 2,30-2,07 (m, 3H), 1,89-1,68 (m, 4H), 1,59-1,40 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,73 phút; ($M+H^+$) 472,3.

Ví dụ 126

4-Floro-1-(6-(4-florophenoxy)pyrazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho kali tert-butoxit (6,01 g, 53,6), lượng vừa đủ trong ~5 phút vào dung dịch được khuấy của 2,6-dicloropyrazin (4,44 g, 29,8 mmol) và 4-florophenol (3,00 g, 26,8 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (100 mL). Phản ứng được làm nóng qua đêm ở 90°C và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-6-(4-florophenoxy)pyrazin là chất rắn có màu trắng (5,70 g, 95%). Cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat (0,960 g, 4,54 mmol) và xesi cacbonat (2,46 g, 7,55 mmol) vào dung dịch được khuấy của sản phẩm này (0,850 g, 3,78 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (15 mL). Hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở 60°C và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 4-floro-1-(6-(4-florophenoxy)pyrazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu vàng (0,190 g, 14%). Cho natri hydroxit rắn (0,165 g, 4,13 mmol) vào dung dịch được khuấy của Hợp chất trung gian này (0,300 g, 0,826 mmol) trong metanol/tetrahydrofuran/nước (8 mL) theo tỷ lệ 2:1:1. Hỗn hợp được khuấy qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước, được axit hoá (pH ~3) bằng cách bổ sung axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 4-floro-1-(6-(4-florophenoxy)pyrazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu vàng (0,176 g, 64%). Đổi etyl 1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat cho hợp chất trung gian này, hai bước cuối cùng

của Ví dụ 41 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,14-7,07 (m, 4H), 6,32 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,17-2,83 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,24-1,97 (m, 3H), 1,85-1,51 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,7, 170,5, 160,6, 158,7, 158,3, 152,6, 149,2, 123,5, 122,8, 122,7, 120,5, 116,1, 115,9, 96,3, 94,8, 59,4, 53,0, 47,5, 46,0, 40,1, 38,8, 36,2, 31,6, 31,4, 31,2, 24,9, 24,2, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,36 phút; ($M+H^+$) 472,0.

Ví dụ 127

4-Floro-1-(5-(4-florophenoxy)pyridin-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho 4-florophenol (2,00 g, 17,8 mmol) vào huyền phù được khuấy và được làm lạnh (0°C) của 60% phân tán của natri hydrua trong dầu khoáng (1,30 g, 32,5 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (20 mL). Sau 1 giờ ở 0°C, 3,5-dibromopyridin (4,00 g, 16,9 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở 90°C và sau đó được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với etyl axetat. chiếtPhần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 3-bromo-5-(4-florophenoxy)pyridin là dầu có màu vàng nhạt (0,660 g, 13%). Cho tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,204 g, 0,223 mmol), 2,2'-bis(diphenylphotphino)-1,1'-binaphtalen (0,278 g, 0,446 mmol) và kali tert-butoxit (0,860 g, 4,48 mmol) vào hỗn hợp được khuấy của Hợp chất trung gian này (600 mg, 2,24 mmol) và etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua (0,566 g, 2,68 mmol) trong toluen (15 mL). Phản ứng được làm nóng qua đêm ở 90°C, được làm lạnh và được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô đặc để thu được phần còn lại mà được pha loãng với axit clohydric 2,0 N (40 mL) và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 4-floro-

1-(5-(4-florophenoxy)pyridin-3-yl)piperidin-4-cacboxylic (sản phẩm thuỷ phân este dự tính trong quá trình phản ứng/phân tích amin hoá xúc tác) là chất rắn có màu trắng (420 mg, 57%>). Sử dụng quy trình chung E và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu nâu (0,031 g, 16%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10-7,02 (m, 4H), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,16-2,82 (m, 8H), 2,40-2,32 (m, 3H), 1,99-1,52 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,8, 170,6, 160,0, 158,1, 154,6, 152,2, 147,5, 133,4, 131,0, 120,5, 120,4, 116,6, 116,4, 112.1, 95,8, 94,3, 59,4, 53,1, 47,5, 46,0, 44,1, 38,9, 36,3, 31,8, 31,6, 31,5, 31,4, 25,0, 24,3, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,22 phút; ($M+H^+$) 471,3.

Ví dụ 128

4-Floro-1-(4-((4-florobenzyl)oxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho N,N-diisopropyletylamin (2,50 mL, 14,4 mmol) và etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua (1,14 g, 5,37 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2,4-dicloro-1,3,5-triazin (1,00 g, 6,71 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Phản ứng được khuấy ở 55°C trong 1 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagen bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-yl)-4-floropiperidin-4-cacboxylat là dầu không màu (1,40 g, 72%). Cho 60% phân tán của natri hydrua trong dầu khoáng (0,046 g, 1,15 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của (4-florophenyl)metanol (0,131 g, 1,04 mmol) trong tetrahydrofuran khan (1 mL). Sau 1 giờ ở cùng nhiệt độ, sản phẩm của bước 1 (0,300 g, 1,04 mmol) được thêm vào một phần. Phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi pha loãng với nước (10 mL) và chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được sản

phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo ngược trên C-18 silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải axetonitril/nước/axit trifloroaxetic để thu được etyl 4-floro-1-(4-((4-florobenzyl)oxy)-1,3,5-triazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat (0,120 g, 30%) là dầu không màu. Đổi etyl 1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat cho hợp chất trung gian này, hai bước cuối cùng của ví dụ 41 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,07 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,81-4,73 (m, 2H), 3,30-2,94 (m, 8H), 2,47 (m, 1H), 2,24-2,03 (m, 6H), 1,87-1,53 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170,5, 170,0, 167,5, 165,2, 131,8, 130,2, 130,1, 129,5, 1 15,5, 1 15,3, 68.1, 59,3, 52,5, 47,3, 45,9, 39,0, 38,5, 37,6, 35,8, 32,1, 24,9, 23,1, 22,9 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,36 phút; ($M+H^+$) 487,2.

Ví dụ 129

4-Floro-1-(5-(4-florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho axit 4-florophenylbonic (3,30 g, 23,2 mmol), đồng(II) axetat (2,49 g, 13,9 mmol) và trietylamin (8,0 mL, 57 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-cloropyrimidin-5-ol (1,50 g, 1 1,6 mmol) trong diclorometan (20 mL). Hỗn hợp được để mở trong không khí và được khuấy qua đêm. huyền phù sau đó được lọc qua đệm Celite và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-5-(4-florophenoxy)pyrimidin là chất rắn có màu vàng nhạt (0,400 g, 17%). Đổi 2-cloro-4-(4-florophenyl)pyrimidin cho Hợp chất trung gian này, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, ba bước cuối cùng của Ví dụ 41 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 2H), 7,09-6,99 (m, 4H), 4,70-4,66 (m, 2H), 3,33-3,16 (m, 3H), 2,90-2,83 (m, 5H), 2,30-2,01 (m, 3H), 1,92-

1,89 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 172,4, 172,2, 159,8, 158,5, 157,4, 154,4, 150,0, 143,3, 1 18,2, 1 18,1, 1 16,1, 1 15,8, 95,7, 93,8, 60,7, 52,8, 45,6, 45,5, 39,6, 31,5, 31,4, 31,3, 31,2, 29,3, 23,0, 21,8, 21,3 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,39 phút; ($M+H^+$) 458,0.

Ví dụ 130

1-(5-(4-Florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi 2-cloro-4-(4-florophenyl)pyrimidin cho 2-cloro-5-(4-florophenoxy)pyrimidin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 129), ba bước cuối cùng của Ví dụ 41 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,91-6,88 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 4,76-4,73 (m, 2H), 3,06- 2,84 (m, 8H), 2,41-2,34 (m, 2H), 1,95-1,49 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174,1, 159,4, 158,8, 157,5, 154,3, 150,3, 142,6, 1 18,0, 1 17,9, 1 16,4, 1 16,2, 59,4, 53,1, 47,6, 46,1, 44,4, 44,0, 39,2, 36,1, 31,0, 28,8, 28,5, 25,1, 24,2, 24,1ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,38 phút; ($M+H^+$) 454,2.

Ví dụ 131

4-Floro-1-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Đổi axit 4-florophenylbonic cho axit (4-(2-metoxyetoxy)phenyl)bonic, đầu tiên bước của Ví dụ 129 được sử dụng để điều chế 2-cloro-5-(4-(2-metoxyetoxy)phenoxy)pyrimidin. Đổi 2-cloro-4-(4-florophenyl)pyrimidin cho Hợp chất trung gian này, etyl piperidin-4-cacboxylat cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua và Hợp chất trung gian 5 cho Hợp chất trung gian 1, ba bước cuối cùng của Ví dụ 41 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 2H), 6,91 (m, 4H), 6,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,1 1 (t, J = 5,0 Hz,

2H), 3,76 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,25 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 3,01-2,83 (m, 6H), 2,31-2,20 (m, 3H), 1,87-1,80 (m, 5H), 1,61-1,52 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3, 171,1, 158,4, 154,7, 151,9, 149,8, 143,6, 1 18,2, 1 15,8, 96,9, 95,0, 71,1, 67,8, 63,1, 59,2, 52,8, 46,5, 46,4, 39,8, 31,9, 31,8, 31,7, 31,6, 30,1, 24,2, 23,0, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,39 phút; ($M+H^+$) 514,0.

Ví dụ 132

4-Floro-1-(5-((4-florobenzyl)oxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua (2,63 g, 12,4 mmol) và xesi cacbonat (3,37 g, 10,3 mmol) vào dung dịch được khuấy của 5-bromo-2-cloropyrimidin (2,00 g, 10,3 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (30 mL). Huyền phù được làm nóng qua đêm ở 50°C và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong etyl axetat và được rửa với vài phần nước. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(5-bromopyrimidin-2-yl)-4-floropiperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu trắng (2,93 g, 85%). Cho bis(pinacolato)diboron (2,65 g, 10,4 mmol), kali axetat (4,27 g, 43,5 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II) (318 mg, 435 µmol) vào dung dịch được khuấy của Hợp chất trung gian này (2,89 g, 8,70 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (32 mL). Hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở 90°C và sau đó được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong nước và etyl axetat, thu được nhữ tương không hoà tan. Sau khi lọc hút hỗn hợp qua van Celite, lớp hữu cơ được tác ra và được rửa với các phần nước bổ sung. Dung dịch sau đó được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được etyl 4-floro-1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu nâu đậm (3,32 g, 101%). Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp

theo. Cho natri perborat monohydrat (2,21 g, 21,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của boronat (3,31 g, 8,73 mmol) trong tetrahydrofuran/nước (80 mL) theo tỷ lệ 1:1. Phản ứng được khuấy qua đêm và sau đó được pha loãng với dung dịch nước amoni clorua (~100 mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp sau đó được rửa với dung dịch nước natri clorua, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải etyl axetat/cloroform để thu được etyl 4-floro-1-(5-hydroxypyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu xanh xám (1,64 g, 70%)). Cho 1-(bromometyl)-4-florobenzen (0,639 g, 3,38 mmol) và xesi cacbonat (2,00 g, 6,15 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (0,828 g, 3,07 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (15 mL). Hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở 40°C và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong etyl axetat và được rửa với vài phần nước. Lớp hữu cơ sau đó được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 4-floro-1-(5-((4-florobenzyl)oxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu trắng (0,909 g, 78%). Cho lithi hydroxit monohydrat (0,294 g, 7,01 mmol) vào dung dịch được khuấy của este này (880 mg, 2,33 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (21 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 . Phản ứng được khuấy qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong nước. Huyền phù thu được được xử lý với HCl 1,0 N có nước (7,0 mL) và sau đó được chiết với cloroform. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 4-floro-1-(5-((4-florobenzyl)oxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu trắng (0,736 g, 90%). Sử dụng quy trình chung E và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng (0,395 g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,63-4,53 (m,

2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 4H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 5H), 1,67-1,44 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% UPLCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 0,73 phút; $(M+H^+)$ 472,3.

Ví dụ 133

4-Floro-1-(5-(4-florophenoxy)pyrazin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat (0,444 g, 2,10 mmol) và xesi cacbonat (1,37 g, 4,20 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2,5-dibromopyrazin (0,500 g, 2,10 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (15 mL). Hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở 60°C và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(5-bromopyrazin-2-yl)-4-floropiperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu vàng (0,330 g, 47%). Hợp chất trung gian này (0,400 g, 1,20 mmol) được kết hợp với 4-florophenol (0,175 g, 1,56 mmol), đồng oxit (0,052 g, 0,363 mmol) axit imidazol-4-cacboxylic (0,081 g, 0,723 mmol), xesi cacbonat (1,17 g, 3,59 mmol) và axetonitril (12 mL) trong bình phản ứng vi sóng kín. Hỗn hợp được khuấy được làm nóng trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 6 giờ. Phản ứng sau đó được làm lạnh và được lọc để loại bỏ chất rắn. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 4-floro-1-(5-(4-florophenoxy)pyrazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là dầu có màu vàng (0,120 g, 28%). Cho natri hydroxit rắn (0,066 g, 1,65 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (0,120 g, 0,330 mmol) trong metanol/nước (4 mL) theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích) . Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước, được axit hoá (pH ~3) bằng cách bổ sung axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để

thu được axit 4-floro-1-(5-(4-florophenoxy)pyrazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn có màu trắng (0,090 g, 81%). Sử dụng quy trình chung E và Hợp chất trung gian 5, axit cacboxylic này được trải qua phản ứng nối amit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng (0,019 g, 36%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07-7,06 (m, 4H), 6,37 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,88-2,83 (m, 6H), 2,37-2,20 (m, 3H), 1,90-1,52 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158,0, 152,6, 152,0, 151,1, 148,0, 131,9, 126,6, 121,2, 121,1, 116,3, 116,1, 96,4, 94,6, 63,1, 52,9, 46,5, 46,4, 41,2, 31,5, 31,4, 31,3, 31,2, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3ppm. Độ tinh khiết: > 98% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,41 phút; ($M+H^+$) 458,2.

Ví dụ 134

4-Floro-1-(6-(4-florophenoxy)pyridazin-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat (0,567 g, 2,68 mmol) và xesi cacbonat (2,62 g, 8,04 mmol) vào dung dịch được khuấy của 3,6-dicloropyridazin (0,400 g, 2,68 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (15 mL). Hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở 60°C và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 1-(6-cloropyridazin-3-yl)-4-floropiperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu trắng (0,400 g, 52%). Hợp chất trung gian này (0,400 g, 1,39 mmol) được kết hợp với 4-florophenol (0,203 g, 1,81 mmol), đồng iođua (0,026 g, 0,137 mmol), N,N-dimetylglyxin (0,029 g, 0,281 mmol), kali cacbonat (0,576 g, 4,17 mmol) và 1-metyl-2-pyrolidinon (8 mL) trong bình phản ứng vi sóng kín. Hỗn hợp được khuấy được làm nóng trong lò phản ứng vi sóng ở 160°C trong 6 giờ. Phản ứng sau đó được làm lạnh và được lọc để loại bỏ chất rắn. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 4-floro-1-(6-(4-

florophenoxy)pyridazin-3-yl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu trắng (0,120 g, 24%). Đổi etyl 4-floro-1-(6-(4-florophenoxy)pyrazin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat cho hợp chất trung gian này, hai bước cuối cùng của Ví dụ 133 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17-7,05 (m, 6H), 6,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 3H), 1,99-1,51 (m, 1 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,0, 170,8, 160,5, 160,4, 158,6, 157,7, 149,9, 122,4, 1 19,7, 1 18,5, 1 16,2, 1 16,0, 96,4, 94,9, 59,3, 52,7, 47,4, 45,9, 41,6, 38,1, 36,0, 31,6, 31,5, 31,4, 31,2, 31,2, 25,0, 23,5, 23,3 ppm. Độ tinh khiết: > 96% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,84 phút; ($M+H^+$) 472,2.

Ví dụ 135

4-Floro-1-(4-((4-florophenoxy)metyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho thionyl clorua (0,488 g, 4,14 mmol) vào dung dịch được khuấy của (2-cloropyrimidin-4-yl)metanol (0,600 g, 4,14 mmol) trong diclorometan (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó được cô đặc để thu được 2-cloro-4-(clorometyl)pyrimidin là dầu có màu vàng (0,500 g, 74%). Cho kali cacbonat (0,847 g, 6,14 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (0,500 g, 3,07 mmol) và 4-florophenol (0,378 g, 3,37 mmol) trong axetonitril (10 mL). Phản ứng được làm nóng ở hồi lưu trong 1,5 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagen bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-4-((4-florophenoxy)metyl)pyrimidin là chất rắn có màu trắng (0,300 g, 41%). Cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua (0,480 g, 2,26 mmol) và kali cacbonat (0,569 g, 4,12 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (0,490 g, 2,06 mmol) trong axetonitril (15 mL). Phản ứng được làm nóng ở hồi lưu qua đêm, được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm

khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagen bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 4-floro-1-(4-((4-florophenoxy)metyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu trắng (0,400 g, 53%). Đổi etyl 1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat cho hợp chất trung gian này, hai bước cuối cùng của Ví dụ 41 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01- 6,97 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 2H), 6,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,75 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 6H), 2,32-2,12 (m, 3H), 1,88-1,77 (m, 4H), 1,59-1,50 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3, 171,1, 166,7, 161,1, 158,6, 158,4, 156,3, 154,3, 154,3, 116,0, 115,8, 115,7, 115,6, 106,5, 96,9, 95,1, 70,3, 63,0, 52,8, 46,5, 46,3, 39,1, 32,0, 31,9, 31,8, 31,7, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: > 95% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,42 phút; ($M+H^+$) 472,2.

Ví dụ 136

4-Floro-1-(5-(4-florobenzyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit

Cho xesi cacbonat (40,0 g, 123 mmol) và 1-cloro-2-metoxyetan (6,90 g, 73,7 mmol) vào dung dịch được khuấy của 4-hydroxybenzandehyt (6,00 g, 49,1 mmol) trong axetonitril (200 mL) (40,. Dung dịch được làm nóng ở hồi lưu qua đêm và sau đó được pha loãng với nước (100 mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat và các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagen bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 4-(2-metoxyetoxy)benzandehyt là dầu có màu vàng nhạt (6,00 g, 67%). Cho 4-metylbenzensunfonohydrazit (2,79 g, 15,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (2,70 g, 15,0 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL). Dung dịch được làm nóng ở 90°C trong 1 giờ và sau đó được cô đặc để thu được N'-(4-(2-metoxyetoxy)benzylidene)-4-

metylbenzensunfonohydrazit thô là chất rắn có màu vàng (5,22 g, 99%>). Nguyên liệu này được sử dụng không cần tinh chế trong bước tiếp theo. Cho kali cacbonat (6,20 g, 44,9 mmol) và axit 2-cloropyrimidin-5-ylbonic (2,37 g, 15,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của hydrazon (5,22 g, 15,0 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 90°C trong 3 giờ, được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagen bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-5-(4-(2-metoxyetoxy)benzyl)pyrimidin là dầu có màu vàng nhạt (0,700 g, 17%)). Cho etyl 4-floropiperidin-4-cacboxylat hydroclorua (0,453 g, 2,59 mmol) và xesi cacbonat (2,46 g, 7,55 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (0,700 g, 2,52 mmol) trong axetonitril (15 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 80°C qua đêm, được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagen bằng cách sử dụng chất rửa giải diclorometan/metanol để thu được etyl 4-floro-1-(5-(4-(2-metoxyetoxy)benzyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn có màu vàng nhạt (0,667 g, 74%). Đổi etyl 1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxylat cho hợp chất trung gian này, hai bước cuối cùng của Ví dụ 41 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,37 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 4,70-4,66 (m, 2H), 4,11 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,76-3,74 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,96-2,79 (m, 6H), 2,28- 2,15 (m, 3H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3, 171,1, 160,5, 157,9, 157,4, 132,4, 129,5, 122,4, 114,8, 97,0, 95,1, 71,0, 67,3, 63,0, 59,2, 52,8, 46,5, 46,3, 39,3, 34,7, 31,9, 31,8, 31,7, 31,6, 30,1, 24,2, 22,9, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: > 93% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,36 phút; ($M+H^+$) 512,3.

Ví dụ 137

(3R)-3-Metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit

(đồng phân đối quang đơn B)

Cho axit phenylbonic (2,47 g, 20,3 mmol), kali cacbonat (8,40 g, 60,9 mmol), tetrakis(triphenylphotphin)paladi(0) (1,26 g, 1,02 mmol) và etanol/nước (36 mL) theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích) vào dung dịch được khuấy của 2,4-dicloropyrimidin (3,00 g, 20,1 mmol) trong toluen (25 mL) . Hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở 55°C và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-4-phenylpyrimidin là chất rắn có màu vàng (3,20 g, 83%). Cho (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat (2,31 g, 11,5 mmol) và kali cacbonat (2,07 g, 15,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (1,10 g, 5,77 mmol) trong butyrontril (20 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu trong 48 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong etyl axetat và được rửa với nước. Lớp có nước được chiết lại với etyl axetat và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải metanol/diclorometan để thu được (R)-tert-butyl 3-metyl-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat là chất rắn có màu hổ phách (1,72 g, 84%). Nhóm bảo vệ t-butoxycacbonyl được loại bỏ khỏi hợp chất này bằng cách sử dụng Quy trình chung G để thu được (R)-2-(2-metylpiperazin-1-yl)-4-phenylpyrimidin. Hợp chất trung gian này, lần lượt, được phản ứng với Hợp chất trung gian 10 bằng cách sử dụng Quy trình chung A để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,18-8,10 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,93-4,82 (m, 1H), 4,54-

4,42 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,27-3,06 (m, 2H), 2,98-2,64 (m, 7H), 2,43-2,33 (m, 1H), 1,83-1,63 (m, 4H), 1,57-1,24 (m, 5H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm. Độ tinh khiết: 99,7% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,82 phút; ($M+H^+$) 435,5.

Ví dụ 138

(3R)-3-Metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit

(đồng phân đối quang đơn A)

Đổi Hợp chất trung gian 10 cho Hợp chất trung gian 9, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 137 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19-8,09 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 3H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 4,07-3,88 (m, 2H), 3,27-3,14 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 1H), 3,00-2,67 (m, 7H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,87-1,64 (m, 4H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,42-1,26 (m, 4H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm. Độ tinh khiết: 99,4% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; ($M+H^+$) 435,5.

Ví dụ 139

(3S)-3-Metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit

(đồng phân đối quang đơn B)

Đổi (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat cho (S)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 137 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18-8,09 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 1H), 2,99-2,67 (m, 7H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,87-1,63 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 1H),

1,42-1,26 (m, 4H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; ($M+H^+$) 435,5.

Ví dụ 140

(3S)-3-Metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit

(đồng phân đối quang đơn A)

Đổi (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat cho (S)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat và Hợp chất trung gian 10 cho Hợp chất trung gian 9, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 137 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18-8,10 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,93-4,81 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,26-3,07 (m, 1H), 3,00-2,69 (m, 7H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,84-1,64 (m, 4H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,43-1,26 (m, 4H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm. Độ tinh khiết: 99,6% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,82 phút; ($M+H^+$) 435,5.

Ví dụ 141

3-Metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat cho tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat triệt quang và Hợp chất trung gian 10 cho Hợp chất trung gian 5, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 137 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 3H), 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,116-3,01 (m, 5H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 3H), 1,75-1,52 (m, 6H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 164,3, 161,4, 158,3, 157,2, 137,5, 130,5, 128,7, 127,0, 105,9, 59,0, 53,24, 53,21, 47,9, 47,7,

47,6, 47,4, 47,2, 46,22, 46,18, 43,9, 43,6, 39,8, 39,6, 38,4, 36,7, 36,5, 25,9, 25,8, 24,44, 24,42, 24,2, 24,1, 15,2, 15,1 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,32 phút; ($M+H^+$) 435,3.

Ví dụ 142

3-Etyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat cho tert-butyl 3-etylpiperazin-1-cacboxylat và Hợp chất trung gian 10 cho Hợp chất trung gian 5, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 137 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,58 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,44 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,10-7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,08-2,78 (m, 8H), 2,41 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 1H), 2,01-1,52 (m, 13H) ppm. Độ tinh khiết: 97,7% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,89 phút; ($M+H^+$) 449,5.

Ví dụ 143

3-Etyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat cho tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat triệt quang và Hợp chất trung gian 10 cho Hợp chất trung gian 5, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 137 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 3H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,15-2,84 (m, 7H), 2,44-2,39 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 3H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,29 (dd, J= 6,5 Hz và 2,0Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157,8, 157,1, 151,5, 151,4, 150,9, 148,9, 146,8, 146,6, 134,0, 130,6, 128,9, 128,5, 59,0, 53,3, 47,9, 47,7, 47,6, 46,3, 46,2, 43,8, 43,6, 39,9, 39,7, 38,9,

36,7, 36,5, 25,9, 25,8, 24,5, 24,3, 24,2, 15,0, 14,9 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,37 phút; ($M+H^+$) 453,3.

Ví dụ 144

3-(Metoxymetyl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit

2-Cloro-4-phenylpyrimidin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 137; 0,332 g, 1,74 mmol), tert-butyl 3-(metoxymetyl)piperazin-1-cacboxylat (0,400 g, 1,74 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,61 mL, 3,49 mmol) và axetonitril (8 mL) được cho vào lọ phản ứng vi sóng kín. Hỗn hợp được làm nóng với khuấy trong lò phản ứng vi sóng trong 36 giờ ở 140°C. Phản ứng sau đó được cô đặc và phần còn lại được phân ra giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được kết hợp với phần chiết etyl axetat thứ hai, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải diclorometan/metanol để thu được tert-butyl 3-(metoxymetyl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat là chất rắn có màu hổ phách nhạt, như tuỷ tinh (0,397 g, 60%>). Nhóm bảo vệ t-butoxycacbonyl được loại bỏ khỏi hợp chất này bằng cách sử dụng Quy trình chung G để thu được 2-(2-(metoxymetyl)piperazin-1-yl)-4-phenylpyrimidin. Hợp chất trung gian này, lần lượt, được phản ứng với Hợp chất trung gian 5 bằng cách sử dụng Quy trình chung A để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,18-8,09 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,24 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 5,65 (s, 0,5H), 5,61 (s, 0,5H), 4,99-4,84 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 1H), 4,13-3,93 (m, 2H), 3,56-3,35 (m, 2H), 3,29 (s, 1,5H), 3,28 (s, 1,5H), 3,25-3,03 (m, 2H), 3,01-2,65 (m, 7H), 2,37-2,28 (m, 1H), 1,86-1,61 (m, 4H), 1,55-1,21 (m, 5H) ppm. Độ tinh khiết: 99,4% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; ($M+H^+$) 465,4.

Ví dụ 145

4-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi 2-cloro-4-phenylpyrimidin cho 2-cloro-4-(4-florophenyl)pyrimidin, (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat cho tert-butyl 3-metylpiperazin-1- cacboxylat triệt quang và Hợp chất trung gian 10 cho Hợp chất trung gian 5, ba bước cuối cùng của Ví dụ 137 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,13-2,84 (m, 7H), 2,40-2,37 (m, 1H), 1,96-1,53 (m, 9H), 1,29 (dd, J = 7,0 Hz và 2,5 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165,4, 163,4, 163,2, 161,3, 158,4, 157,2, 133,7, 139,0, 128,9, 115,7, 115,6, 105,5, 59,1, 53,3, 47,9, 47,7, 47,6, 47,4, 47,2, 46,3, 43,9, 43,6, 40,0, 39,8, 38,4, 36,8, 36,6, 25,9, 25,8, 24,5, 24,3, 24,2, 15,3. 15,1 ppm. Độ tinh khiết: > 97% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,37 phút; ($M+H^+$) 453,3.

Ví dụ 146

4-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi axit phenylbonic cho axit (4-(2-metoxyetoxy)phenyl)bonic, 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin, (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat cho tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat triệt quang và Hợp chất trung gian 10 cho Hợp chất trung gian 5, trình tự phản ứng tương tự như được vạch ra trong Ví dụ 137 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 2H), 4,22-4,16 (m, 2H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,82-3,63 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,43-3,30 (m, 2H), 3,14-2,80 (m, 7H), 2,47-2,38 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 3H), 1,78-1,48 (m, 6H), 1,26 (d, J= 2,2 Hz, 1,5H), 1,25 (d, J = 2,2 Hz,

1,5H) ppm. Độ tinh khiết: 98,7% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,91 phút; ($M+H^+$) 527,5.

Ví dụ 147

cis-3,5-Dimetyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit

hỗn hợp được khuấy của 2-cloro-4-phenylpyrimidin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 137; 0,190 g, 0,999 mmol), 2,2,6,6-tetrametylpiperidin và tert-butyl cis-3,5-dimetylpiperazin-1-cacboxylat được làm nóng ở 140°C trong 48 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl cis-3,5-dimetyl-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat là chất rắn có màu trắng (0,094 g, 26%>). Cho axit trifloroaxetic (4 mL) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của hợp chất trung gian này (0,185 g, 0,500 mmol) trong diclorometan (1 mL)f. Phản ứng đượcđược cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy thêm trong 2 giờ. Lần này, hỗn hợp được pha loãng với dung dịch nước natri cacbonat bão hoà (đủ để bazơ hoá dung dịch này) và được chiết với diclorometan. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được 2-(cis-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)-4-phenylpyrimidin là dầu có màu vàng (0,136 g, 100%). Sử dụng Quy trình chung A và Hợp chất trung gian 5, hợp chất trung gian này được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,068 g, 31%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 3H), 7,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,98-4,96 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,97 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,28-2,90 (m, 8H), 2,48 (m, 1H), 1,98-1,57 (m, 9H), 1,38 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 164,2, 160,8, 158,3, 157,2, 137,7, 130,5, 128,7, 126,9, 105,7, 59,0, 53,3, 48,8, 48,2, 48,0, 46,4, 46,3, 46,0, 39,6, 36,6, 26,0, 24,3, 24,0, 19,4 ppm. Độ tinh khiết: > 95% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,99 phút; ($M+H^+$) 449,4.

Ví dụ 148

4-(5-Floro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-3-isopropyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi 2,4-dicloropyrimidin cho 2,4-dicloro-5-floropyrimidin và axit phenylbonic cho 2-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, bước đầu tiên của Ví dụ 137 được sử dụng để điều chế 2-cloro-5-floro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin. Cho tert-butyl 3-isopropylpiperazin-1-cacboxylat (0,434 g, 1,90 mmol), bis(tri-tert-butylphotphin)paladi(0) (0,081 g, 0,158 mmol), trimetylhexadexylamoni clorua (0,101 g, 0,316 mmol) và 50% dung dịch natri hydroxit có nước (0,25 mL, 4,73 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (0,400 g, 1,58 mol) trong toluen (8 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 100°C qua đêm và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được một phần tert-butyl 4-(5-floro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-3-isopropylpiperazin-1-cacboxylat tinh khiết là dầu có màu vàng nhạt (0,500 g). Nguyên liệu này được cho vào trong diclorometan (5 mL), được khuấy và được xử lý với axit trifloroaxetic (3,0 mL). Sau 3 giờ, phản ứng được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo ngược trên C18 silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải axetonitril/nước/axit trifloroaxetic. Thu được 5-Floro-2-(2-isopropylpiperazin-1-yl)-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin là dầu có màu vàng nhạt (0,200 g, 36% cho hai bước). Sử dụng Quy trình chung A và Hợp chất trung gian 5, hợp chất trung gian này được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,105 g, 63%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 3H), 4,33-4,31 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,07-2,85 (m, 7H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,94-1,50 (m, 9H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 7,5 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR

(125 MHz, $CDCl_3$) δ 158,4, 157,0, 151,1, 151,0, 150,4, 148,4, 146,7, 146,4, 140,9, 133,4, 129,0, 128,9, 127,5, 74,2, 59,0, 58,3, 57.5, 57.3, 53,2, 47,8, 47,6, 46,4, 46,1, 44,0, 43,9, 43,5, 43,3, 39,9, 39,7, 39,1, 36,7, 36,4, 27,1, 27,0, 25,9, 25,7, 24,4, 24,1, 20,4, 20,2, 19,1, 19,0 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,54 phút; ($M+H^+$) 525,3.

Ví dụ 149

4-(4-(4-(Metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(trifloromethyl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi axit phenylbonic cho 2-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, bước đầu tiên của Ví dụ 137 được sử dụng để điều chế 2-cloro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin. Cho tert-butyl 3-(trifloromethyl)piperazin-1-cacboxylat (1,10 g, 4,33 mmol), xesi cacbonat (6,11 g, 18,75 mmol), 2,2'-bis(diphenylphotphino)-1,1'-binaphtalen (700 mg, 1,12 mmol và paladi(II) axetat (0,168 g, 0,748 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (880 mg, 3,75 mmol) trong toluen (30 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu qua đêm, được làm lạnh và được pha loãng với nước (~100 mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl 4-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-3-(trifloromethyl)piperazin-1-cacboxylat là chất gôm không màu (0,179 g, 11%). Nhóm bảo vệ t-butoxycacbonyl được loại bỏ khỏi hợp chất này bằng cách sử dụng Quy trình chung G để thu được 4-(4-(metoxymetyl)phenyl)-2-(2-(trifloromethyl)piperazin-1-yl)pyrimidin. Hợp chất trung gian này, lần lượt, được phản ứng với Hợp chất trung gian 5 bằng cách sử dụng Quy trình chung A để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dd, J= 5,2, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 5,72-5.58 (m, 1H), 4,93-4,79 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,26-

4,18 (m, 0,5H), 4,16-4,08 (m, 0,5H), 4,05-3,89 (m, 1H), 3,59-3,40 (m, 5H), 3,15-2,75 (m, 7H), 2,44-2,35 (m, 1H), 1,98-1,41 (m, 9H) ppm. Độ tinh khiết: >99,9% (214 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,90 phút; ($M+H^+$) 533,3.

Ví dụ 150

3-(Diflorometyl)-4-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi tert-butyl 3-isopropylpiperazin-1-cacboxylat cho tert-butyl 3-(diflorometyl)piperazin-1-cacboxylat, ba bước cuối cùng của Ví dụ 148 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,476 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,17 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 5H), 3,18-2,84 (m, 7H), 2,41-2,38 (m, 1H), 1,95-1,50 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164,3, 161,5, 158,4, 156,4, 141,2, 136,4, 132,1, 131,9, 128,5, 128,4, 114,7 (td, J = 246 Hz và 7,4 Hz), 107,0, 74,2, 59,1, 58,3, 53,2, 52,9, 52,6, 52,4, 52,1, 47,7, 47,5, 46,3, 46,1, 43,4, 43,2, 39,7, 39,6, 39,5, 39,4, 36,7, 36,5, 30,9, 25,8, 25,6, 24,4, 24,0ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,29 phút; ($M+H^+$) 515,3.

Ví dụ 151

3-Isopropyl-4-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Cho từng giọt trong 30 phút, dung dịch của tert-butyl 3-isopropylpiperazin-1-cacboxylat (1,22 mg, 5,33 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) vào huyền phù được khuấy và được làm lạnh (0°C) của 2,4-dicloro-1,3,5-triazin (0,800 g, 5,33 mmol) và kali cacbonat (1,47 g, 10,7 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng sau đó được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột trên nhôm oxit trung tính bằng cách sử dụng chất rửa

giải hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl 4-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-yl)-3-isopropylpiperazin-1-cacboxylat là chất rắn có màu trắng (1,10 g, 60%). Cho 2-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,391 g, 1,58 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,119 g, 0,130 mmol), 2-dixyclohexylphotphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,124 g, 0,260 mmol) và xesi cacbonat (1,08 g, 3,31 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (0,450 g, 1,32 mmol) trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở 140°C trong 16 giờ, được lọc qua Celite, và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagen bằng cách sử dụng chất rửa giải diclorometan/metanol để thu được tert-butyl 3-isopropyl-4-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat là chất rắn có màu trắng (200 mg, 35%>). Cho axit trifloaxetic (10 mL) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của hợp chất trung gian này (200 mg, 0,470 mmol) trong diclorometan (10 mL). Phản ứng được khuấy trong 3 giờ nữa ở 0°C trước khi pha loãng với dung dịch nước kali cacbonat 2,0 N (đủ để bazơ hoá hỗn hợp này) và chiết với diclorometan. Các pha hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được 2-(2-isopropylpiperazin-1-yl)-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1,3,5-triazin là chất rắn có màu trắng (150 mg, thô). Sử dụng Quy trình chung A và Hợp chất trung gian 5, hợp chất trung gian này được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng nhạt (0,040 g, 15%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,41-8,37 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 4,99 (m, 0,5H), 4,80 (m, 1H), 4,63 (m, 0,5H), 4,56 (s, 2H), 4,35 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,08-3,89 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,19- 2,84 (m, 9H), 2,42-2,40 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,98-1,56 (m, 9H), 1,19-1,13 (m, 3H), 0,89-0,85 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,5, 170,2, 166,2, 166,0, 164,5, 156,8, 142,5, 135,6, 135,5, 128,6, 128,5, 127,5, 74,2, 59,2, 59,1, 58,3, 56,8, 56,7, 56,6, 53,1, 47,6, 47,5, 46,4, 46,2, 44,5, 44,1, 44,0, 43,6, 43,5, 43,4, 43,3, 39,8, 39,6, 38,6, 38,4, 36,6, 36,4, 27,0, 26,6, 26,5,

25,8, 25,6, 24,3, 24,0, 20,5, 20,4, 20,3, 20,2, 19,0, 18,7 ppm. Độ tinh khiết: > 95% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,90 phút; ($M+H^+$) 508,3.

Ví dụ 152

(3R)-4-(5-(4-Florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Đổi 2-cloro-5-floro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin cho 2-cloro-5-(4-florophenoxy)pyrimidin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 129) và tert-butyl 3-isopropylpiperazin-1-cacboxylat cho (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat, ba bước cuối cùng của ví dụ 148 được sử dụng để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 2H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 2H), 4,85-4,73 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,10- 2,79 (m, 7H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,99-1,48 (m, 9H), 1,25-1,23 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 160,2, 159,3, 158,5, 158,4, 157,8, 155,7, 152,0, 143,5, 119,4, 119,3, 117,8, 117,6, 59,6, 54,4, 54,3, 49,4, 49,0, 48,7, 48,5, 48,4, 48,2, 46,8, 46,5, 44,7, 44,4, 39,9, 39,8, 37,1, 36,9, 27,3, 27,1, 25,8, 25,7, 25,4, 25,3, 15,5, 15,4 ppm. Độ tinh khiết: > 96% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,37 phút; ($M+H^+$) 469,2.

Ví dụ 153

3-Etynyl-4-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Cho tert-butyl 3-(hydroxymetyl)piperazin-1-cacboxylat (1,73 g, 8,00 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-cloro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 149; 0,936 g, 4,00 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (10 mL). Phản ứng được làm nóng ở 90°C trong 5 ngày và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagen bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl 3-(hydroxymetyl)-4-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1- cacboxylat là chất rắn có

màu trắng (1,066 g, 65%>). Cho axit 2-iodoxybenzoic (1,10 g, 3,93 mmol.) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (0,543 g, 1,32 mmol) trong etyl axetat (10 mL). Phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 3 giờ và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagen bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl 3-etynyl-4-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat là dầu có màu vàng (0,480 g, 89%). Nhóm bảo vệ t-butoxycacbonyl được loại bỏ khỏi hợp chất này bằng cách sử dụng Quy trình chung G để thu được 2-(2-etynylpiperazin-1-yl)-4-(4-(metoxymetyl)phenyl)pyrimidin. Hợp chất trung gian này, lần lượt, được phản ứng với Hợp chất trung gian 5 bằng cách sử dụng Quy trình chung A để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,67-4,50 (m, 4H), 4,29-3,99 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,09-2,84 (m, 7H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,23-2,22 (m, 1H), 1,99-1,55 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 164,3, 161,3, 158,5, 156,8, 156,7, 141,1, 136,5, 127,8, 127,2, 107,2, 81,2, 81,1, 74,2, 71,8, 71,7, 59,1, 59,0, 53,3, 53,2, 48,9, 48,5, 47,9, 47,8, 46,2, 46,1, 44,0, 39,7, 39,6, 36,7, 36,6, 25,8, 24,4, 24,1 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,35 phút; ($M+H^+$) 489,3.

Ví dụ 154

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 3-metyl-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat

Đổi (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat cho tert-butyl 3-metylpiperazin-1-cacboxylat triệt quang, ba bước đầu tiên của Ví dụ 137 được sử dụng để điều chế 2-(2-metylpiperazin-1-yl)-4-phenylpyrimidin. Hợp chất trung gian này, lần lượt, được phản ứng với Hợp chất trung gian 3 bằng cách sử dụng Quy trình chung C để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,49-7,47

(m, 3H), 6,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,25-4,02 (m, 2H), 3,30-2,82 (m, 9H), 2,36-1,57 (m, 7H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 164,3, 161,5, 158,4, 155,4, 137,6, 130,5, 128,7, 126,9, 105,9, 79,2. 79,1, 51,8, 48,3, 48,0, 47,9, 47,6, 46,6, 46,3, 45,4, 45,3, 43,8, 43,6, 38,2, 33,5, 30,8, 30,7, 24,8, 22,4, 22,3, 14,5, 14,2 ppm. Độ tinh khiết: > 99% LCMS (214 nm và 254 nm); thời gian duy trì 1,48 phút; ($M+H^+$) 422,2.

Ví dụ 155

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat và axit 4-(2-metoxyetoxy)phenylbonic, etyl 2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat được điều chế là chất rắn có màu trắng. Cho lithi hydroxit monohydrat (1,47 g, 61,4 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (3,01 g, 8,78 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (45 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích/v). Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước, được xử lý với axit clohydric 1N (65 mL) và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng (2,75 g, 100%). Hợp chất trung gian này và quinuclidin- 3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn như thuỷ tinh, không màu (23%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62-7,29 (m, 7H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,09-2,25 (m, 6H), 2,05-1,18 (m, 1 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 154,5, 146,7, 137,4, 132,5, 127,5, 125,7, 125,2, 1 14,8, 70,4, 70,0, 66,9, 58,2, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4,

25,3, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,1% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; ($M+H^+$) 439,0.

Ví dụ 156

(S)-Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 1) và (S)-quinuclidin-3-ol, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn như thuỷ tinh, không màu. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NMR của Ví dụ 1. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; ($M+H^+$) 439,5.

Ví dụ 157

(R)-1-(2-(4'-(2-Metoxyetoxy)-[`1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 155) và Hợp chất trung gian 12, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,74-2,44 (m, 6H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,53 (d, J = 11,9 Hz, 6H), 1,42-1,31 (m, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,29-1,20 (m, 1H) ppm.^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 156,9, 147,8, 137,2, 132,5, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 70,4, 66,9, 63,6, 58,2, 53,8, 50,7, 46,2, 46,1, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,97 phút; ($M+H^+$) 452,4.

Ví dụ 158

(S)-1-(2-(4,-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 155) và Hợp chất trung gian 11, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NMR của Ví dụ 3. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,97 phút; ($M+H^+$) 452,4.

Ví dụ 159

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 155) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,32-3,96 (m, 2H), 3,87-3,63 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,75-2,45 (m, 6H), 1,93-1,58 (m, 4H), 1,53 (d, J = 16,2 Hz, 7H), 1,42-1,13 (m, 2H), 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 156,8, 147,8, 137,2, 132,5, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 70,4, 66,9, 62,9, 58,1, 53,7, 53,2, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 1,00 phút; ($M+H^+$) 466,4.

Ví dụ 160

1-(2-(4,-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 155) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên

trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,22 (br s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,93-2,66 (m, 6H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,83-1,36 (m, 10H), 1,33-1,19 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 156,8, 147,8, 137,2, 132,5, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 70,4, 66,9, 58,2, 57.2, 53,7, 52,8, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,4, 23,9 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,0% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,98 phút; (M+H$^+$) 466,4.

Ví dụ 161

N-(2-(4'-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 155) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,12 (dd, J = 5,4, 3,8 Hz, 2H), 3,75- 3,62 (m, 2H), 3,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,96-2,70 (m, 6H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,8, 155,4, 148,1, 136,9, 132,7, 127,5, 125,5, 125,2, 114,8, 70,4, 66,9, 58,1, 57.5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,4, 30,2, 27,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,85 phút; (M+H$^+$) 438,5.

Ví dụ 162

1-(1-(4,-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(quinuclidin-3-yl)ure

Đổi etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat cho etyl l-(4-bromophenyl)xyclopropancacboxylat, trình tự phản ứng được vạch ra trong

Ví dụ 155 được sử dụng để điều chế axit 1-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-amin được phản ứng theo Quy trình chung H H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (br s, 1H), 5,99 (br s, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 13,6, 9,5 Hz, 1H), 2,73-2,54 (m, 4H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,71-1,40 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 1H), 1,21-1,08 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 157,5, 143,4, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 125,0, 114,8, 70,4, 66,9, 58,2, 56,1, 46,9, 46,3, 46,1, 33,9, 26,1, 25,6, 19,8, 18,6 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,82 phút; (M+H$^+$) 436,3.

Ví dụ 163

1-(1-(4'-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 162) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,17-4,06 (m, 2H), 3,80-3,61 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,82-2,52 (m, 6H), 1,99-1,82 (m, 1H), 1,78-1,54 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 4H), 1,29- 1,19 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 157,3, 143,5, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 124,8, 114,8, 70,4, 66,9, 63,4, 58,2, 50,9, 46,2, 46,0, 33,8, 30,4, 25,0, 23,0, 22,3, 18,8 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,85 phút; (M+H$^+$) 450,4.

Ví dụ 164

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 162) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,17-4,03 (m, 2H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,77-2,51 (m, 6H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,78-1,49 (m, 3H), 1,43-1,30 (m, 1H), 1,30- 1,20 (m, 1H), 1,20-1,04 (m, 4H), 0,73 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 157,1, 143,4, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 124,7, 114,8, 70,4, 66,9, 62,8, 58,2, 53,4, 46,4, 46,3, 33,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 18,9, 7,9 ppm. Độ tinh khiết: 99,9%, 99,5% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,89 phút; ($M+H^+$) 464,4.

Ví dụ 165

1-(1-(4,-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 162) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,94-2,54 (m, 6H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,83-1,57 (m, 3H), 1,57-1,00 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 157,2, 143,5, 136,9, 132,4, 127,5, 125,7, 124,8, 114,8, 70,4, 66,9, 58,2, 57.4, 52,7, 47,9, 45,0, 39,1, 36,4, 33,8, 26,1, 24,4, 24,0, 18,9,

18,7 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,3% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,85 phút; ($M+H^+$) 464,4.

Ví dụ 166

Quinuclidin-3-yl (1-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 162) và quinuclidin-3-ol, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu đỏ tía, như thuỷ tinh. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (br s, 1H), 7,60-7,46 (m, 4H), 7,29-7,13 (m, 2H), 7,01 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,13-2,89 (m, lH), 2,83-2,24 (m, 5H), 1,84-1,01 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 156,0, 142,4, 137,1, 132,4, 127,5, 125,8, 125,1, 114,8, 70,4, 70,4, 66,9, 58,1, 55,5, 46,9, 46,0, 34,3, 25,3, 24,2, 19,2, 18,1 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; ($M+H^+$) 437,0.

Ví dụ 167

Quinuclidin-3-yl (2-(3'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Đổi axit 4-(2-metoxyetoxy)phenylbonic cho axit 3-(2-metoxyetoxy)phenylbonic, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 155 được sử dụng để điều chế axit 2-(3'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn không màu, như thủy tinh. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63-7,31 (m, 6H), 7,24-7,10 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 4,51-4,34 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,09-2,26 (m, 5H), 2,04-1,22 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,9, 154,6, 147,6, 141,5, 137,6, 129,9, 126,3, 125,2, 118,9, 113.2, 112.5, 70,4, 70,0, 66,9, 58,2, 55,4,

54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,91 phút; ($M+H^+$) 439,4.

Ví dụ 168

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(3'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 167) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu hổ phách, như thủy tinh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,53-7,31 (m, 4H), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, lH), 4,26-4,08 (m, 2H), 3,83-3,60 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,00-2,45 (m, 6H), 1,97-1,34 (m, 13H) ppm.^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,9, 154,2, 147,7, 141,5, 137,6, 129,9, 126,3, 125,2, 118,9, 113,2, 112,5, 77,1, 70,4, 66,8, 58,2, 54,1, 51,4, 47,7, 44,6, 33,5, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,92 phút; ($M+H^+$) 453,4.

Ví dụ 169

N-(2-(3'-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 167) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44-7,28 (m, 3H), 7,25-7,09 (m, 2H), 6,14 (br s, 1H), 4,22-4,12 (m, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,95- 2,75 (m, 6H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,9, 155,4, 149,0, 141,7, 137,1, 129,9, 126,1, 125,2, 118,9, 113,1, 112,5, 70,4, 66,8, 58,2, 57.5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,5, 30,2,

27,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,86 phút; ($M+H^+$) 438,4.

Ví dụ 170

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat

Đổi etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat cho etyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 155 được sử dụng để điều chế axit 2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metylpropanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62-7,20 (m, 7H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,10-2,19 (m, 6H), 2,10-1,10 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,0, 154,6, 148,8, 139,5, 133,1, 128,5, 127,7, 123,8, 123,2, 122,7, 114,8, 70,4, 69,9, 67,0, 58,2, 55,3, 54,5, 47,0, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 97,4%, 94,6% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,88 phút; ($M+H^+$) 439,3.

Ví dụ 171

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 170) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60-7,19 (m, 7H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,02-2,40 (m, 5H), 1,98-1,30 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,0, 154,3, 148,9, 139,4, 133,1, 128,5, 127,7, 123,8, 123,2, 122,7, 114,8, 77,0, 70,4, 67,0, 58,2, 54,5, 51,4, 47,6, 44,7, 30,6, 29,9, 24,7, 22,1, 18,6 ppm. Độ tinh khiết: 97,0%,

93,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,89 phút; ($M+H^+$) 453,3.

Ví dụ 172

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho kali cacbonat (6,95 g, 50,2 mmol) và 1-cloro-3-metoxypropan (6,4 mL, 57,1 mmol) vào dung dịch được khuấy của 4-iodophenol (10,05 g, 45,68 mmol) trong axetonitril (100 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 1-iodo-4-(3-metoxypropoxy)benzen là dầu không màu (4,39 g, 33%). Hợp chất trung gian này và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat. Cho lithi hydroxit monohydrat (0,326 g, 7,77 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (0,693 g, 1,94 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (10 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước, được xử lý với axit clohydric 1N (10 mL) và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng, giống sáp (0,630 g, 99%>). Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn không màu, như thủy tinh (62%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61-7,29 (m, 7H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,10-2,25 (m, 6H), 2,04-1,74

(m, 4H), 1,65-1,23 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,0, 154,5, 146,7, 137,4, 132,4, 127,5, 125,7, 125,2, 114,8, 69,9, 68,5, 64,6, 57,9, 55,4, 54,2, 46,9, 46,0, 29,4, 29,0, 25,2, 24,1, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 97,7%, 98,2% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,96 phút; ($M+H^+$) 453,5.

Ví dụ 173

1-(2-(4'-(3-Metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 172) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,17 (br s, 1H), 5,79 (br s, 1H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,74-2,51 (m, 6H), 2,01-1,74 (m, 4H), 1,68-1,45 (m, 7H), 1,44-1,21 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,0, 156,9, 147,7, 137,2, 132,4, 127,5, 125,6, 125,3, 114,8, 68,5, 64,6, 63,4, 57,9, 53,8, 50,7, 46,1, 46,0, 30,3, 29,9, 29,0, 25,1, 22,8, 22,2ppm. Độ tinh khiết: 98,0%, 98,1% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,94 phút; ($M+H^+$) 466,5.

Ví dụ 174

N-(2-(4'-(3-Metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 172) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,05 (t,

J = 6,4 Hz, 2H), 3,52- 3,44 (m, 6H), 3,26 (s, 3H), 2,96-2,73 (m, 6H), 2,01-1,81 (m, 4H), 1,65-1,48 (d, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 155,4, 148,1, 136,9, 132,6, 127,5, 125,5, 125,2, 114,8, 68,5, 64,6, 57,9, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,5, 30,2, 29,0, 27,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,88 phút; (M+H$^+$) 452,5.

Ví dụ 175

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat

Đổi etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat cho etyl 1-(4-bromophenyl)xyclopropancacboxylat, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 18 được sử dụng để điều chế axit 1-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn không màu, như thủy tinh. ^{1}H NMR (hỗn hợp rotomer theo tỷ lệ 7:3) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (br s, 0,7H), 7,77 (br s, 0,3H), 7,59-7,47 (m, 4H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,18-2,89 (m, 1H), 2,81-2,25 (m, 6H), 2,00-1,03 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (rotomer chính) (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,0, 156,0, 142,4, 137,2, 132,3, 127,5, 125,8, 125,1, 114,8, 70,4, 68,5, 64,6, 57,9, 55,4, 46,9, 45,9, 34,3, 28,9, 25,3, 24,2, 19,2, 18,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,91 phút; (M+H$^+$) 451,6.

Ví dụ 176

1-(1-(4'-(3-Metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 175) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,63 (br s, 1H), 5,62 (br s, 1H), 4,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,77-2,52 (m, 6H), 2,00-1,88 (m, 3H), 1,76-1,55 (m, 2H), 1,43-1,07 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,0, 157,3, 143,5, 136,9, 132,3, 127,4, 125,7, 124,8, 114,8, 68,5, 64,6, 63,4, 57,9, 50,9, 46,2, 46,0, 33,8, 30,4, 29,0, 25,0, 22,9, 22,3, 18,8 ppm. Độ tinh khiết: 97,6%, 98,2% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; ($M+H^+$) 464,6.

Ví dụ 177

1-(1-(4'-(3-Metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 175) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,69 (br s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 4,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,87-2,52 (m, 6H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,0-1,91 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,55-1,88 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,0, 157,2, 143,4, 136,9, 132,3, 127,5, 125,7, 124,8, 114,8, 68,5, 64,6, 57,9, 57,4, 52,8, 47,8, 45,0, 36,3, 33,9, 29,0, 26,1, 24,4, 23,9, 18,9, 18,7 ppm. Độ tinh khiết: 98,0%, 98,3% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; ($M+H^+$) 478,6.

Ví dụ 178

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (1-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 175) và Hợp chất trung gian 3,

hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn không màu, như thủy tinh. ^{1}H NMR (hỗn hợp rotomer theo tỷ lệ 3:1) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (br s, 0,75H), 7,71 (br s, 0,25H), 7,27- 7,15 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,00-2,58 (m, 6H), 2,01-1,39 (m, 9H), 1,20-1,08 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (rotomer chính) (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,0, 155,6, 142,4, 137,2, 132,3, 127,5, 125,8, 125,2, 114,8, 77,4, 68,5, 64,6, 57,9, 51,4, 47,7, 44,5, 34,3, 33,5, 30,5, 28,9, 24,6, 22,0, 18,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,92 phút; ($M+H^+$) 465,6.

Ví dụ 179

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat và 1-(2-(4-bromophenoxy)etyl)pyrazol, etyl 2-(4'-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat được điều chế là dầu có màu vàng. Cho lithi hydroxit monohydrat (1,37 g, 57,1 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (3,09 g, 8,16 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (40 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Hỗn hợp được để trong 6 ngày và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước sau đó được xử lý với axit clohydric 1N (57 mL) và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Chất rắn thu được được nghiền thành bột với dietyl ete để thu được axit 2-(4'-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu nâu (1,18 g, 41%). Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62-7,27 (m, 8H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,25 (t, J= 2,1 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,46-4,31 (m,

3H), 3,10-2,20 (m, 6H), 2,14-1,11 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,5, 154,5, 146,8, 138,8, 137,3, 132,8, 130,5, 127,6, 125,7, 125,2, 115,0, 105,1, 70,0, 66,6, 55,4, 54,2, 50,6, 46,9, 45,9, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,5% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 1,00 phút; ($M+H^+$) 475,4.

Ví dụ 180

1-(2-(4'-(2-(1H-Pyrazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 179) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,25 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,51 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,71-2,46 (m, 6H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,65-1,45 (m, 7H), 1,43-1,19 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,5, 156,9, 147,8, 138,8, 137,1, 132,8, 130,5, 127,5, 125,6, 125,3, 115,0, 105,1, 66,6, 63,5, 53,8, 50,7, 50,6, 46,2, 46,1, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,99 phút; ($M+H^+$) 488,4.

Ví dụ 181

1-(2-(4,-(2-(1H-Pyrazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 179) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 7,58-7,33 (m, 6H), 6,98 (d,

J = 8,8 Hz, 2H), 6,25 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,51 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,91-2,58 (m, 6H), 2,11-2,01 (s, 1H), 1,83-1,14 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,5, 156,8, 147,9, 138,8, 137,1, 132,9, 130,5, 127,6, 125,6, 125,3, 115,0, 105,1, 66,6, 57,2, 53,7, 52,8, 50,6, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,7, 26,2, 24,5, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 98,8% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,99 phút; ($M+H^+$) 502,4.

Ví dụ 182

Quinuclidin-3-yl (2-(4,-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho từng giọt, metansunfonyl clorua (5,7 mL, 73,2 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của 2-(4-bromophenoxy)etanol (10,60 g, 48,8 mmol) và trietylamin (10,2 mL, 73,2 mmol) trong metylen clorua (100 mL). Hỗn hợp được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng với metylen clorua và được rửa với nước natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được 2-(4-bromophenoxy)etyl metansunfonat thô là chất rắn có màu vàng. Cho natri azit (3,81 g, 58,6 mmol) vào dung dịch được khuấy của nguyên liệu này trong dimetylsunfoxit (50 mL). Hỗn hợp để trong 3 ngày và sau đó được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và sau đó được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 1-(2-azidoetoxy)-4-bromobenzen là dầu không màu (8,66 g, 73% toàn bộ). Hợp chất trung gian này (2,24 g, 9,25 mmol) được kết hợp với etynyltrimetylsilan (6,4 mL, 46 mmol), đồng(II) sulfat pentahydrat (0,232 g, 0,929 mmol), natri ascobat (0,735 g, 3,71 mmol), N,N-dimetylfocmamit (30 mL) và nước (3 mL). Hỗn hợp được làm nóng trong lò phản ứng vi sóng (110°C) với khuấy trong 90 phút. Phản ứng được lọc qua van Celite, mà sau đó được rửa với etyl

axetat. Dịch lọc hỗn hợp được rửa với nước, dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối và sau đó được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được một hỗn hợp của 1-(2-(4-bromophenoxy)etyl)-1H-1,2,3-triazol và 1-(2-(4-bromophenoxy)etyl)-4-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol (tỷ lệ ~70/30). Nguyên liệu này được hòa tan trong tetrahydrofuran (25 mL) và được xử lý với dung dịch 1M của tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (3,1 mL). Phản ứng được khuấy qua đêm, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 1-(2-(4-bromophenoxy)etyl)-1H-1,2,3-triazol là chất rắn có màu trắng (1,81 g, 73% overall). Sản phẩm này và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat. Cho lithi hydroxit (0,809 g, 33,8 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,83 g, 4,83 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (20 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích) . Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, phản ứng được pha loãng với nước, được rửa với dietyl ete và được xử lý với axit clohydric 1N (33 mL). Hỗn hợp sau đó được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích) và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Chất rắn thu được được nghiền thành bột với dietyl ete để thu được axit 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng (1,16 g, 69%). Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,63-7,26 (m, 7H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,81 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,49-4,35 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,10-2,19 (m, 6H), 2,10-1,12 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,3, 154,5, 146,8, 137,3,

133,3, 133,0, 127,6, 125,8, 125,3, 125,2, 115,0, 69,9, 66,3, 55,4, 54,2, 48,8, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 98,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,97 phút; ($M+H^+$) 476,4.

Ví dụ 183

1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 182) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,16 (br s, 1H), 5,77 (br s, 1H), 4,80 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,72-2,47 (m, 6H), 1,91-1,73 (m, 2H), 1,66-1,44 (m, 7H), 1,43-1,20 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,3, 156,9, 147,9, 137,0, 133,3, 133,0, 127,6, 125,6, 125,3, 115,0, 66,3, 63,5, 53,8, 50,7, 48,8, 46,2, 46,0, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 22,9, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,95 phút; ($M+H^+$) 489,4.

Ví dụ 184

1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 182) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,19 (br s, 1H), 5,73 (br s, 1H), 4,81 (t, J = 5,1

Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,83-2,42 (m, 6H), 1,91-1,41 (m, 11H), 1,41-1,20 (m, 2H), 0,74 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,3, 156,8, 147,9, 137,1, 133,3, 133,0, 127,6, 125,6, 125,3, 115,0, 66,3, 62,8, 53,7, 53,2, 48,8, 46,4, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,99 phút; ($M+H^+$) 503,4.

Ví dụ 185

1-(2-(4,-(2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 182) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,23 (br s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,80 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,90-2,61 (m, 6H), 2,11-2,03 (s, 1H), 1,83-1,35 (m, 11H), 1,33-1,16 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,3, 156,8, 147,9, 137,1, 133,3, 133,1, 127,6,125, 125,6, 125,4,125, 125,3, 115,0, 66,3, 57,2, 53,7, 52,8, 48,8, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,5, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,96 phút; ($M+H^+$) 503,4.

Ví dụ 186

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat

Đổi 3-(4-bromophenoxy)propan-1-ol cho 2-(4-bromophenoxy)etanol, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 182 được sử dụng để điều chế axit 2-(4'-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng

theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn không màu, như thủy tinh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64-7,24 (m, 7H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,57 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,48- 4,32 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,12-2,19 (m, 8H), 2,08-1,13 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,8, 137,4, 133,2, 132,6, 127,6,125, 125,7,125, 125,2, 124,8, 114,9, 70,0, 64,5, 55,4, 54,2, 46,9, 46,3, 45,9, 29,5, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2ppm. Độ tinh khiết: 98,5%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,81 phút; (M+H$^+$) 490,5.

Ví dụ 187

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 186) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64-7,26 (m, 7H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,67-4,50 (m, 3H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,03-2,18 (m, 8H), 2,00-1,28 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,8, 154,2, 146,8, 137,4, 133,2, 132,6, 127,6,125, 125,7,125, 125,2, 124,8, 114,9, 77,1, 64,5, 54,1, 51,5, 47,7, 46,3, 44,6, 33,5, 30,6, 29,6, 29,5, 24,7, 22,2ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,82 phút; (M+H$^+$) 504,5.

Ví dụ 188

N-(2-(4,-(3-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)propoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 186) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,57 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,02-2,71 (m, 6H), 2,30 (quin, J = 6,5 Hz, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,64-1,50 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,7, 155,4, 148,1, 136,8, 133,2, 132,8, 127,5,125, 125,5,125, 125,2, 124,8, 114,9, 64,5, 57,5, 54,5, 46,6, 46,3, 46,0, 41,4, 30,2, 29,5, 27,0 ppm. Độ tinh khiết: 97,4%, 99,3% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,75 phút; ($M+H^+$) 489,5.

Ví dụ 189

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(3-xyanopropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho 1-bromobutylnitril (12,3 mL, 124 mmol) và kali cacbonat (15,0 g, 109 mmol) vào dung dịch được khuấy của 4-bromophenol (17,1 g, 98,8 mmol) trong axetonitril (150 mL). Hỗn hợp được làm nóng đến hồi lưu qua đêm, được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 4-(4-bromophenoxy)butanenitril là chất rắn có màu trắng (20,8 g, 88%). Cho bis(pinacolato)diboron (4,60 g, 18,1 mmol), kali axetat (7,41 g, 75,5 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]-dicloropaladi(II) phức hợp với diclorometan (0,616 g, 1,04 mmol) vào dung dịch được khuấy của sản phẩm này trong N,N-dimetylfocmamit (100 mL). Hỗn hợp được làm nóng đến hồi lưu qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong etyl axetat và được rửa với nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc và nguyên liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)butannitril là chất rắn

có màu trắng (3,43 g, 79%). Sản phẩm này và quinuclidin-3-yl (2-(4-bromophenyl)propan-2-yl)cacbamat (được điều chế bằng phản ứng của quinuclidin-3-ol và 2-(4-bromophenyl)propan-2-amin bằng cách sử dụng Quy trình chung H) được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67-7,26 (m, 7H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,50-4,33 (m, 1H), 4,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14-2,18 (m, 8H), 2,04 (quin, J = 6,7 Hz, 2H), 1,94-1,70 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,7, 154,5, 146,8, 137,4, 132,7, 127,6,125, 125,7,125, 125,2, 120,2, 114,9, 70,0, 65,8, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,7, 24,2, 19,2, 13,4 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 98,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,88 phút; (M+H$^+$) 448,6.

Ví dụ 190

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(xyanometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là quinuclidin-3-yl (2-(4-bromophenyl)propan-2-yl)cacbamat (được điều chế bằng phản ứng của quinuclidin-3-ol và 2-(4-bromophenyl)propan-2-amin bằng cách sử dụng Quy trình chung H) và axit 4-(xyanometoxy)phenylbonic, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,60-7,31 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,53-4,30 (m, 1H), 3,18-2,19 (m, 6H), 2,05-1,18 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 155,8, 154,6, 147,2, 137,2, 134,4, 127,8, 126,0,125, 125,3, 116,7, 115,3, 70,0, 55,4, 54,2, 53,5, 46,9, 45,9, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,85 phút; (M+H$^+$) 420,3.

Ví dụ 191

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,917 g, 22,9 mmol) vào dung dịch được khuấy của 4-bromophenol (3,61 g, 20,8 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (100 mL). Sau 30 phút, 3-(clorometyl)-3-metyloxetan được thêm vào. Phản ứng được làm nóng đến 80°C qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong etyl axetat và được rửa với nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 3-((4-bromophenoxy)metyl)-3-metyloxetan là dầu không màu (4,64 g, 87%). Sản phẩm này và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2-metyl-2-(4'-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoat. Cho lithi hydroxit monohydrat (0,780 g, 18,6 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,37 g, 3,72 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (20 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích) . Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, phản ứng được pha loãng với nước, được rửa với dietyl ete và được xử lý với axit clohydric 1N (20 mL). Hỗn hợp sau đó được chiết với etyl axetat và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-metyl-2-(4'-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic là chất rắn có màu trắng (1,20 g, 95%). Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64-7,29 (m, 7H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,32 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,15-2,35 (m, 6H), 2,06-1,21 (s, 14H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,3, 154,6, 146,6, 137,4, 132,6, 127,5,125, 125,7,125, 125,2, 115,0, 78.6, 72,6, 70,0, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 39,0, 29,4, 25,3, 24,2, 21,0, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,93 phút; ($M+H^+$) 465,4.

Ví dụ 192

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 191) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (br s, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,09-2,55 (m, 6H), 1,98-1,28 (m, 16H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,3, 154,1, 146,8, 137,3, 132,7, 127,5,125, 125,7,125, 125,2, 115,0, 78.6, 77,1, 72,6, 54,1, 51,4, 47,7, 44,6, 39,0, 33,5, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2, 21,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,94 phút; (M+H$^+$) 479,4.

Ví dụ 193

N-(2-(4'-((3-Metyloxetan-3-yl)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 191) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,01-2,60 (m, 6H), 1,94- 1,80 (m, 2H), 1,66-1,47 (m, 8H), 1,38 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,2, 155,4, 148,1, 136,8, 132,8, 127,5,125, 125,5,125, 125,2, 115,0, 78.6, 72,6, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,5, 39,0, 30,2, 27,0, 21,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,88 phút; (M+H+) 464,4.

Ví dụ 194

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-(oxetan-3-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho trietylamin (5,8 mL, 41,6 mmol) và p-toluensunfonyl clorua (8,36 g, 43,8 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-(oxetan-3-yl)etanol (4,07 g, 39,9 mmol) trong metylen clorua (200 mL). Phản ứng được khuấy qua đêm và sau đó được rửa vớiaxit clohydric 0,2 N và dung dịch nước natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 2-(oxetan-3-yl)etyl 4-metylbenzensunfonat là dầu không màu (6,65 g, 65% toàn bộ). Cho 4-bromophenol (1,69 g, 9,77 mmol) và kali cacbonat (1,69 g, 12,2 mmol) vào dung dịch được khuấy của sản phẩm này (3,00 g, 11,7 mmol) trong axeton (45 mL). Phản ứng được làm nóng đến hồi lưu qua đêm, được làm lạnh và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trên silic oxit và được trải qua sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 3-(2-(4-bromophenoxy)etyl)oxetan là chất rắn có màu trắng (2,43 g, 97%). Sản phẩm này và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2- metyl-2-(4'-(2-(oxetan-3-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoat. Cho lithi hydroxit monohydrat (0,752 g, 17,9 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,32 g, 3,58 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (25 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, phản ứng được làm nóng ở hồi lưu trong 4 giờ. Lần này, hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại được hòa tan trong nước. Dung dịch này được rửa với dietyl ete và sau đó được xử lý với axit clohydric 1N (20 mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-metyl-2-(4'-(2-(oxetan-3-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic là chất rắn có màu trắng (1,18 g, 97%). Hợp chất trung gian này

và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63-7,28 (m, 7H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,67 (dd, J = 7,9, 5,9 Hz, 2H), 4,47-4,32 (m, 3H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,21-3,07 (m, 1H), 3,07-2,18 (m, 6H), 2,15-1,12 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 154,5, 146,7, 137,4, 132,4, 127,5,125, 125,7,125, 125,2, 114,8, 76.2, 70,0, 65,9, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 32,6, 32,4, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,6% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,93 phút; ($M+H^+$) 465,

Ví dụ 195

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-(2-(oxetan-3-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(2-(oxetan-3-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 194) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61-7,26 (m, 7H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,67 (dd, J = 7,9, 5,9 Hz, 2H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,21-3,07 (m, 1H), 3,03-2,33 (m, 6H), 2,13-2,03 (m, 2H), 2,00-1,31 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 154,2, 146,8, 137,4, 132,4, 127,5,125, 125,7,125, 125,2, 114,8, 77,1, 76.2, 65,9, 54,1, 51,5, 47,7, 44,6, 33,5, 32,5, 32,4, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,94 phút; ($M+H^+$) 479,

Ví dụ 196

N-(2-(4'-(2-(Oxetan-3-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(2-(oxetan-3-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 194) và Hợp chất trung gian 6,

hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,67 (dd, J = 7,8, 5,9 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,97 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,98-2,71 (m, 6H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,8, 155,4, 148,1, 136,9, 132,6, 127,5,125, 125,5,125, 125,2, 114,8, 76.2, 65,8, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,4, 32,6, 32,4, 30,2, 27,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; ($M+H^+$) 464.

Ví dụ 197

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 1,50 g, 36,2 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-metoxyetanol (2,60 mL, 32,9 mmol) trong tetrahydrofuran (160 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trước khi bổ sung 4-bromobenzyl bromua (8,64 g, 34,6 mmol). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong etyl axetat, được rửa vào dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Dầu màu vàng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 1-bromo-4-((2-metoxyetoxy)metyl)benzen là dầu không màu (6,43 g, 80%). Sản phẩm này và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat. Cho lithi hydroxit (0,255 g, 10,6 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (0,759 g, 2,13 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (25 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, phản ứng được cô đặc và phần còn lại được hòa tan trong nước. Dung dịch này được rửa với

dietyl ete và sau đó được xử lý với axit clohydric 1N (20 mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng (0,657 g, 93%). Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu be nhạt, mềm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68-7,52 (m, 5H), 7,48-7,34 (m, 4H), 4,52 (s, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,08-2,29 (m, 6H), 2,03-1,20 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,4, 147,4, 139,1, 137,5, 132,4, 128,1, 126,3, 126,2,125, 125,3, 71,7, 71,3, 69,2, 69,0, 58,1, 54,9, 54,2, 46,7, 45,7, 29,4, 25,0, 23,3, 18,7 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,91 phút; ($M+H^+$) 453,5.

Ví dụ 198

1-(2-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 197) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (dd, J= 10,3, 8,4 Hz, 4H), 6,17 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,53-2,48 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,71-2,48 (m, 6H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,66-1,46 (m, 7H), 1,43-1,20 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,9, 148,5, 139,2, 137,4, 137,2, 128,0, 126,3, 126,0,125, 125,4, 71,7, 71,3, 69,0, 63,5, 58,1, 53,8, 50,7, 46,2, 46,1, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,5% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,89 phút; ($M+H^+$) 466,6.

Ví dụ 199

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 197) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,55- 3,45 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,78-2,52 (m, 6H), 1,90-1,71 (m, 3H), 1,71-1,45 (m, 8H), 1,39-1,21 (m, 2H), 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,7, 148,5, 139,2, 137,4, 137,3, 128,0, 126,3, 126,0,125, 125,4, 71,7, 71,3, 69,0, 62,9, 58,1, 53,8, 53,2, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,88 phút; (M+H$^+$) 480,6.

Ví dụ 200

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4,-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 197) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu hổ phách, mềm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (br s, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,99-2,45 (m, 6H), 1,96-1,34 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,2, 139,1, 137,5, 137,4, 128,0, 126,3, 126,1,125, 125,3, 77,1, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 54,1, 51,4, 47,6, 44,6, 33,5, 30,6, 29,6, 24,7, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; (M+H$^+$) 467,6.

Ví dụ 201

1-(2-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 197) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn không màu, như thủy tinh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,24 (br s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,65- 3,55 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,93-2,62 (m, 6H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,84-1,35 (m, 11H), 1,35-1,17 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 148,6, 139,2, 137,4, 137,3, 128,0, 126,3, 126,0,125, 125,4, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 57,2, 53,7, 52,8, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,4, 23,9 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,86 phút; (M+H$^+$) 480,6.

Ví dụ 202

N-(2-(4'-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 197) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 6,14 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,65-3,54 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,00-2,67 (m, 6H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 155,4, 148,9, 139,3, 137,3, 136,9, 128,0, 126,3,125, 125,9,125, 125,3, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 57,5, 54,5, 46,6, 46,0, 41,4, 30,2, 27,0 ppm. Độ tinh khiết: 90.8%, 91.5% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,80 phút; (M+H$^+$) 452,5.

Ví dụ 203

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat

Đổi etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-propanoat cho etyl 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-xyclopropancacboxylat, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 197 được sử dụng để điều chế axit 1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn không màu, như thủy tinh. ^{1}H NMR (hỗn hợp rotomer theo tỷ lệ 7:3) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (br s, 0,7H), 7,79 (br s, 0,3H), 7,68-7,49 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34-7,15 (m, 2H), 7,32 - 7,08 (m, 2H), 4,52 (br s, 3H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,14-2,87 (m, 1H), 2,83-2,24 (m, 6H), 1,95-1,00 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR rotomer chính (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 154,5, 146,8, 137,4, 132,5, 127,5,125, 125,7,125, 125,2, 114,8, 70,4, 69,9, 66,9, 58,1, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,0% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; ($M+H^+$) 451,6.

Ví dụ 204

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (1-(4,-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 203) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn không màu, như thủy tinh. ^{1}H NMR (hỗn hợp rotomer theo tỷ lệ 7:3) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (br s, 0,7H), 7,72 (br s, 0,3H), 7,62 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30-7,18 (m, 2H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,02-

2,55 (m, 6H), 1,99-1,37 (m, 7H), 1,25-1,09 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (rotomer chính) (100 MHz, DMSO-d_6) δ 155,7, 143,3, 139,0, 137,4, 137,2, 128,0, 126,3, 126,2,125, 125,2, 77,5, 71,7, 71,3, 69,0, 58,1, 51,4, 47,7, 44,5, 34,3, 33,5, 30,6, 24,7, 22,2, 18,1 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,84 phút; ($M+H^+$) 465,5.

Ví dụ 205

1-(1-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 203) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (br s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,80-2,53 (m, 6H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 2H), 1,44-1,08 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,3, 144,3, 139,0, 137,4, 136,9, 128,0, 126,2, 126,1, 124,8, 71,7, 71,3, 68,9, 63,4, 58,1, 50,9, 46,2, 46,0, 33,9, 30,4, 25,0, 22,9, 22,3, 19,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,80 phút; ($M+H^+$) 464,6.

Ví dụ 206

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 203) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,66 (br s, 1H),

5,58 (br s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,83-2,53 (m, 6H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,77-1,50 (m, 3H), 1,40-1,05 (m, 6H), 0,73 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,1, 144,3, 139,0, 137,4, 136,9, 128,0, 126,2, 126,1, 124,8, 71,7, 71,3, 68,9, 62,8, 58,1, 53,5, 46,4, 46,2, 33,9, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 19,0, 7,9 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,6% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; ($M+H^+$) 478,6.

Ví dụ 207

1-(1-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 203) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn không màu, như thủy tinh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,70 (br s, 1H), 5,57 (br s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,62- 3,55 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,95-2,56 (m, 6H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,81-1,60 (m, 3H), 1,55-1,38 (m, 2H), 1,38-1,07 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,2, 144,5, 139,0, 137,4, 137,0, 128,0, 126,2, 126,1, 124,9, 71,7, 71,3, 68,9, 58,1, 57,4, 52,8, 47,9, 45,1, 39,2, 36,4, 33,9, 26,1, 24,4, 24,0, 19,0, 18,8 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; ($M+H^+$) 478,6 (M+l).

Ví dụ 208

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4,-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure (đồng phân đối quang đơn A)

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 203) và

Hợp chất trung gian 13, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NMR của Ví dụ 52.. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,84 phút; ($M+H^+$) 478,4.

Ví dụ 209

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure (đồng phân đối quang đơn B)

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 203) và Hợp chất trung gian 14, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NMR của Ví dụ 52.. Độ tinh khiết: 100%, 99,7% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,84 phút; ($M+H^+$) 478,4.

Ví dụ 210

-1-(1-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 203) và Hợp chất trung gian 11, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NMR của Ví dụ 51.. Độ tinh khiết: 100%, 99,4% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; ($M+H^+$) 464,4.

Ví dụ 211

(R)-1-(1-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-

yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 203) và Hợp chất trung gian 12, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NMR của Ví dụ 51.. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; ($M+H^+$) 464,3.

Ví dụ 212

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (1-(4'-(3-metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là etyl 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-xyclopropancacboxylat và 1-bromo-4-(3-metoxypropyl)benzen, etyl 1-(4'-(3-metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylat được điều chế là dầu có màu vàng nhạt. Cho lithi hydroxit (0,704 g, 29,4 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,99 g, 5,88 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (30 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích) . Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước sau đó được xử lý với axit clohydric 1N (30 mL) và được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 1-(4'-(3-metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic là chất rắn có màu trắng (1,53 g, 84%>). Hợp chất trung gian này và Hợp chất trung gian 3 được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^1H NMR (hỗn hợp rotomer theo tỷ lệ 7:3) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (br s, 0,75H), 7,72 (br s, 0,25H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,76-4,67 (m, 1H), 3,34 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,00-2,56 (m, 8H), 1,99-1,39 (m, 9H), 1,27-1,08 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (rotomer chính) (100 MHz, DMSO-d_6) δ 155,6, 143,0, 140,8, 137,4, 128,8, 126,3, 126,1,125, 125,2, 77,5, 71,1, 57,8, 51,4, 47,7, 44,5, 34,3, 33,5, 31,3, 30,7, 30,5, 24,6, 22,1, 18,1 ppm. Độ tinh khiết:

97,5%, 98,0% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,95 phút; ($M+H^+$) 449,5.

Ví dụ 213

1-(1-(4'-(3-Metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-(3-metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 212) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 4H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,71 (br s, 1H), 5,57 (br s, 1H), 3,33 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,89-2,48 (m, 8H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,88-1,58 (m, 5H), 1,56-1,04 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,2, 144,0, 140,7, 137,4, 137,2, 128,8, 126,3, 126,0, 124,8, 71,1, 57,8, 57,4, 52,8, 47,9, 45,0, 39,2, 36,4, 33,9, 31,3, 30,8, 26,1, 24,5, 24,1, 19,0, 18,8 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,5% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,90 phút; ($M+H^+$) 462,6.

Ví dụ 214

1-(1-(4'-(3-Metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-(3-metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 212) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 4H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (br s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 3,34 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,77-2,52 (m, 8H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 2H), 1,44-1,08 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,3, 144,0, 140,7, 137,4, 137,1, 128,8, 126,3, 126,0, 124,8, 71,1, 63,4, 57,8,

50,9, 46,2, 46,0, 33,9, 31,3, 30,8, 30,4, 25,0, 22,9, 22,2, 18,9 ppm. Độ tinh khiết: LCMS 100%, 99,6% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,91 phút; ($M+H^+$) 448,6.

Ví dụ 215

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4,-(3-metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-(3-metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 212) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58-7,50 (m, 4H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,66 (br s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 3,34 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,72-2,52 (m, 8H), 1,98- 1,49 (m, 7H), 1,41-1,07 (m, 6H), 0,73 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,1, 144,0, 140,7, 137,4, 137,1, 128,8, 126,3, 126,0, 124,7, 71,1, 62,8, 57,8, 53,4, 46,4, 46,2, 33,8, 31,3, 30,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 18,9, 7,9 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,95 phút; ($M+H^+$) 462,6.

Ví dụ 216

Quinuclidin-3-yl (1-(4,-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat

Cho natri hydrua (60% phân tán; 0,806 g, 20,2 mmol) vào dung dịch được khuấy của 3-pyridinmetanol (2,00 g, 18,3 mmol) trong tetrahydrofuran (80 mL). Sau 2 giờ, 4-bromobenzylbromua (4,80 g, 19,2 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Phản ứng sau đó được cô đặc và được phân ra giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được kết hợp với phần chiết etyl axetat thứ hai, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 3-(((4-bromobenzyl)oxy)metyl)pyridin là dầu có màu hổ phách (3,67 g, 72%). Sản phẩm này và etyl 1-(4-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-xyclopropancacboxylat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 1-(4'-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylat. Cho lithi hydroxit monohydrat (0,980 g, 23,4 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,81 g, 4,67 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (30 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, phản ứng được cô đặc và phần còn lại được hòa tan trong nước. Dung dịch này được rửa với dietyl ete và sau đó được xử lý với axit clohydric 1N (23,4 mL). Hỗn hợp được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích) và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 1-(4'-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic là chất rắn có màu be (1,68 g, 100%). Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (br s, 1H), 8,54- 8,49 (m, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,68-7,52 (m, 4H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,34-7,17 (m, 2H), 4,64-4,47 (m, 5H), 3,14-2,89 (m, 1H), 2,82-2,24 (m, 5H), 1,94-1,67 (m, 2H), 1,65-1,04 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,0, 148,9, 148,8, 143,3, 139,2, 137,2, 137,1, 135,4, 133,8, 128,2, 126,4, 126,3,125, 125,2, 123,5, 71,4, 70,4, 69,0, 55,5, 46,9, 46,0, 34,3, 25,3, 24,3, 19,3, 18,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 nm và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,65 phút; ($M+H^+$) 484.

Ví dụ 217

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4'-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 216) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu

vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62-8,56 (m, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,59 (br s, 4H), 2,80-2,50 (m, 6H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,79- 1,48 (m, 3H), 1,41-1,07 (m, 6H), 0,74 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,1, 148,9, 148,8, 139,2, 137,0, 136,9, 135,4, 133,8, 128,2, 126,3, 126,1, 124,8, 123,5, 71,4, 69,0, 62,8, 53,5, 46,4, 46,3, 33,9, 27,8, 27,7, 22,3, 19,0, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,6% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,66 phút; (M+H$^+$) 511.

Ví dụ 218

1-(3-Propylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4,-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]- 4-yl)xyclopropyl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 216) và Hợp chất trung gian 17, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,81- 7,76 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,67 (br s, 1H), 5,61 (br s, 1H), 4,59 (s, 4H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 5H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,77-1,49 (m, 3H), 1,41-1,06 (m, 8H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,2, 148,8, 148,8, 139,2, 137,1, 136,9, 135,4, 133,8, 128,2, 126,1, 124,8, 123,5, 71,4, 69,0, 63,1, 53,4, 46,4, 46,3, 37,8, 33,9, 28,2, 22,7, 22,3, 19,0, 18,9, 16,7, 14,5 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,70 phút; (M+H$^+$)525.

Ví dụ 219

Quinuclidin-3-yl (1-(4'-((pyrimidin-5-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat

Đổi 3-pyridinmetanol cho 5-pyrimidinmetanol, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 216 được sử dụng để điều chế axit 1-(4'-((pyrimidin-5-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic. Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,05 (br s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33-7,17 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,58-4,48 (m, 1H), 3,15-2,89 (m, 1H), 2,81-2,25 (m, 5H), 1,95-1,02 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,7, 156,2, 156,0, 143,3, 139,2, 137,1, 136,9, 131,8, 128,2, 126,4, 126,3,125, 125,2, 71,7, 70,4, 66,8, 55,5, 46,9, 46,0, 34,3, 25,3, 24,2, 19,2, 18,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,3% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,78 phút; (M+H$^+$) 485.

Ví dụ 220

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4,-((pyrimidin-5-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((pyrimidin-5-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 219) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế như là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (br s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,79-2,51 (m, 6H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,78-1,50 (m, 3H), 1,41-1,07 (m, 6H), 0,74 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,7, 157,1, 156,2, 144,3, 139,2, 136,9, 136,8, 131,8, 128,2, 126,4, 126,1, 124,8, 71,7, 66,8, 62,8, 53,5, 46,4, 46,2, 33,9, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 19,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 98,7% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,78 phút; (M+H$^+$) 512,

Ví dụ 221

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (1-(4'-((pyrimidin-5-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 1-(4'-((pyrimidin-5-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropancacboxylic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 219) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế rắn có màulà chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,99 (br s, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31-7,17 (m, 2H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,00-2,55 (m, 6H), 2,00-1,35 (m, 7H), 1,17 (br s, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,7, 156,2, 155,7, 143,3, 139,2, 137,1, 136,9, 131,8, 128,2, 126,4, 126,2,125, 125,2, 77,5, 71,7, 66,8, 51,4, 47,7, 44,5, 34,4, 33,5, 30,6, 24,7, 22,2, 18,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,2% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; ($M+H^+$) 499.

Ví dụ 222

1-(2-(4'-(3-Metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Đổi etyl 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-xyclopropancacboxylat cho etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-propanoat, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 212 được sử dụng để điều chế axit 2-(4'-(3-metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic. Hợp chất này và Hợp chất trung gian 1 được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63- 7,47 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,18 (br s, 1H), 5,79 (br s, 1H), 3,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,74-2,52 (m, 8H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,67- 1,47 (m, 7H), 1,44-1,20 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,9, 148,2, 140,7, 137,6, 137,5, 128,8, 126,4,125, 125,9,125,

125,3, 71,2, 63,4, 57,8, 53,8, 50,7, 46,1, 46,0, 31,3, 30,8, 30,3, 29,9, 25,1, 22,9, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: 99,9%, 98,1% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,97 phút; ($M+H^+$) 450,5.

Ví dụ 223

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(hydroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat và axit 4-formylphenylbonic, etyl 2-(4'-formyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat được điều chế là chất rắn có màu hổ phách nhạt. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được quinuclidin-3-yl (2-(4'-formyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat là chất rắn có màu vàng, có bọt. Cho natri borohydrua (0,073 g, 1,93 mmol) vào dung dịch được khuấy của nguyên liệu này (0,755 g, 1,92 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol (15 mL) theo tỷ lệ 2:1 (tỷ lệ thể tích). Sau 45 phút, phản ứng được pha loãng với nước và được chiết với cloroform. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trên silic oxit. Sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải cloroform/metanol/amoniac thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,323 g, 43%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66-7,29 (m, 9H), 5,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,11- 2,19 (m, 6H), 2,11-1,10 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,7, 147,3, 141,5, 138,4, 137,7, 127,0, 126,2, 126,1,125, 125,3, 70,0, 62,6, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,4, 25,3, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 97,5%, 99,1% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,73 phút; ($M+H^+$) 395.

Ví dụ 224

1-(2-(4'-(2-Hydroxyetyl) -[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 1-(2-(benzyloxy)etyl)-4-bromobenzen và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat, etyl 2-(4'-(2-(benzyloxy)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat được điều chế là chất gôm không màu. Cho lithi hydroxit monohydrat (0,698 g, 16,6 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,34 g, 3,33 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (18 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích) . Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, phản ứng được cô đặc và phân ra giữa nước và dietyl ete. Nhũ tương thu được được chiết lặp đi lặp lại nhiều lần với dung dịch nước natri hydroxit 0,2 N (5 x 50 mL). Từng phần sạch của lớp có nước được loại ra mỗi lần. Các lớp có nước hỗn hợp sau đó được xử lý với axit clohydric 1,0N (80 mL) và huyền phù thu được của chất rắn có màu trắng được chiết với etyl axetat. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4'-(2-(benzyloxy)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng (1,20 g, 96%). Hợp chất này và Hợp chất trung gian 17 được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được 1-(2-(4'-(2-(benzyloxy)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure là chất rắn có bọt, không màu. Cho axit clohydric 1,0 N (1 mL) và 10% paladi trên cacbon (50% nước; 0,087 g) vào dung dịch được khuấy của nguyên liệu này (0,435 g, 0,806 mmol) trong metanol. Hỗn hợp được quay vòng giữa chân không và nitơ tinh khiết một vài lần, làm đầy với hydro sau lần xả khí cuối cùng. Sau 1,25, giờ phản ứng được lọc qua Celite và được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong dung dịch nước natri cacbonat và được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích). chiếtPhần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trên silic oxit. Sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient cloroform/metanol/amoniac thu được hợp chất có tên trên ở dạng tinh khiết là chất rắn không màu, có bọt (0,296 g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56-7,47 (m, 4H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,74

(s, 1H), 4,65 (br s, 1H), 3,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,79-2,46 (m, 8H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,67-1,42 (m, 8H), 1,40-1,14 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 148,3, 138,5, 137,8, 137,5, 129,4, 126,2,125, 125,9,125, 125,3, 63,1, 62,1, 53,7, 53,1, 46,4, 46,3, 38,6, 37,8, 30,6, 29,6, 28,2, 22,6, 22,2, 16,7, 14,5 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,0% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; (M+H$^+$) 450,

Ví dụ 225

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(2-hydroxyetyl) -[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure

Đổi Hợp chất trung gian 17 cho Hợp chất trung gian 2, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 224 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62-7,36 (m, 6H), 7,34-7,21 (m, 2H), 6,22 (br s, 1H), 5,78 (br s, 1H), 4,66 (br s, 1H), 3,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,83-2,43 (m, 8H), 1,93-1,18 (m, 13H), 0,75 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 148,2, 138,5, 137,7, 137,5, 129,4, 126,2,125, 125,9,125, 125,3, 62,7, 62,1, 53,8, 53,2, 46,4, 46,2, 38,6, 30,4, 29,8, 27,7, 22,4, 22,1, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 98,0% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; (M+H$^+$) 436,

Ví dụ 226

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-hydroxyetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Đổi Hợp chất trung gian 17 cho quinuclidin-3-ol, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 224 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85-7,63 (m, 1H), 7,63-7,19 (m, 8H), 4,78-4,62 (m, 2H), 3,71-2,78 (m, 8H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,26-1,96 (m, 2H), 1,96-1,40 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 153,8, 146,8, 138,7, 137,9, 137,6, 129,4, 126,3, 126,1,125, 125,3, 66,2, 62,1, 54,4, 52,8, 45,4, 44,5, 38,6, 29,5, 29,2, 24,0, 19,9, 16,6 ppm. Độ tinh khiết:

100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,75 phút; ($M+H^+$) 409.

Ví dụ 227

Quinuclidin-3-yl (2-(4,-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho benzyl azit (1,14 g, 9,13 mmol), L-natri ascorbat (0,164 g, 0,828 mmol) và đồng(II) sulfat pentahydrat (0,103 g, 0,413 mmol) vào dung dịch được khuấy của 1-bromo-4-(but-3-yn-1-yl)benzen (1,73 g, 8,27 mmol) trong hỗn hợp của tert-butanol (76 mL) và nước (24 mL). Sau 2 ngày, benzyl azit được bổ sung thêm vào (0,25 mL, 2,00 mmol) và phản ứng được khuấy trong đêm nữa. Phản ứng sau đó được cô đặc và phần còn lại được cho vào trong dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trên silic oxit. Sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat thu được 1-benzyl-4-(4-bromophenetyl)-1H-1,2,3-triazol là chất rắn có màu trắng (1,17 g, 41%). Hợp chất này và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2-(4'-(2-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl-[1,1'-bi)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat là chất rắn có màu trắng. Cho lithi hydroxit monohydrat (0,564 g, 13,4 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,22 g, 2,69 mmol) trong nước/tetrahydrofuran/etanol (32 mL) theo tỷ leej 2:3:3 (tỷ lệ thể tích). Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, phản ứng được cô đặc và phần còn lại được hòa tan trong nước. Dung dịch này được rửa với dietyl ete và sau đó được xử lý với axit clohydric 1N (13.4 mL). Huyền phù như sữa thu được được chiết với etyl axetat và các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4'-(2-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng (1,16 g, 100%). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-(1-benzyl-1H-

1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat là chất rắn không màu, có bọt. Cho thêm vào axit clohydric 1,0 N (1 mL) và 10% paladi trên cacbon (50% nước; 0,225 g) vào dung dịch được khuấy của Hợp chất trung gian này (0,450 g, 0,819 mmol) trong metanol (20 mL). Hỗn hợp được quay vòng giữa chân không và nitơ tinh khiết một vài lần, làm đầy lại với hydro sau lần xả khí cuối cùng. Sau 7 giờ, phản ứng được lọc qua Celite và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient cloroform/metanol/amoniac để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn không màu, có bọt (0,332 g, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63-7,25 (m, 10H), 4,48-4,35 (m, 1H), 3,09-2,19 (m, 10H), 2,10-1,02 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,5, 147,2, 144,0, 140,1, 137,7, 137,6, 129,3, 128,9, 126,4, 126,1,125, 125,3, 70,0, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 34,2, 29,4, 26,0, 25,3, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; (M+H$^+$) 460.

Ví dụ 228

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4,-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Đổi quinuclidin-3-ol cho Hợp chất trung gian 3, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 227 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,69 (br s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,48 (br s, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,04-2,42 (m, 10H), 2,01-1,31 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,2, 147,3, 144,1, 140,1, 137,8, 137,6, 129,3, 128,9, 126,4, 126,0,125, 125,3, 77,0, 54,1, 51,4, 47,7, 44,6, 34,2, 33,4, 30,5, 26,0, 24,5, 22,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; (M+H$^+$) 474.

Ví dụ 229

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat và 4-(4-morpholinometyl)phenylbonic, etyl 2-metyl-2-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoat được điều chế là dầu có màu hổ phách. Cho lithi hydroxit (1,31 g, 54,5 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (2,86 g, 7,79 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (40 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích) . Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, phản ứng được pha loãng với nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (56 mL) và được chiết vớicloroform/isopropanol theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích). Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được nghiền thành bột với dietyl ete để thu được axit 2-metyl-2-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic là chất rắn có màu nâu (2,50 g, 95%). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67-7,26 (m, 9H), 4,50-4,34 (m, 1H), 3,58 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,10-2,22 (m, 8H), 2,07- 1,18 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,6, 147,4, 138,7, 137,6, 136,8, 129,4, 126,3, 126,1,125, 125,3, 70,0, 66,2, 62,1, 55,4, 54,2, 53,2, 46,9, 46,0, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 96,5%, 98,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,50 phút; ((M+H$^+$)/2) 232,9.

Ví dụ 230

N-(2-(4'-(Morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 229) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44-7,32 (m, 4H), 6,16 (br s, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,54-3,43 (m,

4H), 3,00-2,72 (m, 6H), 2,44-2,29 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,66-1,49 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 155,4, 148,7, 138,9, 137,0, 136,7, 129,4, 126,3,125, 125,9,125, 125,3, 66,2, 62,1, 57,4, 54,6, 53,2, 46,5, 45,9, 41,2, 30,2, 26,8 ppm. Độ tinh khiết: 97,2%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,44 phút; ((M+1)/2) 232,4.

Ví dụ 231

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-morpholin, etyl 2-metyl-2-(4'-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoat được điều chế là chất rắn có màu trắng. Cho lithi hydroxit (1,57 g, 65,6 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (3,32 g, 9,39 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (50 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi làm nóng ở hồi lưuở hồi lưu trong 3 giờ, phản ứng được pha loãng với nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước được axit hoá đến pH ~5 với axit clohydric 1,0N và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được lọc hết chất rắn và được cô đặc để thu được axit 2-metyl-2-(4'-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (2,62 g, 86%). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56-7,40 (m, 6H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,19 (br s, 1H), 4,70-4,54 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 4H), 3,27-2,41 (m, 10H), 2,09-1,28 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 155,2, 151,0, 147,1, 138,3, 131,3, 127,6, 126,1,125, 125,9, 116,0, 70,6, 66,8, 56,0, 54,7, 48,9, 46,6, 30,1, 30,0, 25,9, 24,8, 19,8 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 1,02 phút; ($M+H^+$) 450,4.

Ví dụ 232

1-(3-Metylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 231) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57- 7,40 (m, 6H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,19 (br s, 1H), 4,71-4,53 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 4H), 3,27-2,11 (m, 10H), 2,09-1,25 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,9, 150,2, 147,4, 137,4, 130,7, 126,9,125, 125,3, 115,3, 66,1, 63,6, 53,8, 50,7, 48,3, 46,2, 46,1, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 23,0, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,82 phút; 463,1 (M+1).

Ví dụ 233

1-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(2-(4'-morpholino-[1,1'-biplienyl]-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 231) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58-7,44 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,21 (br s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,85-3,63 (m, 4H), 3,23-3,02 (m, 4H), 2,94-2,63 (m, 6H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,84-1,35 (m, 11H), 1,35-1,17 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 150,2, 147,5, 137,4, 130,7, 126,9,125, 125,3,125, 125,3, 115,3, 66,1, 57,2, 53,7, 52,8, 48,3, 48,1, 45,0, 36,2, 30,4, 29,8, 26,2, 24,5, 24,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 98,8% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; ($M+H^+$) 477,1.

Ví dụ 234

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-morpholino-[1,1'-biplienyl]-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 231) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn không màu, có bọt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,17 (br s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 3,80-3,69 (m, 4H), 3,20-3,08 (m, 4H), 2,84-2,53 (m, 6H), 1,92-1,41 (m, 11H), 1,41-1,19 (m, 2H), 0,74 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 150,2, 147,4, 137,4, 130,7, 126,9,125, 125,3, 115,3, 66,1, 62,9, 53,7, 53,2, 48,3, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 1,03 phút; ($M+H^+$) 477,4.

Ví dụ 235

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(metylsunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat và 4-bromophenyl metylsunfon, etyl 2-metyl-2-(4'-(metylsunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoat được điều chế là chất rắn có màu trắng. Cho lithi hydroxit monohydrat (0,624 g, 14,9 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,03 g, 2,97 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích) (18 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, phản ứng được làm nóng ở hồi lưu trong 3 giờ, được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (20 mL) và được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích). Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-metyl-2-(4'-(metylsunfonyl-[1,1'-bi)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ (0,954 g, 100%)). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol

được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02-7,96 (m, 2H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,73-7,42 (m, 5H), 4,56-4,46 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,00-2,52 (m, 5H), 2,03-1,80 (m, 2H), 1,76-1,33 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,3, 148,7, 144,9, 139,4, 136,0, 127,6, 127,3, 126,8,125, 125,6, 68,8, 54,6, 54,3, 46,5, 45,5, 43,6, 29,3, 24,8, 22,8, 18,4 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,74 phút; ($M+H^+$) 443.

Ví dụ 236

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(metylsunfonyl-[1,1'-bi)-[1,1'-biplienyl]-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(metylsunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 235) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01-7,96 (m, 2H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 6,30 (br s, 1H), 5,86 (br s, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,80-2,52 (m, 6H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,71-1,44 (m, 8H), 1,43-1,25 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 150,0, 145,0, 139,3, 135,7, 127,6, 127,3, 126,6,125, 125,6, 62,5, 53,8, 53,2, 46,3, 46,1, 43,6, 30,4, 29,8, 27,7, 27,7, 22,3, 22,0, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,76 phút; ($M+H^+$) 470.

Ví dụ 237

1-(2-(4,-(Metylsunfonyl) -[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(metylsunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 235) và Hợp chất trung gian 17, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 8,02-7,96 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 6,24 (br s, 1H), 5,76 (br s, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,73-2,45 (m, 6H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 2H), 1,41-1,14 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 150,0, 145,0, 139,3, 135,7, 127,6, 127,3, 126,6,125, 125,6, 63,1, 53,8, 53,2, 46,5, 46,3, 43,6, 37,8, 30,6, 29,6, 28,2, 22,7, 22,3, 16,7, 14,6 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,81 phút; ($M+H^+$) 484.

Ví dụ 238

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat và 1-bromo-4-((xyclopropylmetyl)sunfonyl)benzen, etyl 2-(4'-((xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat được điều chế là chất gôm có màu hổ phách. Cho lithi hydroxit monohydrat (1,05 g, 25,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,93 g, 4,99 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (36 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, phản ứng được làm nóng ở hồi lưu trong 2 giờ, được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (27 mL) và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4'-((xyclopropylmetyl)sunfonyl) -[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ (1,81 g, 100%)). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01-7,85 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65-7,33 (m, 3H), 4,49-4,36 (m, 1H), 3,29 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,11-2,24 (m, 6H), 2,10-1,15 (m, 11H), 0,97- 0,78 (m,

1H), 0,53-0.41 (m, 2H), 0,20-0,08 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,5, 148,9, 144,9, 137,9, 135,9, 128,6, 127,1, 126,8,125, 125,5, 70,1, 59,4, 55,4, 54,2, 46,9, 45,9, 29,3, 25,2, 24,1, 19,2, 4,6, 3,8 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,85 phút; (M+H$^+$) 483.

Ví dụ 239

1-(2-(4'-((Xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 238) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99-7,89 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,29 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,74-2,48 (m, 6H), 1,92-1,73 (m, 3H), 1,71-1,47 (m, 8H), 1,41-1,21 (m, 2H), 0,93-0,81 (m, 1H), 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,51- 0,42 (m, 2H), 0,18-0,10 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,7, 150,1, 144,9, 137,8, 135,6, 128,6, 127,1, 126,6,125, 125,6, 62,7, 59,4, 53,8, 53,2, 46,4, 46,2, 30,4, 27,8, 27,7, 22,5, 22,2, 8,0, 4,6, 3,8 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 98,8% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; (M+H$^+$) 510.

Ví dụ 240

1-(2-(4'-((Xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 238) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98-7,90 (m, 4H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,29 (d, J = 7,1 Hz, 2H),

2,74-2,51 (m, 6H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 7H), 1,44-1,20 (m, 5H), 0,93-0,82 (m, 1H), 0,51-0,42 (m, 2H), 0,18-0,10 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,9, 150,0, 144,9, 137,8, 135,6, 128,6, 127,1, 126,6,125, 125,6, 63,4, 59,4, 53,9, 50,7, 46,1, 46,0, 30,4, 30,3, 29,9, 25,1, 22,9, 22,2, 4,6, 3,8 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 98,7% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,84 phút; (M+H$^+$) 496.

Ví dụ 241

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-((xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 238) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu be. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00-7,87 (m, 4H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (br s, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,65-4,56 (m, 1H), 3,29 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,01-2,41 (m, 6H), 1,99-1,31 (m, 13H), 0,94-0,80 (m, 1H), 0,51-0,41 (m, 2H), 0,17-0,10 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,2, 149,0, 144,9, 137,8, 135,9, 128,6, 127,1, 126,7,125, 125,6, 77,1, 59,3, 54,2, 47,7, 44,6, 40,1, 33,5, 30,6, 29,5, 24,7, 22,1, 4,6, 3,8 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,86 phút; (M+H$^+$) 497,

Ví dụ 242

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((3-metoxypropyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat và 1-bromo-4-((3-metoxypropyl)sunfonyl)benzen, etyl 2-(4'-((3-metoxypropyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat được điều chế là dầu có màu vàng. Cho lithi hydroxit (0,302 g, 12,6 mmol)

vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,43 g, 3,54 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (20 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích) . Sau khi khuấy ở 50°C qua đêm, phản ứng được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (20 mL) và được chiết với etyl axetat. chiếtPhần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4'-((3-metoxypropyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng (1,12 g, 84%). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01-7,85 (m, 4H), 7,77 (m, 5H), 4,50-4,36 (m, 1H), 3,42-3,25 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,11-2,25 (m, 6H), 2,11-1,70 (m, 4H), 1,70-1,16 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,5, 148,9, 145,1, 137,4, 135,9, 128,3, 127,4, 126,8,125, 125,6, 69,9, 69,4, 57,8, 55,3, 54,2, 52,0, 46,9, 45,9, 29,3, 25,2, 24,1, 22,8, 19,1 ppm. Độ tinh khiết: LCMS 99,9%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,81 phút; ($M+H^+$) 501,5.

Ví dụ 243

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-((3-metoxypropyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(metylsunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 242) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07-7,81 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,43-3,24 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,83-2,54 (m, 6H), 1,92-1,74 (m, 5H), 1,71-1,47 (m, 8H), 1,42-1,24 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,7, 150,1, 145,1, 137,3, 135,6, 128,3, 127,3, 126,6,125, 125,6, 69,4, 62,6, 57,8, 53,8, 53,2, 52,1, 46,4, 46,2, 30,4, 29,8, 27,7, 27,7, 22,8, 22,4, 22,1, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 99,9%,

99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,83 phút; ($M+H^+$) 528,6.

Ví dụ 244

1-(2-(4'-((3-Metoxypropyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(metylsunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 242) và Hợp chất trung gian 17, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12-7,86 (m, 4H), 7,66 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,53 (br s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 3,40-3,27 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,10-2,66 (m, 6H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,90- 1,36 (m, 13H), 1,32-1,13 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,9, 150,0, 145,2, 137,3, 135,6, 128,4, 127,3, 126,6,125, 125,6, 69,4, 60,6, 57,8, 53,9, 52,8, 52,0, 45,7, 45,4, 37,5, 30,8, 29,3, 27,4, 22,8, 20,6, 20,3, 16,5, 14,4 ppm. Độ tinh khiết: 99,9%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; ($M+H^+$) 542,6.

Ví dụ 245

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 1,48 g, 37,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của 4-bromothiophenol (6,36 g, 33,6 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (70 mL). Sau 40 phút, 1-cloro-3,3-dimetylbutan (5,6 mL, 40,3 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được để khuấy qua đêm. Phản ứng sau đó được cô đặc và phần còn lại được cho vào trong etyl axetat. Dung dịch này được rửa với nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được (4-bromophenyl)(3,3-dimetylbutyl)sunfan là dầu không màu (8,71 g, 95%>). Cho từng phần trong

20 phút, axit 3-cloroperbenzoic (77%; 14,97 g, 66,80 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (8,69 g, 31,8 mmol) trong metylen clorua (130 mL). Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó được rửa với dung dịch nước natri hydroxit 0,5N. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được 1-bromo-4-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)benzen, mà được sử dụng mà không cần tinh chế, là chất rắn có màu trắng (9,82 g, 100%). Hợp chất này và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2-(4'-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat. Cho lithi hydroxit monohydrat (1,09 g, 26,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (2,17 g, 5,21 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (36 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, phản ứng được làm nóng ở hồi lưu trong 2,5 giờ, được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (30 mL) và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4'-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng (1,94 g, 96%). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63-7,39 (m, 3H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,33- 3,24 (m, 2H), 3,10-2,31 (m, 6H), 2,05-1,72 (m, 2H), 1,67-1,24 (m, 11H), 0,84 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,5, 149,0, 144,9, 137,6, 135,9, 128,3, 127,3, 126,8,125, 125,6, 70,0, 55,4, 54,2, 51,5, 46,9, 45,9, 35,3, 29,8, 29,3, 28,7, 25,3, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 1,02 phút; ($M+H^+$) 513.

Ví dụ 246

1-(2-(4'-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 245) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00-7,91 (m, 4H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,72-2,52 (m, 6H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,43-1,44 (m, 9H), 1,43-1,22 (m, 5H), 0,84 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,9, 150,1, 145,0, 137,5, 135,6, 128,3, 127,2, 126,6,125, 125,6, 63,5, 53,9, 51,5, 50,7, 46,2, 46,0, 35,3, 30,4, 30,3, 29,9, 29,8, 28,7, 25,1, 22,9, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 1,00 phút; (M+H$^+$) 526,

Ví dụ 247

1-(2-(4'-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 245) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00-7,90 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,75-2,50 (m, 6H), 1,92-1,73 (m, 3H), 1,71-1,42 (m, 10H), 1,42-1,20 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,7, 150,1, 145,0, 137,5, 135,6, 128,3, 127,2, 126,6,125, 125,6, 62,8, 53,8, 53,2, 51,5, 46,4, 46,2, 35,3, 30,4, 29,8, 29,8, 28,7, 27,8, 27,7, 22,5, 22,2, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 98,6% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 1,03 phút; (M+H$^+$) 540.

Ví dụ 248

1-(2-(4'-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 245) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99-7,90 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,33-3,23 (m, 2H), 2,93-2,65 (m, 6H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,85-1,35 (m, 13H), 1,34-1,19 (m, 4H), 0,85 (s, 9H) ppm.^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 150,1, 145,0, 137,5, 135,6, 128,3, 127,4, 126,6,125, 125,7, 57,2, 53,8, 52,7, 51,5, 48,0, 45,0, 39,1, 36,2, 35,3, 30,4, 29,8, 29,7, 28,7, 26,2, 24,3, 23,8 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 1,01 phút; ($M+H^+$) 540.

Ví dụ 249

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho từng giọt, metansunfonyl clorua (2,7 mL, 34,7 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (0°C) của (1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metanol (3,65 g, 31,4 mmol) và trietylamin (5,5 mL, 39,5 mmol) trong metylen clorua (100 mL). Sau 2 giờ, phản ứng dung dịch được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được kết hợp với phần chiết lại metylen clorua của lớp có nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Thu được (1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl metansunfonat thô, được sử dụng mà không cần tinh chế, là dầu có màu hổ phách nhạt (6,15 g, 100%)). Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 1,21 g, 31,6 mmol) vào dung dịch được khuấy của 4-bromothiophenol (4,98 g, 26,3 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (60 mL). Sau 1 giờ, dung dịch của hợp chất trung gian mesylat trong N,N-dimetylfocmamit (20 mL) được thêm vào

và hỗn hợp được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng. Phản ứng sau đó được cô đặc và phần còn lại được cho vào trong etyl axetat, được rửa với nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Dầu có màu hổ phách nhạt thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được (4-bromophenyl)((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfan là dầu không màu (6,98 g, 92%). Cho từng phần, axit 3-cloroperbenzoic (77%; 11,42 g, 50,96 mmol) vào dung dịch được khuấy của nguyên liệu này (6,97 g, 24,3 mmol) trong metylen clorua (100 mL). Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó được rửa với dung dịch nước natri hydroxit 0,5N. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được 1-bromo-4-(((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfonyl)benzen, mà được sử dụng mà không cần tinh chế, là chất rắn có màu trắng (9,82 g, 100%). Hợp chất này và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2-(4'-(((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoat. Cho lithi hydroxit monohydrat (1,34 g, 31,9 mmol) Vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (3,54 g, 9,11 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (60 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, phản ứng được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (40 mL) và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4'-(((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng (3,21 g, 88%). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02-7,85 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65-7,38 (m, 3H), 4,50-4,36 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,13-2,24 (m, 6H), 2,09- 1,20

(m, 11H), 0,53-0,37 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,5, 149,0, 145,0, 138,7, 135,8, 128,4, 127,2, 126,8,125, 125,6, 75,3, 69,9, 58,8, 57,8, 55,3, 54,2, 46,9, 45,9, 29,3, 25,2, 24,1, 19,1, 15,8, 9,5 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,85 phút; ($M+H^+$) 527,

Ví dụ 250

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 249) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98-7,90 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,73-2,47 (m, 6H), 1,92-1,72 (m, 3H), 1,71-1,46 (m, 8H), 1,41-1,20 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,51-0,39 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,7, 150,1, 145,0, 138,7, 135,5, 128,4, 127,2, 126,6,125, 125,6, 75,3, 62,8, 58,9, 57,8, 53,8, 53,3, 46,5, 46,3, 30,4, 29,8, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 15,8, 9,5, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 97,6%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,86 phút; ($M+H^+$) 554.

Ví dụ 251

1-(2-(4'-(((1-(Metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 249) và Hợp chất trung gian 17, hợp chất có tên trên được điều chế là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98-7,89 (m, 4H), 7,66 (d, J = 8,4

Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,74-2,46 (m, 6H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,68-1,43 (m, 8H), 1,40-1,13 (m, 4H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,52-0,38 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 150,1, 145,1, 138,7, 135,6, 128,4, 127,2, 126,6,125, 125,6, 75,3, 63,1, 58,9, 57,8, 53,8, 53,2, 46,4, 46,3, 37,8, 30,6, 29,6, 28,2, 22,7, 22,3, 16,7, 15,8, 14,5, 9,5 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,90 phút; ($M+H^+$) 568.

Ví dụ 252

Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(metylcarbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcacbodiimit hydroclorua (6,30 g, 32,9 mmol), 4-(dimetylamino)pyridin (7,70 g, 63,0 mmol) và metylamin hydroclorua (2,23 g, 33,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của axit 4-bromobenzoic (6,00 g, 29,8 mmol) trong metylen clorua (80 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm và sau đó được rửa với axit clohydric 1,0N, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được 4-bromo-N-metylbenzamit là chất rắn có màu trắng (5,80 g, 90%). Cho bis(pinacolato)diboron (11,9 g, 46,8 mmol), kali axetat (5,50 g, 56,1 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]-dicloropaladi(II) (0,410 g, 0,560 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (4,00 g, 18,9 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 90°C qua đêm, được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được N-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamit là chất rắn có màu trắng (4,50 g, 91%). Hợp chất này và etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2-metyl-2-(4'-(metylcarbamoyl) -[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoat là chất rắn có màu trắng

nhờ nhờ. Cho natri hydroxit rắn (0,640 g, 16,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (1,00 g, 3,07 mmol) trong hỗn hợp của tetrahydrofuran (4 mL), metanol (8 mL) và nước (3 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, phản ứng được cô đặc và được cho vào trong nước. Dung dịch này được axit hoá (pH ~6) với axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-metyl-2-(4'-(metylcarbamoyl) -[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic là chất rắn có màu trắng (0,950 g, 100%). Hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế và được phản ứng với quinuclidin-3-ol theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,67-7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (d, J= 6,5 Hz, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,81-2,63 (m, 7H), 2,47-2,36 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,56-1,34 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 170,4, 156,9, 149,1, 145,3, 139,2, 134,1, 128,8, 127,9, 126,7, 71,4, 56,1, 55,9, 48,0, 47,0, 30,0, 29,9, 27,0, 26,5, 24,6, 20,0 ppm. Độ tinh khiết: 100% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,72 phút; ($M+H^+$) 422,3.

Ví dụ 253

N-Metyl-4'-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(metylcacbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 252) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (q, J= 4,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,80 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,67- 2,52 (m, 6H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,61-1,25 (m, 12H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 166,3, 156,9, 149,2, 142,4, 136,5, 133,0,

127,7, 126,3, 126,2,125, 125,4, 63,5, 53,8, 50,7, 46,2, 46,1, 30,4, 29,9, 26,3, 25,1, 223,0, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: >95% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,32phút; ($M+H^+$) 435,3.

Ví dụ 254

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-(metylcarbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(metylcarbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 252) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83- 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64-7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58-7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 750-7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,78-4,77 (m, 1H), 3,16-2,62 (m, 9H), 2,07-1,55 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168,0, 154,2, 147,0, 143,7, 138,2, 133,2, 127,4, 127,1, 127,0,125, 125,4, 78.1, 55,0, 51,6, 48,0, 46,3, 33,6, 30,4, 29,6, 26,9, 26,4, 24,6, 22,0 ppm. Độ tinh khiết: >97% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,70 phút; ($M+H^+$) 436,3.

Ví dụ 255

N-Metyl-4'-(2-(3-(4-metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)biphenyl-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(metylcacbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 252) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48- 8,47 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75- 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64-7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46-7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,75 (s, lH), 2,87-2,69 (m, 9H), 2,07 (m, 1H), 1,79-1,25 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168,0, 156,8, 146,3, 143,2, 139,2, 133,5, 127,7, 127,3, 127,1, 126,2, 58,7, 54,6, 52,6, 48,3, 45,2, 39,5, 36,5, 31,2, 29,6, 26,9, 26,1,

24,3, 23,8 ppm. Độ tinh khiết: 96,8%, 95,1% (214 nm và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 1,17 phút; ($M+H^+$) 449,3.

Ví dụ 256

N-(2-(4'-(Metylcarbamoyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(metylcacbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 252) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81- 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H),7.63-7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58-7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48-7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,28-6,27 (q, J = 5,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,02 (m, lH), 3,63 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 7H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,80- 1,70 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168,1, 155,6, 148,1, 143,9, 137,9, 133,1, 127,3, 127,1, 127,0,125, 125,3, 57,6, 55,3, 48,1, 46,2, 41,3, 30,2, 27,4, 26,9 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,13 phút; ($M+H^+$) 421,1.

Ví dụ 257

Quinuclidin-3-yl 2-(4'-(dimetylcacbamoyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat

Đổi metylamin hydroclorua cho dimetylamin hydroclorua, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 252 được sử dụng để điều chế axit 2-(4'-(dimetylcacbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 7H), 2,72-2,55 (m, 3H), 2,46-1,98 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,56-1,24 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,5, 154,5, 146,6, 142,0, 138,6, 135,0, 127,7, 127,1, 126,9,125, 125,4, 71,0, 55,5, 55,1, 47,3, 46,4, 39,7, 35,4, 29,3, 25,3, 24,5,

19,4 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,79 phút; ($M+H^+$) 436,3.

Ví dụ 258

N,N-Dimetyl-4,-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)biphenyl-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(dimetylcacbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 257) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60- 7,59 (m, 6H), 7,50-7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,88 (br s, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 5H), 2,17 (m, 1H), 1,92-1,64 (m, 8H), 1,45-1,22 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,6, 157,1, 146,7, 141,9, 138,9, 135,0, 127,6, 127,4, 127,0,125, 125,9, 63,5, 54,5, 52,0, 46,5, 46,2, 39,7, 35,5, 30,6, 30,3, 25,0, 23,0, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,38 phút; ($M+H^+$) 449,3.

Ví dụ 259

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4'-(dimetylcacbamoyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(dimetylcacbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 257) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61- 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49-7,47 (m, 4H), 5,20 (s, 1H), 4,78-4,77 (m, 1H), 3,13-2,72 (m, 12H), 2,28 (m, 1H), 2,05-1,18 (m, 12H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,5, 154,3, 146,8, 142,1, 138,5, 135,0, 127,7, 127,1, 126,8,125, 125,4, 78.1, 55,0, 51,7, 48,3, 45,0, 39,6, 35,4, 33,7, 31,0, 30,7, 29,7, 24,9, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: 100% (214 và 254 nm) UPLC; thời gian duy trì: 1,39 phút; ($M+H^+$) 450,3.

Ví dụ 260

N-(2-(4'-(Dimetylcacbamoyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(dimetylcacbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 257) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61- 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56-7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48-7,46 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15-2,99 (m, 12H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,6, 155,6, 147,9, 142,2, 138,1, 134,8, 127,6, 127,1, 126,9,125, 125,3, 57,6, 55,3, 48,0, 46,2, 41,3, 39,7, 35,4, 30,2, 27,4 ppm. Độ tinh khiết: 100% (214 và 254 nm) UPLC; thời gian duy trì: 1,35 phút; ($M+H^+$) 435,4.

Ví dụ 261

N,N-Dimetyl-4'-(2-(3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)biphenyl-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(dimetylcacbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 257) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62- 7,58 (m, 6H), 7,51-7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,91-2,70 (m, 4H), 2,51-2,28 (m, 2H), 2,17-2,17 (m, 1H), 1,84-1,50 (m, 10H), 1,47-1,15 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171,5, 157,0, 146,4, 141,8, 139,2, 135,2, 127,7, 127,5, 127,0, 126,1, 58,6, 54,5, 52,7, 48,2, 45,2, 39,7, 39,5, 36,5, 35,4, 31,1, 29,8, 26,1, 24,3, 23,8 ppm. Độ tinh khiết: >95% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,35 phút; ($M+H^+$) 463,3.

Ví dụ 262

Quinuclidin-3-yl 2-(4'-(piperidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat

Đổi metylamin hydroclorua cho piperidin, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 252 được sử dụng để điều chế axit 2-metyl-2-(4'-(piperidin-1-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]- 4-yl)propanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52- 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,48-7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42-7,37 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,09-2,33 (m, 6H), 2,19-1,77 (m, 2H), 1,63- 1,32 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,2, 154,6, 146,6, 141,9, 138,6, 135,1, 127,4, 127,1, 126,9,125, 125,4, 71,0, 55,6, 55,0, 48,9, 47,4, 46,4, 43,2, 29,7, 26,6, 25,6, 25,4, 24,6, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,11 phút; ($M+H^+$) 476,3.

Ví dụ 263

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4'-(piperidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(piperidin-1-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 262) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60- 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49-7,45 (m, 4H), 5,20 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,10-2,49 (m, 7H), 2,05-1,36 (m, 18H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,2, 154,2, 146,7, 141,9, 138,6, 135,1, 127,4, 127,1, 127,0,125, 125,4, 78.2, 55,0, 51,6, 48,9, 48,2, 44,9, 43,2, 33,6, 30,6, 29,6, 26,6, 25,7, 24,6, 22,1 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,34 phút; ($M+H^+$) 490,2.

Ví dụ 264

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(piperidin-1-cacbonyl)biplienyl-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(piperidin-1-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic

(được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 262) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50- 7,45 (m, 6H), 7,38-7,37 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,66-4,34 (m, 4H), 2,61-2,37 (m, 6H), 1,88-1,10 (m, 19H), 0,59 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167,2, 155,7, 145,4, 140,7, 138,1, 134,2, 126,5, 126,4, 126,0,125, 125,0, 62,1, 53,8, 53,4, 45,6, 29,7, 29,2, 27,1, 27,0, 23,6, 21,8, 21,4, 7,0 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,13 phút; ($M+H^+$) 503,4.

Ví dụ 265

Quinuclidin-3-yl 2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat

Đổi metylamin hydroclorua cho morpholin, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 252 được sử dụng để điều chế axit 2-metyl-2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62-7,60 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,56-7,54 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,50-7,46 (m, 4H), 5,29 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,73-3,54 (m, 8H), 3,17-2,53 (m, 6H), 2,28-2,17 (m, 2H), 1,98-1,40 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,3, 154,5, 146,7, 142,4, 138,4, 133,9, 127,7, 127,1,125, 125,4, 71,0, 66,9, 55,5, 55,0, 48,4, 47,3, 46,2, 42,7, 29,4, 25,3, 24,5, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,21 phút; ($M+H^+$) 478,3.

Ví dụ 266

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 265) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62- 7,61

(d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55-7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49-7,47 (m, 4H), 5,20 (s, 1H), 4,78-4,77 (m, 1H), 3,76-3,54 (m, 8H), 3,09-2,72 (m, 6H), 2,27-1,53 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,3, 154,3, 146,9, 142,5, 138,4, 133,9, 127,7, 127,1, 126,9,125, 125,4, 78,3, 66,9, 55,0, 51,7, 48,2, 44,9, 42,5, 33,7, 30,6, 29,5, 28,7, 24,8, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,22 phút; ($M+H^+$) 492,3.

Ví dụ 267

1-(3-Metylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 265) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61- 7,53 (m, 6H), 7,48-7,47 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,77-3,53 (m, 8H), 2,73-2,43 (m, 6H), 1,86 (m, 1H), 1,64-1,63 (m, 7H), 1,38-1,18 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,5, 157,0, 146,4, 141,8, 139,2, 135,2, 127,7, 127,0, 126,1,125, 125,1, 58,6, 54,5, 52,7, 48,2, 45,2, 39,7, 39,5, 36,5, 35,4, 31,1, 29,8, 26,1, 24,3, 23,8 ppm. Độ tinh khiết: 100% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,32 phút; ($M+H^+$) 491,3.

Ví dụ 268

1-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)ure

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 265) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64- 7,60 (m, 6H), 7,49-7,48 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,75-3,54 (m, 8H), 2,89-2,70 (m, 4H), 2,47-2,18 (m, 3H), 1,70-1,63 (m, 8H), 1,54-1,15 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,2, 156,9, 146,2, 142,0,

139,3, 134,2, 127,8, 127,6, 127,2, 126,2, 66,9, 58,7, 54,6, 52,5, 48,3, 45,0, 39,3, 36,4, 31,4, 29,5, 26,1, 24,0, 23,7 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,34 phút; ($M+H^+$) 505,2.

Ví dụ 269

N-(2-(4'-(Morpholin-4-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 265) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62- 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55-7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48-7,46 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,74-3,48 (m, 10H), 3,15-3,09 (m, 2H), 3,04-2,99 (m, 4H), 2,17-3,03 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,4, 155,5, 148,0, 142,7, 137,9, 133,7, 127,7, 127,1, 127,1,125, 125,3, 66,9, 57,6, 55,3, 48,0, 46,2, 41,3, 30,2, 27,4 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,34 phút; ($M+H^+$) 477,3.

Ví dụ 270

Quinuclidin-3-yl 2-(4'-(4,4-difloropiperidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat

Đổi metylamin hydroclorua cho 4,4-difloropiperidin, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 252 được sử dụng để điều chế axit 2-(4'-(4,4-difloropiperidin-1-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7,63-7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57-7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,51- 7,47 (m, 4H), 5,21 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,86-3,65 (m, 4H), 3,17-2,67 (m, 5H), 2,17-2,00 (m, 6H), 1,84-1,36 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,5, 154,5, 146,8, 142,7, 138,4, 133,8, 127,5, 127,2, 127,1,125, 125,4, 121,6 (t, J = 241 Hz),

71,0, 55,6, 55,1, 47,4, 46,3, 34,4, 29,5, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,47 phút; ($M+H^+$) 512,2.

Ví dụ 271

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4'-(4,4-difloropiperidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(4,4-difloropiperidin-1-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 270) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7,63-7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50-7,47 (m, 4H), 5,19 (s, 1H), 4,79-4,77 (m, 1H), 3,84-3,66 (m, 4H), 3,09-2,72 (m, 6H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,17-1,54 (m, 16H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,, 154,2, 146,9, 142,7, 138,3, 133,8, 127,5, 127,2, 127,1,125, 125,4, 121,5 (t, J = 241 Hz), 78,2, 55,0, 51,7, 48,2, 45,0, 39,4, 34,2, 33,7, 30,6, 29,6, 24,8, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >97% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,14 phút; ($M+H^+$) 526,3.

Ví dụ 272

1-(2-(4'-(4,4-Difloropiperidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(4,4-difloropiperidin-1-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 270) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62-7,57 (m, 6H), 7,49 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,15 (s,lH), 3,88-3,42 (m, 4H), 2,71-2,39 (m, 6H), 2,04-1,57 (m, 14H), 1,37-1,15 (m, 3H), 0,66 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,5, 156,6, 146,3, 142,4, 139,1, 134,1, 127,6, 127,5, 127,2, 126,1, 121,5 (t, J = 241 Hz), 63,1, 54,9, 54,5, 46,6, 30,8, 30,1, 28,0, 28,0, 22,7, 22,3, 7,9 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,13 phút; ($M+H^+$) 539,3.

Ví dụ 273

Quinuclidin-3-yl 2-(4'-(3,3-difloroazetidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat

Đổi metylamin hydroclorua cho 3,3-difloroazetidin hydroclorua, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 252 được sử dụng để điều chế axit 2-(4'-(3,3-difloroazetidin-1-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic.

Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72-7,71 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,66-7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59-7,51 (m, 4H), 5,21 (s, 1H), 4,64-4,56 (m, 5H), 3,19- 2,27 (m, 6H), 2,12-1,99 (m, 3H), 1,86-1,41 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,6 (t, J = 3,0 Hz), 154,5, 147,9, 147,2, 144,2, 138,1, 130,6, 128,5, 127,2,125, 125,5, 115,4 (t, J = 272 Hz), 71,0, 55,6, 55,0, 47,3, 46,4, 29,6, 29,5, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,29 phút; ($M+H^+$) 484,2.

Ví dụ 274

1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4'-(3,3-difloroazetidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(3,3-difloroazetidin-1-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 273) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66-7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59-7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52-7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,59 (t, J = 12,0 Hz, 4H), 3,13-2,76 (m, 6H), 2,08-1,55 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,6, 154,2, 147,2, 144,3, 138,0, 130,6, 128,5, 127,1,125, 125,5, 115,4 (t, J = 340 Hz), 78,1, 55,0, 51,6, 48,1, 44,9, 33,6, 30,4, 29,6, 24,6, 22,0 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,46 phút; ($M+H^+$) 498,3.

Ví dụ 275

1-(2-(4'-(3,3-Difloroazetidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4'-(3,3-difloroazetidin-1-cacbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 273) và Hợp chất trung gian 2, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,61 (m, 8H), 4,89 (s, 1H), 4,58 (t, J = 12,0 Hz, 4H), 4,04 (s, 1H), 2,71- 2,18 (m, 6H), 1,97-1,20 (m, 13H), 0,66 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,6 (t, J = 3,0 Hz), 156,4, 146,4, 143,9, 138,9, 130,9, 128,6, 127,7, 127,2, 126,2, 115,3 (t, J = 272 Hz), 62,9, 55,0, 54,5, 50,6, 46,5, 30,7, 28,0, 28,0, 22,6, 22,6, 7,9 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,46 phút; ($M+H^+$) 511,3.

Ví dụ 276

1-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)ure

Cho N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (6,30 g, 32,9 mmol), N,N-diisopropyletylamin (17,0 g, 132 mmol), 1-hydroxybenzotriazol hydrat (8,80 g, 66,0 mmol) và morpholin (5,75 g, 66,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của axit 3-hydroxybenzoic (8,28 g, 59,9 mmol) trong N,N- dimetylfocmamit (150 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm và sau đó được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được (3-hydroxyphenyl)(morpholino)metanon là chất rắn có màu trắng (5,80 g, 47%). Cho etyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat (8,00 g, 31,1 mmol), xesi cacbonat (15,7 g, 48,2 mmol), đồng(I) iođua (1,40 g, 7,35 mmol) và axit 2-(dimetylamino)axetic hydroclorua (2,10 g, 14,5 mmol) vào dung dịch được

khuấy của hợp chất này (5,00 g, 24,1 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (100 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 120°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, phản ứng được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 2-metyl-2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propanoat là dầu không màu, nhớt (4,40 g, 46%). Cho natri hydroxit rắn (2,30 g, 57,5 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (4,40 g, 11,5 mmol) trong metanol/nước (40 mL) theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi khuấy trong 6 giờ, phản ứng được cô đặc và được cho vào trong nước. Dung dịch này được axit hoá (pH ~6) với axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-metyl-2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propanoic là chất rắn có màu trắng (3,60 g, 85%). Hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế và được phản ứng với Hợp chất trung gian 5 theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,34 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,13-7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06-7,022 (m, 2H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,76-3,47 (m, 8H), 2,94-2,44 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 1,71-1,48 (m, 10H), 1,36-1,21 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 169,5, 157,3, 157,0, 156,7, 149,4, 137,0, 130,3, 130,1, 121,7, 120,7, 119,8, 117,6, 117,3, 116,7, 66,8, 58,7, 54,7, 52,8, 48,2, 45,3, 42,6, 39,5, 36,5, 31,0, 29,7, 26,0, 24,4, 23,9 ppm. Độ tinh khiết: >97% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,78 phút; ($M+H^+$) 521,3.

Ví dụ 277

1-(3-Metylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)ure

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propanoic

(được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 276) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39- 7,34 (m, 2H), 7,28-7,27 (m, 2H), 7,13-7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,92- 6,91 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,77-3,46 (m, 8H), 2,75-2,49 (m, 6H), 1,95-1,60 (m, 8H), 1,42-1,26 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 169,6, 157,4, 156,9, 156,7, 149,4, 137,0, 130,2, 130,2, 121,6, 120,7, 119,7, 117,7, 117,2, 116,7, 66,8, 63,6, 54,7, 52,2, 46,5, 46,3, 30,7, 30,5, 30,1, 24,9, 23,1, 22,4 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,76 phút; ($M+H^+$) 507,3.

Ví dụ 278

1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 276) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35- 7,28 (m, 2H), 7,19-7,04 (m, 5H), 6,87-6,87 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,76-3,45 (m, 8H), 3,09-2,46 (m, 6H), 2,18-1,31 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 169,6, 157,7, 156,3, 154,1, 149,7, 137,0, 130,0, 129,7, 121,4, 120,4, 119,5, 117,3, 117,0, 116,4, 78,0, 66,8, 55,0, 51,5, 48,0, 44,9, 42,5, 33,4, 30,3, 30,2, 29,3, 29,4, 24,6, 21,9 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,40 phút; ($M+H^+$) 508,3.

Ví dụ 279

Quinuclidin-3-yl 2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 276) và quinuclidin-3-ol, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,28 (m, 2H),

7,20-7,03 (m, 5H), 6,86-6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,75-3,16 (m, 8H), 2,83-2,37 (m, 6H), 1,95-1,12 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 169,6, 157,6, 156,3, 154,4, 149,7, 137,0, 130,1, 129,7, 121,431, 120,4, 119,5, 117,2, 117,0, 116,3, 70,9, 66,8, 55,5, 55,0, 48,1, 47,2, 46,4, 42,5, 30,5, 29,5, 29,3, 25,3, 24,5, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >97% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,39 phút; ($M+H^+$) 494,2.

Ví dụ 280

1-(3-Metylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)ure

Đổi etyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat cho etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat và axit 3-hydroxybenzoic cho axit 4-hydroxybenzoic, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 276 được sử dụng để điều chế axit 2-metyl-2-(4-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51-7,49 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42-7,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,05-7,00 (m, 4H), 4,82 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,72-3,48 (m, 8H), 2,78-2,51 (m, 6H), 1,86-1,89 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,64-1,62 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,31-1,25 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,0, 158,7, 156,9, 155,2, 142,4, 129,8, 129,2, 127,0, 119,5, 118,2, 66,8, 63,4, 54,4, 52,1, 46,5, 46,2, 30,7, 30,4, 24,9, 22,9, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >100% LCMS (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,73 phút; ($M+H^+$) 507,3.

Ví dụ 281

1-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(2-(4-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)ure

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 280) và Hợp chất trung gian 5,

hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52- 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42-7,41 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,04-7,01 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,72-3,57 (m, 8H), 2,97-2,56 (m, 6H), 2,23 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 10H), 1,42-1,24 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,0, 158,7, 156,951, 155,2, 142,7, 129,8, 129,2, 127,0, 119,4, 118,3, 66,8, 58,4, 54,4, 52,8, 48,4, 45,2, 39,0, 36,3, 31,0, 30,0, 26,1, 24,0, 23,5 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,72 phút; ($M+H^+$) 521,3.

Ví dụ 282

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 280) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42- 7,38 (m, 4H), 7,03-6,98 (m, 4H), 5,15 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,72-3,49 (m, 8H), 3,12-2,97 (m, 6H), 2,24-1,68 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,3, 158,8, 154,9, 153,7, 142,5, 129,7, 129,2, 126,4, 119,1, 118,2, 66,9, 55,0, 51,0, 47,3, 45,3, 32,5, 30,6, 29,4, 28,7, 22,9, 20,0 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,72 phút; ($M+H^+$) 508,3.

Ví dụ 283

Quinuclidin-3-yl 2-(4-(4-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Đổi etyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat cho etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat, axit 3-hydroxybenzoic cho axit 4-hydroxybenzoic, và morpholin cho dimetylamin hydroclorua, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 276 được sử dụng để điều chế axit 2-(4-(4-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được

hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,37 (m, 4H), 6,99-6,96 (m, 4H), 5,24 (s, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 7H), 2,88-2,61 (m, 5H), 1,99-1,39 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl3) δ 171,2, 158,5, 154,9, 154,5, 142,6, 130,8, 129,1, 126,3, 119,1, 117,9, 70,8, 55,5, 54,9, 47,3, 46,3, 39,7, 35,5, 29,6, 25,3, 24,4, 19,4 ppm. Độ tinh khiết: >97% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,89 phút; ($M+H^+$) 452,3.

Ví dụ 284

N,N-Dimetyl-4-(4-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4-(4-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 283) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02-6,99 (m, 4H), 5,00 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,11-3,04 (m, 6H), 2,78-2,62 (m, 6H), 1,72 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,62-1,60 (m, 6H), 1,49-1,46 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,32-1,25 (m, 1H) ppm.^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,2, 158,4, 157,0, 155,3, 142,4, 130,9, 129,1, 127,0, 119,4, 118,1, 63,1, 54,4, 52,0, 46,5, 46,2, 39,8, 35,5, 30,6, 30,6, 30,4, 24,9, 22,8, 22,1 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,22 phút; ($M+H^+$) 465,2.

Ví dụ 285

N,N-Dimetyl-4-(4-(2-(3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4-(4- (dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 283) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,41 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,38-7,36 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,97-6,94 (m, 4H), 5,35 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,07-2,68 (m, 12H), 2,21 (m, 1H), 1,68-1,28 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR

(125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,2, 158,5, 157,1, 155,1, 143,0, 130,7, 129,03 126,9, 119,243, 118,078, 58,253, 54,305, 52,771, 48,292, 45,203, 39,738, 38,770, 36,243, 35,5, 30,8, 30,2, 26,1, 23,9, 23,3 ppm. Độ tinh khiết: >96% LCMS (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,23 phút; ($M+H^+$) 479,3.

Ví dụ 286

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(4-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4-(4-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 283) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,38 (m, 4H), 7,02-6,98 (m, 4H), 5,08 (s, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 3,11- 2,75 (m, 12H), 2,09-1,55 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171,2, 158,5, 154,9, 154,1, 142,7, 130,8, 129,1, 126,4, 119,0, 118,1, 77,9, 54,8, 51,6, 48,1, 45,0, 39,7, 35,5, 33,5, 30,3, 29,6, 24,5, 21,9 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,73 phút; ($M+H^+$) 466,3.

Ví dụ 287

Quinuclidin-3-yl 2-(4-(4-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Đổi morpholin cho dimetylamin hydroclorua, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 276 được sử dụng để điều chế axit 2-(3-(3-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,16-2,33 (m, 12H), 1,96-1,36 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,8, 157,4, 156,6, 154,4, 149,6, 138,0, 129,9, 130,0, 121,5, 120,2, 119,4, 117,2, 117,1, 116,2, 71,0, 55,5, 55,1, 47,3, 46,4, 39,5, 35,3, 29,5, 25,3, 24,5, 19,5 ppm. Độ

tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,82 phút; ($M+H^+$) 452,3.

Ví dụ 288

1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(3-(3-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3-(3-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 287) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 3,09-2,63 (m, 12H), 2,03-1,18 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,8, 157,4, 156,5, 154,106, 149,7, 138,0, 129,8, 129,7, 124,8, 121,5, 120,2, 119,3, 117,2, 116,2, 78,1, 55,0, 51,6, 48,1, 45,0, 39,5, 35,3, 33,5, 30,4, 30,2, 29,5, 29,4, 24,6, 21,9 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì; 1,39 phút; ($M+H^+$) 466,3.

Ví dụ 289

N,N-Dimetyl-3-(3-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3-(3- (dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 287) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,33 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,15-7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04-7,03 (m, 2H), 6,93-6,91 (m, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,72-2,47 (m, 6H), 1,83-1,60 (m, 8H), 1,46-1,23 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,8, 157,2, 157,0, 156,8, 149,5, 138,0, 130,2, 130,0, 121,6, 120,6, 119,6, 117,6, 117,1, 116,5, 63,4, 54,7, 52,1, 46,5, 46,3, 39,5, 35,3, 30,7, 30,5, 30,0, 24,9, 23,0, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >97% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,83 phút; ($M+H^+$) 465,4.

Ví dụ 290

N,N-Dimetyl-4-(4-(2-(3-(4-metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3-(3-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 287) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,31 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,21 (t, J= 2,0 Hz, 1H), 7,14-7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,90-2,74 (m, 4H), 2,59-2,44 (m, 2H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,69-1,21 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl^3$) δ 170,8, 157,1, 157,1, 156,8, 149,5, 138,0, 130,2, 130,0, 121,7, 120,6, 119,6, 117,5, 117,2, 116,5, 58,6, 54,7, 52,8, 48,1, 45,3, 39,5, 39,4, 36,4, 35,3, 30,8, 29,8, 26,0, 24,3, 23,8 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,77 phút; ($M+H^+$) 479,4.

Ví dụ 291

Quinuclidin-3-yl 2-(4-(4-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Đổi etyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat cho etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat, axit 3-hydroxybenzoic cho axit 4-hydroxybenzoic, và morpholin cho metylamin hydroclorua, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 276 được sử dụng để điều chế axit 2-metyl-2-(4-(4-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02-6,99 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 3,19-2,70 (m, 9H), 1,97-1,38 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 160,2, 154,6, 154,4, 142,8, 129,1, 128,8, 126,4, 119,3, 117,8, 71,0, 55,5, 54,9, 47,2, 46,3, 30,9, 29,6, 26,8, 25,3, 24,4, 19,5 ppm. Độ tinh

khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,75 phút; ($M+H^+$) 438,3.

Ví dụ 292

1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(4-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4-(4-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 291) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75-7,73 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,41-7,40 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,00-6,98 (m, 4H), 6,17 (br s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 3,11-2,73 (m, 9H), 2,10-1,521(m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167,6, 160,2, 154,5, 143,0, 129,1, 128,7, 126,4, 119,3, 117,8, 78,2, 54,8, 51,7, 48,2, 45,0, 33,6, 30,6, 29,7, 26,8, 24,8, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,19 phút; (M+l) 452,2.

Ví dụ 293

N-Metyl-4-(4-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4-(4-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 291) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77-7,75 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,53-7,51 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,06-7,00 (m, 4H), 6,15 (br s, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,03-3,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,79-2,52 (m, 6H), 1,86-1,64 (m, 8H), 1,49-1,22 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167,5, 159,9, 156,8, 155,3, 142,1, 129,4, 128,8, 127,2, 119,7, 118,0, 63,6, 54,5, 52,2, 46,5, 46,3, 30,8, 30,7, 30,3, 26,9, 24,9, 23,0, 22,3 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,18 phút; (M+l) 451,2.

Ví dụ 294

N-Metyl-4-(4-(2-(3-(4-metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4-(4-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 291) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77-7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55-7,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,07-7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03-7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,17 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,03-3,02 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 2,95-2,83 (m, 4H), 2,58-2,38 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,75-1,51 (m, 10H), 1,42-1,19 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167,5, 159,8, 156,8, 155,5, 142,0, 129,5, 128,8, 127,2, 119,7, 118,1, 58,7, 54,4, 52,8, 48,2, 45,4, 39,5, 36,5, 31,3, 29,8, 26,9, 26,0, 24,3, 23,8 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,19 phút; (M+l) 465,2.

Ví dụ 295

2-(3-(3-(Metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Đổi morpholin cho metylamin hydroclorua, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 276 được sử dụng để điều chế axit 2-metyl-2-(3-(3-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propanoic. Hợp chất trung gian này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 7,60-7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,98-6,83 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 2,98-2,37 (m, 9H), 1,76-1,24 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167,9, 157,8, 156,2, 154,6, 149,1, 136,6, 129,9, 121,8, 121,2, 120,6, 117,7, 116,4, 115,7, 115,5, 71,0, 55,3, 47,2, 46,4, 29,7, 26,8, 25,3, 24,4, 19,4 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,20 phút; ($M+H^+$) 438,2.

Ví dụ 296

N-Metyl-3-(3-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(3-(3-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 295) và Hợp chất trung gian 1, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,13 (m, 5H), 6,90-6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,23 (br s, 1H), 2,95-2,94 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,69-2,32 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,24-1,18 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167,8, 157,2, 156,9, 156,9, 149,4, 136,7, 130,2, 130,0, 122,4, 121,8, 120,9, 117,4, 116,6, 116,2, 63,7, 54,8, 52,0, 46,7, 46,1, 30,8, 30,3, 29,8, 26,9, 24,7, 22,9, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,79 phút; ($M+H^+$) 451,3.

Ví dụ 297

N-Metyl-3-(3-(2-(3-(4-metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(3-(3-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 295) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69-7,67 (m, 2H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 3H), 6,90- 6,88 (dd, J = 8,0 và 2,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,91-2,81 (m, 7H), 2,48-2,18 (m, 2H), 1,76-1,49 (m, 9H), 1,37-1,22 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167,7, 157,2, 156,9, 156,6, 149,3, 136,5, 130,3, 130,2, 122,9, 122,0, 120,5, 117,0, 117,0, 115,7, 58,4, 54,8, 52,8, 49,0, 44,7, 39,3, 36,4, 32,1, 28,7, 27,0, 26,4, 24,5, 23,8 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,74 phút; ($M+H^+$) 465,4.

Ví dụ 298

1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(3-(3-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(3-(3-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 295) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55-7,54 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,19-6,78 (m, 6H), 5,10 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,04-2,70 (m, 9H), 1,96-1,43 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167,7, 158,0, 156,0, 154,3, 149,1, 136,4, 129,9, 121,7, 121,1, 120,7, 117,8, 116,8, 115,2, 78,2, 55,2, 51,5, 47,9, 44,9, 33,4, 30,4, 29,8, 29,7, 26,8, 24,6, 21,9 ppm. Độ tinh khiết: >97% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,77 phút; ($M+H^+$) 452,3.

Ví dụ 299

1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(4-(piperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Đổi etyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat cho etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat, axit 3-hydroxybenzoic cho axit 4-hydroxybenzoic, và morpholin cho piperidin, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 276 được sử dụng để điều chế axit 2-metyl-2-(4-(4-(piperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propanoic. Hợp chất này và Hợp chất trung gian 3 được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,37 (m, 4H), 7,00-6,97 (m, 4H), 5,11 (s, 1H), 4,80-4,76 (m, 1H), 3,70-3,41 (m, 4H), 3,09-2,72 (m, 6H), 2,16 (m, 1H), 2,04-1,55 (m, 18H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 169,9, 158,4, 154,9, 154,2, 142,7, 131,0, 128,8, 126,4, 119,0, 118,1, 78,4, 54,8, 51,7, 49,0, 48,1, 45,0, 43,3, 33,6, 30,6, 29,6, 26,3, 25,9, 24,8, 24,6, 22,1 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,49 phút; ($M+H^+$) 506,3.

Ví dụ 300

1-(4-Metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(2-(4-(4-(piperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)ure

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-metyl-2-(4-(4-(piperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 299) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48- 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39-7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H) 7,02-6,99 (m, 4H), 4,94 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,69-3,39 (m, 4H), 2,93-2,43 (m, 6H), 2,17 (m, 1H), 1,70-1,35 (m, 21H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 169,9, 158,2, 156,9, 155,6, 142,2, 131,2, 128,8, 127,0, 119,3, 118,3, 58,6, 54,4, 52,8, 48,9, 48,2, 45,4, 43,0, 39,4, 36,5, 31,0, 30,0, 26,2, 26,0, 24,5, 24,3, 23,8 ppm. Độ tinh khiết: >97% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,34 phút; ($M+H^+$) 519,3.

Ví dụ 301

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(4-(4,4-difloropiperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Đổi etyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat cho etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat, axit 3-hydroxybenzoic cho axit 4-hydroxybenzoic, và morpholin cho 4,4-difloropiperidin, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 276 được sử dụng để điều chế axit 2-(4-(4-(4,4-difloropiperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic. Hợp chất này và Hợp chất trung gian 3 được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,38 (m, 4H), 7,02-6,91 (m, 4H), 5,19 (s, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 4H), 3,22-2,75 (m, 6H), 2,17-1,47 (m, 17H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,2, 159,1, 154,6, 153,9, 142,8, 129,5, 129,0, 126,4, 121,5 (t, J = 241 Hz), 119,2, 118,1, 78,0, 54,9, 51,2, 47,7, 45,1, 34,4, 33,0, 29,5, 23,7, 20,9 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,92 phút; ($M+H^+$) 542,4.

Ví dụ 302

1-(2-(4-(4-(4,4-Difloropiperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4-(4-(4,4-difloropiperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 301) và Hợp chất trung gian 5, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49-7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40-7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01-6,99 (m, 4H), 5,09 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,82-3,71 (m, 4H), 2,95-2,52 (m, 6H), 2,20-1,97 (m, 5H), 1,74-1,23 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,2, 158,9, 156,9, 155,2, 142,6, 129,7, 129,0, 127,1, 121,4 (t, J = 241 Hz), 119,5, 118,3, 58,5, 54,4, 52,8, 48,3, 45,2, 39,1, 36,4, 34,2, 31,0, 30,0, 26,1, 24,1, 23,6 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,84 phút; ($M+H^+$) 555,4.

Ví dụ 303

1-(2-(4-(4-(3,3-Difloroazetidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Đổi etyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat cho etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat, axit 3-hydroxybenzoic cho axit 4-hydroxybenzoic, và morpholin cho 3,3-difloroazetidin hydroclorua, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 276 được sử dụng để điều chế axit 2-(4-(4-(3,3-difloroazetidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)-2-metylpropanoic. Hợp chất này và Hợp chất trung gian 5 được phản ứng theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66- 7,63 (m, 2H), 7,55-7,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06-7,01 (m, 4H), 4,56 (t, J = 12,0 Hz, 4H), 3,08-2,76 (m, 5H), 2,31 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 11H), 1,44-1,27 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 187,9, 170,2, 160,4, 156,7, 154,9, 130,1, 127,2, 126,6, 119,9, 117,9, 115,3, 71,6, 58,4, 54,4, 52,9, 48,6, 45,0, 36,2, 31,1, 30,0, 26,1, 23,0 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,30 phút; ($M+H^+$) 527,3.

Ví dụ 304

Quinuclidin-3-yl 2-(4-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Cho di-tert-butyl dicacbonat (6,10 g, 27,9 mmol) và trietylamin (1,3 mL, 9,3 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-(4-bromophenyl)propan-2-amin (1,00 g, 4,67 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl (2-(4-bromophenyl)propan-2- yl)cacbamat là chất rắn có màu vàng nhạt (1,25 g, 85%). Cho dung dịch 1,6M của n-butylliti trong hexan (5,4 mL, 8,6 mmol) vào dung dịch được khuấy và được làm lạnh (-78°C) của hợp chất này (1,80 g, 5,75 mmol) trong tetrahydrofuran (320 mL). Sau khi khuấy ở -78°C trong 1 giờ, khí cacbon dioxit được nổi bọt qua phản ứng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp sau đó được cho phép làm ấm đến -10°C, được dập tắt bằng cách bổ sung nước và được phân ra giữa etyl axetat và nước. Pha có nước được axit hoá với bằng cách bổ sung axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 4-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)propan-2-yl)benzoic là chất rắn có màu trắng (1,20 g, 75%). Cho cacbonyl diimidazol (1,05 g, 6,44 mmol) và, 1 giờ sau, 1-phenylpiperazin (1,05 g, 6,44 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (1,20 g, 4,30 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL). Phản ứng được khuấy thêm trong 2 giờ trước khi pha loãng với etyl axetat và rửa với, theo thứ tự, dung dịch nước axit xitric, nước và dung dịch nước natri cacbonat. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl (2-(4-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat là chất rắn có màu trắng (1,23 g, 68%). Cho axit trifloroaxetic (5 mL) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,20 g, 2,84 mmol) trong metylen clorua (8 mL). Sau 2 giờ phản ứng được cô đặc và phân ra giữa dung dịch nước natri hydroxit 4N và etyl axetat.

Lớp hữu cơ được kết hợp với phần chiết etyl axetat bổ sung, được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được (4-(2-aminopropan-2-yl)phenyl)(4-phenylpiperazin-1-yl)metanon là chất rắn có màu trắng (0,850 g, 93%). Cho toluen (3 mL) vào huyền phù được khuấy của hợp chất trung gian này (0,200 g, 0,618 mmol) trong nước (3 mL) và axit clohydric đặc (0,3 mL). Hỗn hợp được làm lạnh (0°C) và được xử lý với, đồng thời trong 1 giờ, các dung dịch của triphotgen (0,275 g, 0,928 mmol) trong toluen (3 mL) và nước natri bicacbonat bão hoà (5 mL). Tiếp theo các sự bổ sung, phản ứng được khuấy thêm trong 30 phút trước khi lớp toluen phía trên được loại bỏ và được làm khô (Na_2SO_4). Đồng thời, dung dịch được khuấy của quinuclidin-3-ol (0,200 g, 0,573 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được xử lý với natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,046 g, 1,15 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được cho vào dung dịch của isoxyanat thô trong toluen. Phản ứng được khuấy qua đêm, được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua (10 mL) và được chiết với cloroform/isopropanol theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích). Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo ngược trên silic oxit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng (0,110 g, 37%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,42 (m, 4H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 3H), 5,18 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 3,94-3,64 (m, 4H), 3,20-2,71 (m, 9H), 2,32-1,86 (m, 3H), 1,68-1,42 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,3, 154,5, 150,9, 148,9, 133,8, 129,2, 127,3,125, 125,0, 120,6, 116,7, 71,1, 55,6, 55,2, 49,7; 47,3, 46,4, 42,2, 29,6, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,25 phút; (M+l) 477,2.

Ví dụ 305

N-(2-(4-(4-(Metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)-1,4-diaza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Đổi quinuclidin-3-ol cho Hợp chất trung gian 3, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 304 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43-7,41 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 4,80-4,77 (m, 1H), 3,94-3,65 (m, 4H), 3,25-2,76 (m, 10H), 2,07- 1,55 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,4, 154,1, 150,9, 149,0, 133,7, 129,3, 127,3,125, 125,0, 120,6, 116,7, 78,4, 55,1, 51,7, 50,0, 48,2, 45,0, 42,2, 33,6, 30,6, 29,7, 29,5, 24,8, 22,1 ppm. Độ tinh khiết: >98% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,25 phút; ($M+H^+$) 491,2.

Ví dụ 306

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)propan-2-yl)ure

Đổi quinuclidin-3-ol cho Hợp chất trung gian 2, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 304 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52-7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43-7,42 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 4,54 (br s, 1H), 3,94-3,63 (m, 4H), 3,27-3,13 (m, 4H), 2,77-2,69 (m, 6H), 2,03-1,80 (m, 3H), 1,69-1,30 (m, 10H), 0,73 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170,2, 156,6, 150,8, 149,4, 133,9, 129,3, 127,4,125, 125,6, 120,7, 116,8, 62,9, 54,7, 49,7, 47,7, 46,7, 46,6, 42,2, 30,5, 28,1, 22,6, 22,3, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,16 phút; ($M+H^+$) 504,3.

Ví dụ 307

Quinuclidin-3-yl 2-(4-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Cho 1-cloro-2-metoxyetan (2,45 g, 26,0 mmol) và kali cacbonat (4,80 g, 34,7 mmol vào dung dịch được khuấy của 5-bromopyridin-2-ol (3,00 g, 17,2 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (30 mL). Phản ứng được làm nóng qua đêm ở 90°C trong 8 giờ, được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được pha loãng

với nước. Hỗn hợp được chiết với etyl axetat và phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được 5-bromo-2-(2-metoxyetoxy)pyridin là chất rắn có màu vàng nhạt (1,70 g, 43%). Hợp chất này và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2-(4-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-3-yl)phenyl)-2-metylpropanoat. Cho natri hydroxit rắn (0,300 g, 7,50 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (0,800 g, 2,43 mmol) trong nước/metanol (10 mL) theo tỷ lệ 1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi làm nóng ở 88°C trong 2 giờ, phản ứng được cô đặc và được cho vào trong nước. Dung dịch này được axit hoá (pH ~6) với axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)phenyl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu vàng (0,600 g, 78%). Hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế và được phản ứng với quinuclidin-3-ol theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63-7,61 (dd, J = 9,0 Hz và 2,0 Hz, 1H), 7,57-7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39-7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,66-6,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,64-4,63 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,17-2,62 (m, 6H), 2,18-1,40 (m, l lH) ppm.^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 161,9, 154,4, 146,0, 139,4, 136,3, 134,9,125, 125,8,125, 125,5, 120,5, 119,2, 71,0, 70,4, 59,0, 55,6, 55,0, 50,0, 47,4, 46,4, 30,9, 29,6, 25,4, 24,6, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,66 phút; ($M+H^+$) 440,3.

Ví dụ 308

Quinuclidin-3-yl 2-(4-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Cho 1-cloro-2-metoxyetan (3,30 g, 34,5 mmol), kali cacbonat (6,40 g, 46,0 mmol) và kali iođua (0,200 g, 1,20 mmol) vào dung dịch được khuấy của 6-cloropyridin-3-ol (3,00 g, 23,0 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (30 mL). Phản ứng được làm nóng qua đêm ở 100°C, được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước. Hỗn hợp được chiết với etyl axetat và phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-5-(2-metoxyetoxy)pyridin là dầu có màu vàng (3,80 g, 88%). Hợp chất này (0,570 g, 3,00 mmol, etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1,10 g, 3,60 mmol), kali cacbonat (1,20 g, 8,68 mmol), [1,1'-bis(diphenylphotphino)feroxen]dicloropaladi(II) (0,110 g, 0,150 mmol) và 1,4-dioxan/nước (3 mL) theo tỷ lệ 5:1 (tỷ lệ thể tích) được cho vào trong bình phản ứng vi sóng. Phản ứng được khuấy và được làm nóng (130°C) dưới bức xạ vi sóng trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, phản ứng được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải hexan/etyl axetat để thu được etyl 2-(4-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat là chất rắn có màu vàng (0,520 g, 52%). Cho natri hydroxit rắn (0,253 g, 6,32 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (0,520 g, 1,58 mmol) trong hỗn hợp của nước (3 mL), metanol (4 mL) và tetrahydrofuran (4 mL). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc và được cho vào trong nước. Dung dịch này được axit hoá (pH ~6) với axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(4-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng (0,500 g, 100%). Hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế và được phản ứng với quinuclidin-3-ol theo Quy trình chung I để thu

được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33-8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,82-7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57-7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41-7,40 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,13 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,09-1,97 (m, 7H), 1,90-0,99 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154,5, 154,0, 150,0, 147,1, 137,5, 137,4, 126,4,125, 125,1, 122,1, 120,6, 70,9, 67,8, 59,3, 55,6, 55,1, 47,4, 46,4, 29,7, 29,5, 29,2, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,09 phút; ($M+H^+$) 440,2.

Ví dụ 309

Quinuclidin-3-yl 2-(3-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Đổi etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat cho etyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 304 được sử dụng để điều chế axit 2-(3-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic. Hợp chất này được phản ứng với quinuclidin-3-ol theo Quy trình chung I để thu được hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41-8,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,31- 7,29 (dd, J = 9,0 Hz và 3,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,21 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3,79 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,17-2,45 (m, 6H), 2,03-0,99 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154,1, 150,4, 148,3, 147,5, 139,2, 137,5, 128,7, 124,8, 123,0, 122,2, 121,0, 70,9, 67,8, 59,3, 55,6, 55,4, 47,4, 46,4, 46,3, 29,5, 29,3, 25,4, 24,6, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,89 phút; ($M+H^+$) 440,3.

Ví dụ 310

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(4-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 308) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40-8,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,89-7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64-7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 4,20 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,07-2,71 (m, 6H), 2,37 (m, 1H), 2,03-1,52 (m, 12H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154,3, 154,0, 150,1, 147,2, 137,5, 137,4, 126,3,125, 125,2, 122,2, 120,6, 78,2, 70,9, 67,8, 59,3, 55,0, 51,7, 48,2, 45,1, 33,6, 30,6, 29,4, 24,8, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >99% LCMS (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,10 phút; ($M+H^+$) 454,2.

Ví dụ 311

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(3-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng quy trình chung I và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 309) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41-8,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41-7,40 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,22 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,10-2,62 (m, 6H), 2,16-1,53 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154,3, 154,1, 150,4, 147,6, 146,5, 139,1, 137,5, 128,7, 124,774, 123,056, 122,156, 120,914, 77,938, 70,896, 67,819, 59,309, 55,355, 51,605, 50,7, 48,1, 45,1, 33,5, 30,4, 29,4, 24,6, 22,0 ppm. Độ tinh khiết: >96% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 0,94 phút; ($M+H^+$) 454,3.

Ví dụ 312

Quinuclidin-3-yl (2-(3-(6-(3-metoxypropoxy)pyridazin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat

Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 3,14 g, 78,4 mmol) vào dung dịch được khuấy của 3-metoxy-1-propanol (5,0 mL, 52 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (300 mL). Sau 2 giờ, 3,6-dicloropyridazin (7,79 g, 52,3 mmol) được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, được cô đặc và được phân ra giữa cloroform và nước. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được 3-cloro-6-(3-metoxypropoxy)pyridazin là dầu có màu vàng nhạt (8,05 g, 76%). Huyền phù được khuấy của hợp chất này (1,77 g, 5,58 mmol), etyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1,77 g, 5,58 mmol) và kali cacbonat (4,90 g, 35,5 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit/nước (75 mL) theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích) được khử oxy bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp này trong vài phút. Bis(triphenylphotphin)paladi(II) diclorua (0,089 g, 0,127 mmol) được thêm vào và phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 6 giờ. Lần này, phản ứng được cô đặc và phân ra giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được etyl 2-(3-(6-(3-metoxypropoxy)pyridazin-3-yl)phenyl)-2-metylpropanoat là dầu không màu (1,58 g, 87%). Cho lithi hydroxit monohydrat (0,925 g, 22,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,58 g, 4,41 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (30 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích) . Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, phản ứng được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (22 mL) và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(3-

(6-(3-metoxypropoxy)pyridazin-3-yl)phenyl)-2-metylpropanoic là chất rắn không màu (1,41 g, 97%). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20-7,99 (m, 2H), 7,91-7,76 (m, 1H), 7,67-7,34 (m, 3H), 7,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,51 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,11-2,15 (m, 6H), 2,13-1,10 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163,9, 154,8, 154,6, 149,0, 135,6, 128,6, 127,8,125, 125,8, 124,0, 122,8, 117,6, 70,0, 68,5, 64,1, 57,9, 55,3, 54,5, 46,9, 45,9, 29,4, 28,6, 25,2, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 97,8%, 98,7% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,76 phút; ($M+H^+$) 455,3.

Ví dụ 313

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(3-(6-(3-metoxypropoxy)pyridazin-3-yl)-3-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3-(6-(3-metoxypropoxy)pyridazin-3-yl)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 312) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,98-7,74 (m, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,30 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 4,64-4,48 (m, 3H), 3,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,01-2,36 (m, 6H), 2,04 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97-1,28 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163,9, 154,8, 154,3, 149,0, 135,6, 128,5, 127,7,125, 125,8, 124,0, 122,8, 117,6, 77,1, 68,5, 64,1, 57,9, 54,4, 51,4, 47,7, 44,6, 33,4, 30,6, 29,6, 28,6, 24,7, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >99.9%, 99,5% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,76 phút; ($M+H^+$) 469,4.

Ví dụ 314

N-(2-(3-(6-(3-Metoxypropoxy)pyridazin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3-(6-(3-metoxypropoxy)pyridazin-3-yl)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 312) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,48- 7,34 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,21 (br s, 1H), 4,53 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,61-3,44 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,96-2,67 (m, 6H), 2,04 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,66-1,49 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163,9, 155,4, 155,0, 150,4, 135,3, 128,3, 127,7,125, 125,9, 123,5, 122,8, 117,6, 68,5, 64,1, 57,9, 57,5, 54,8, 46,6, 45,9, 41,5, 30,2, 28,6, 27,0 ppm. Độ tinh khiết: >99.9%, 99,1% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,70 phút; ($M+H^+$) 454,4.

Ví dụ 315

Quinuclidin-3-yl (2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat

Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 2,02 g, 50,6 mmol) vào dung dịch được khuấy của 3-metoxy-1-propanol (3,2 mL, 34 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (200 mL). Sau 30 phút, 2,5-dicloropyrazin (5,03 g, 33,7 mmol) được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, được cô đặc và được phân ra giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-5-(3-metoxypropoxy)pyrazin là dầu không màu (4,47 g, 65%>). Huyền phù được khuấy của hợp chất này (1,00 g, 4,94 mmol), etyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1,73 g, 5,43 mmol) và kali cacbonat (4,78 g, 34,6 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit/nước (75 mL) theo tỷ lệ 4:1 (tỷ lệ thể tích) được khử oxy bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp này trong vài phút. Bis(triphenylphotphin)paladi(II) diclorua (0,087 g,

0,124 mmol) được thêm vào và phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 6 giờ. Lần này, phản ứng được cô đặc và phân ra giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được etyl 2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat là dầu không màu (1,37 g, 77%). Cho lithi hydroxit monohydrat (0,800 g, 19,1 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (1,37 g, 3,81 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (25 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, phản ứng được làm lạnh và được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (19 mL) và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic là chất rắn không màu (1,20 g, 95%>). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,49-7,32 (m, 2H), 4,44-4,35 (m, 3H), 3,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,06-2,23 (m, 6H), 2,00 (quin, J= 6,4 Hz, 2H), 1,95-1,19 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,9, 154,6, 149,1, 144,4, 137,5, 135,5, 134,2, 128,5,125, 125,2, 123,3, 122,3, 70,1, 68,5, 63,5, 57,9, 55,4, 54,5, 46,9, 45,9, 29,5, 28,6, 25,2, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: >99.9%, 98,7% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,84 phút; ($M+H^+$) 455,4.

Ví dụ 316

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic (được

điều chế như được mô tả trong Ví dụ 315) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 8,40-8,33 (m, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 4,64-4,53 (s, 1H), 4,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,00-2,33 (m, 6H), 2,00 (quin, J= 6,5 Hz, 2H), 1,95-1,26 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,8, 154,2, 149,0, 144,5, 137,5, 135,5, 134,2, 128,5,125, 125,2, 123,3, 122,4, 77,1, 68,5, 63,5, 57,9, 54,4, 51,4, 47,9, 44,7, 33,5, 30,6, 29,7, 29,5, 28,6, 24,7, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: >99.9%, >99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,85 phút; (M+H$^+$) 469,4.

Ví dụ 317

N-(2-(3-(5-(3-Metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 315) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,37 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 6,19 (br s, 1H), 4,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,04-2,66 (m, 6H), 2,00 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,66-1,49 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,8, 155,4, 150,4, 144,7, 137,4, 135,3, 134,1, 128,3,125, 125,2, 122,9, 122,4, 68,5, 63,5, 57,9, 57,6, 54,8, 46,7, 45,9, 41,5, 30,2, 28,6, 27,0 ppm. Độ tinh khiết: 95,4%, 97,7% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,78 phút; (M+H$^+$) 454,4.

Ví dụ 318

Quinuclidin-3-yl (2-(3-(6-etoxypyridazin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat

Đổi 3-metoxy-1-propanol cho etanol, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 312 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17-8,02 (m, 2H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,65-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,54 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,12-2,18 (m, 6H), 2,05-1,10 (m, 14H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163,9, 154,7, 154,6, 149,0, 135,6, 128,6, 127,7,125, 125,8, 124,0, 122,7, 117,6, 70,1, 62,7, 55,3, 54,5, 46,9, 45,9, 29,4, 25,2, 24,2, 19,2, 14,4 ppm. Độ tinh khiết: >99.9%, 99,5% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,78 phút; (M+H$^+$) 411,3.

Ví dụ 319

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(3-(6-etoxypyridazin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat

Đổi 3-metoxy-1-propanol cho etanol và quinuclidin-3-ol cho Hợp chất trung gian 3, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 312 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,60-7,37 (m, 3H), 7,28 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,54 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,01-2,34 (m, 6H), 1,98-1,21 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163,9, 154,7, 154,2, 149,1, 135,6, 128,5, 127,7,125, 125,8, 123,9, 122,8, 117,5, 77,1, 62,7, 54,4, 51,4, 47,6, 44,7, 33,4, 30,6, 29,6, 24,7, 22,1, 14,4 ppm. Độ tinh khiết: >99.9%, 99,4% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; (M+H$^+$) 425,3.

Ví dụ 320

Quinuclidin-3-yl (2-(4-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2- yl)cacbamat

Đổi etyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat cho etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 315 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,56 (br s, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,55- 4,30 (m, 3H), 3,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,08-2,24 (m, 6H), 2,00 (quin, J= 6,4 Hz, 2H), 1,92-1,19 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,8, 154,5, 148,9, 144,2, 137,3, 134,2, 133,7,125, 125,5,125, 125,2, 70,0, 68,5, 63,4, 57,9, 55,4, 54,3, 46,9, 45,9, 29,3, 28,6, 25,2, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: >99.9%, >99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,86 phút; (M+H$^+$) 455,4.

Ví dụ 321

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat

Đổi etyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat cho etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat và quinuclidin-3-ol cho Hợp chất trung gian 3, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 315 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,43 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,49 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,01-2,41 (m, 6H), 2,00 (quin, J= 6,4 Hz, 2H), 1,95-1,30 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,8, 154,2, 148,9, 144,2, 137,3, 134,2, 133,6,125, 125,4,125, 125,3, 77,1, 68,5, 63,4, 57,9, 54,2, 51,4, 47,7, 44,6, 33,4, 30,6, 29,5, 28,6, 24,7, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: 98,8%, >99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; (M+H$^+$) 469,4.

Ví dụ 322

N-(2-(4-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Đổi etyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat cho etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat và quinuclidin-3-ol cho Hợp chất trung gian 6, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 315 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,09-2,70 (m, 6H), 2,00 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,65-1,49 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,7, 155,4, 150,3, 144,4, 137,2, 134,2, 133,1,125, 125,3,125, 125,2, 68,5, 63,4, 57,9, 57,5, 54,6, 46,6, 46,0, 41,5, 30,1, 28,6, 27,0 ppm. Độ tinh khiết: >99,9%, >99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,80 phút; ($M+H^+$) 454,4.

Ví dụ 323

Quinuclidin-3-yl (2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrimidin-2-yl)phenyl)propan-2- yl)cacbamat

Cho 1-bromo-3-metoxypropan (10,8 mL, 96,5 mmol) và kali cacbonat (12,26 g, 88,74 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-cloropyrimidin-5-ol (5,04 g, 38,6 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (25 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 60°C qua đêm, được cô đặc và được phân ra giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được 2-cloro-5-(3-metoxypropoxy)pyrimidin là chất rắn có màu trắng (4,90 g, 63%). Hợp chất này và etyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat được phản ứng theo Quy trình chung F để thu được etyl 2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat. Cho lithi hydroxit monohydrat (1,13 g, 26,9 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (1,93 g, 5,38 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (36 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, phản ứng được làm lạnh và được cô đặc. Phần

còn lại được hòa tan trong nước và được rửa với dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (27 mL) và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic là chất rắn không màu (1,49 g, 84%). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (br s, 2H), 8,36 (br s, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,07-2,23 (m, 6H), 2,00 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,93-1,21 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,4, 154,6, 151,4, 148,7, 144,0, 136,7, 128,3, 126,3, 124,7, 123,5, 70,0, 68,2, 65,8, 58,0, 55,4, 54,4, 47,0, 45,9, 29,5, 28,8, 25,2, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 96,8%, 97,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; ($M+H^+$) 455,4.

Ví dụ 324

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrimidin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 323) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 2H), 8,34 (br s, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,46- 7,36 (m, 2H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,24 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99-2,32 (m, 6H), 2,01 (quin, J = 6,6 Hz, 2H), 1,96-1,29 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,5, 154,2, 151,4, 148,7, 144,0, 136,7, 128,2, 126,3, 124,6,123, 123,6, 77,1, 68,2, 65,8, 58,0, 54,3, 51,5, 47,7, 44,6, 33,4, 30,6, 29,7, 29,4, 28,8, 24,7, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: 96,8%, 98,2% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,80 phút; ($M+H^+$) 469,4.

Ví dụ 325

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(4-(4-(2-metoxyetyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)ure

Cho đồng(I) iođua (0,185 g, 0,973 mmol) và tert-butyl (2-metylbut-3-yn-2-yl)cacbamat (2,14 g, 11,7 mmol) vào dung dịch được khuấy của 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen (2,09 g, 9,73 mmol) trong diisopropylamin (10 mL). Nitơ được sục qua hỗn hợp này trong vài phút và sau đó bis(triphenylphotphin)paladi(II) diclorua (0,342 g, 0,487 mmol) được thêm vào. Phản ứng được làm nóng ở hồi lưu qua đêm, được pha loãng với etyl axetat và nước và được lọc qua một van Celite. Lớp hữu cơ của dịch lọc được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được tert-butyl (4-(4-(2-metoxyetyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)cacbamat là dầu có màu cam (2,22 g, 72%). Cho dung dịch 4 M của hydro clorua trong 1,4-dioxan (20 mL) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (2,22 g, 6,99 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc và phân ra giữa axit clohydric 1N và dietyl ete. Lớp có nước được bazơ hoá (pH ~10) bằng cách bổ sung amoni hydroxit đặc và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được 4-(4-(2-metoxyetyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-amin là dầu có màu vàng (1,07 g, 70%). Hợp chất này và Hợp chất trung gian 2 được phản ứng theo Quy trình chung J để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28-7,16 (m, 4H), 5,99 (br s, 1H), 5,75 (br s, 1H), 3,52 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,80 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,77-2,50 (m, 6H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,66-1,47 (m, 7H), 1,44-1,20 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 139,3, 131,0, 129,0, 120,5, 94,8, 79,3, 72,4, 62,7, 57,8, 53,4, 46,6, 46,4, 46,3, 35,1, 29,8, 29,8, 27,8, 27,7, 22,5, 22,2, 8,0 ppm. Độ

tinh khiết: >99.9%, >99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,86 phút; ($M+H^+$) 398,5.

Ví dụ 326

1-(4-(4-(2-Metoxyetyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure

Sử dụng quy trình chung J và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 4-(4-(2-metoxyetyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-amin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 325) và Hợp chất trung gian 17, hợp chất có tên trên được điều chế. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,16 (m, 4H), 5,95 (br s, 1H), 5,73 (br s, 1H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76-2,50 (m, 6H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,91-1,66 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 7H), 1,43-1,09 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 139,3, 131,0, 128,9, 120,5, 94,8, 79,3, 72,4, 63,1, 57,8, 53,3, 46,6, 46,4, 46,3, 37,9, 35,1, 29,8, 29,7, 28,2, 22,6, 22,3, 16,7, 14,6 ppm. Độ tinh khiết: >99,9%, >99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,91 phút; ($M+H^+$) 412,6.

Ví dụ 327

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)ure

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 1-bromo-4-(metoxymetyl)benzen, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49-7,15 (m, 4H), 5,99 (br s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,84-2,55 (m, 6H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,85-1,63 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 7H), 1,45-1,19 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 138,3, 131,0, 127,5, 121,9, 95,2, 79,2, 73,1, 62,8, 57,6, 53,4, 46,6, 46,4, 46,3, 29,8, 29,7, 27,8, 27,7, 22,6, 22,2, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,82 phút; ($M+H^+$) 384.5.

Ví dụ 328

1-(4-(4-(Metoxymetyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 1-bromo-4-(metoxymetyl)benzen và Hợp chất trung gian 2 cho Hợp chất trung gian 17, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40-7,19 (m, 4H), 5,96 (br s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,80-2,52 (m, 6H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,64- 1,44 (m, 7H), 1,42-1,31 (m, 1H), 1,31-1,09 (m, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 138,3, 131,0, 127,5, 121,9, 95,2, 79,2, 73,1, 63,1, 57,5, 53,3, 46,6, 46,4, 46,3, 37,9, 29,8, 29,7, 28,2, 22,6, 22,3, 16,7, 14,6 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,88 phút; (M+H$^+$) 398,5.

Ví dụ 329

Quinuclidin-3-yl (4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)cacbamat

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 1-bromo-4-(2-metoxyetoxy)benzen và Hợp chất trung gian 2 cho quinuclidin-3-ol, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 (br s, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,63-4,51 (s, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,77-2,41 (m, 5H), 1,92-1,71 (m, 2H), 1,64-1,40 (m, 8H), 1,36-1,24 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,2, 148,8, 132,7, 129,9, 1 14,7, 114,6, 92.7, 79,4, 70,2, 67,0, 58,1, 55,5, 46,9, 46,8, 46,0, 29,4, 25,3, 24,2, 19,3 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,76 phút; (M+H$^+$) 387,5.

Ví dụ 330

1-(4-(4-(2-Metoxyetoxy)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 1-bromo-4-(2-metoxyetoxy)benzen và Hợp chất trung gian 2 cho Hợp chất trung gian 17, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 5,93 (br s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,19-3,97 (m, 2H), 3,80-3,58 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,83-2,50 (m, 6H), 1,99-1,45 (m, 11H), 1,45-1,07 (m, 4H), 0,83 (t, J= 7,2 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,2, 156,8, 132,6, 114,9, 114,6, 93,7, 79,2, 70,3, 67,0, 63,0, 58,1, 53,3, 46,6, 46,4, 46,3, 37,8, 29,9, 29,8, 28,2, 22,6, 22,2, 16,7, 14,6 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; (M+H$^+$) 478,6.

Ví dụ 331

Quinuclidin-3-yl (4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)cacbamat

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 1-bromo-4-(3-metoxypropoxy)benzen và Hợp chất trung gian 2 cho quinuclidin-3-ol, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 (s, 1H), 7,29-7,18 (m, 2H), 6,95-6,76 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,1-2,99 (m, 1H), 2,76-2,43 (m, 5H), 1,97-1,72 (m, 4H), 1,63-1,40 (m, 8H), 1,35-1,25 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,3, 158,3, 132,7, 132,6, 114,6, 114,6, 92.7, 79,4, 68,4, 64,7, 57,9, 55,5, 46,9, 46,8, 45,9, 29,5, 28,8, 25,3, 24,2, 19,3 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,85 phút; (M+H$^+$) 401,5.

Ví dụ 332

1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-metyl-4-(4-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)ure

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 3-(((4-bromobenzyl)oxy)metyl)pyridin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 215), trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72-8,36 (m, 2H), 7,89-7,65 (m, 1H), 7,59-7,07 (m, 5H), 6,08 (br s, 1H), 5,89 (br s, 1H), 4,56 (br s, 4H), 2,94-2,37 (m, 6H), 2,15-1,12 (m, 13H), 0,74 (br s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8, 148,9, 148,8, 138,1, 135,4, 133,7, 131,1, 127,6,123, 123,5, 122,0, 95,3, 79,2, 71,2, 69,1, 62,1, 53,4, 46,6, 46,2, 46,0, 29,8, 29,7, 27,7, 27,5, 22,0, 21,7, 7,9 ppm. Độ tinh khiết: 99,9%, 99,6% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,61 phút; ((M+2H$^+$)/2) 231,4.

Ví dụ 333

1-(2-Metyl-4-(4-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 3-(((4-bromobenzyl)oxy)metyl)pyridin (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 215) và Hợp chất trung gian 2 cho Hợp chất trung gian 17, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79-8,38 (m, 2H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53-7,10 (m, 5H), 6,04 (br s, 1H), 5,84 (br s, 1H), 4,56 (br s, 4H), 2,94-2,47 (m, 6H), 2,06-1,00 (m, 15H), 0,83 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,9, 148,9, 148,8, 138,1, 135,4, 133,6, 131,1, 127,5,123, 123,5, 122,0, 95,3, 79,2, 71,2, 69,1, 62,7, 53,2, 46,6, 46,3, 46,2, 37,8, 29,8, 29,7, 28,1, 22,3, 22,0, 16,6, 14,5 ppm. Độ tinh khiết: 99,9%, 99,9% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,67 phút; (M+H$^+$) 475,5.

Ví dụ 334

Quinuclidin-3-yl (4-(4-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)cacbamat

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 1-bromo-4-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)benzen (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 245) và Hợp chất trung gian 2 cho quinuclidin-3-ol, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (br s, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,80-2,50 (m, 5H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 8H), 1,43-1,27 (m, 3H), 0,81 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,5, 138,0, 132,0, 128,0, 128,0, 98,1, 78,4, 70,3, 55,3, 51,3, 46,8, 46,8, 45,9, 35,4, 29,8, 29,1, 28,6, 25,2, 24,0, 19,1 ppm. Độ tinh khiết: 90,0%, 99,6% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,95 phút; (M+1) 461.

Ví dụ 335

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (4-(4-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)cacbamat

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 1-bromo-4-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)benzen (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 245) và Hợp chất trung gian 2 cho Hợp chất trung gian 3, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (br s, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,98-2,62 (m, 6H), 2,01-1,50 (m, 12H), 1,47-1,33 (m, 3H), 0,81 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,2, 138,0, 132,0, 128,0, 128,0, 98,2, 78,4, 77,6, 51,4, 51,3, 47,7, 46,7, 44,6, 35,5, 33,4, 30,6, 29,8, 29,2, 28,6, 24,6, 22,1 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,96 phút; (M+1) 475.

Ví dụ 336

1-(4-(4-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 1-bromo-4-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)benzen (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 245) và Hợp chất trung gian 2 cho Hợp chất trung gian 5, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,90-2,70 (m, 6H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,88-1,64 (m, 3H), 1,62-1,42 (m, 8H), 1,42-1,25 (m, 6H), 0,81 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,7, 137,8, 131,9, 128,3, 128,0, 99,5, 78,1, 57,3, 52,7, 51,3, 48,0, 46,4, 44,9, 38,9, 36,2, 35,4, 29,8, 29,7, 29,5, 28,6, 26,1, 24,1, 23,7 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,94 phút; (M+1) 488.

Ví dụ 337

1-(4-(4-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 1-bromo-4-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)benzen (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 245) và Hợp chất trung gian 2 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,75-2,56 (m, 6H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,81-1,51 (m, 8H), 1,45-1,33 (m, 7H), 0,81 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,7, 137,9, 131,9, 128,3, 128,0, 99,4, 78,1, 63,4, 51,3, 50,9, 46,5, 46,2, 46,0, 35,4, 30,4, 29,6, 29,5, 28,6, 25,0, 22,9, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: 97,8%, 99,2% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,93 phút; (M+1) 474.

Ví dụ 338

1-(4-(4-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure

Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho 1-bromo-4-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)benzen (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 245), trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,76-2,53 (m, 6H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,65-1,49 (m, 7H), 1,42-1,20 (m, 4H), 0,81 (s, 9H), 0,73 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,7, 137,9, 131,9, 128,2, 128,0, 99,4, 78,1, 62,8, 53,5, 51,3, 46,5, 46,4, 46,3, 35,4, 29,8, 29,6, 29,5, 28,6, 27,8, 27,7, 22,6, 22,3, 8,0 ppm. Độ tinh khiết: 97,5%, 98,3% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,96 phút; (M+1) 488.

Ví dụ 339

1-(4-(4-(1-Metoxy-2-metylpropan-2-yl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure

Cho dung dịch etyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat (11,25 g, 41,47 mmol) trong tetrahydrofuran (40 mL), từng giọt trong 15 phút vào huyền phù được khuấy và được làm lạnh (0°C) của lithi nhôm hydrua (1,81 g, 47,7 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL). Phản ứng được khuấy nguội trong 1 giờ trước khi dập tắt bằng cách bổ sung từ từ etyl axetat (~15 mL). Sau 30 phút nữa, phản ứng được pha loãng với axit clohydric 1N và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được rửa với axit clohydric 1N và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropan-1-ol là chất rắn có màu trắng (9,50 g, 100%). Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,402 g, 10,1 mmol) vào dung dịch được khuấy của rượu thô này (1,92 g, 8,38 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (17 mL). Sau 20 phút, iodometan (0,70 mL, 10,9 mmol) được thêm vào, từng giọt, qua bơm tiêm. Phản ứng được khuấy qua đêm, được cô đặc và được phân ra giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri bicacbonat và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản

phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được 1-bromo-4-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)benzen là dầu không màu (1,26 g, 62%). Đổi 1-bromo-4-(2-metoxyetyl)benzen cho hợp chất trung gian này và Hợp chất trung gian 2 cho Hợp chất trung gian 1, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 325 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,82-2,57 (m, 6H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,83- 1,73 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,47-1,18 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156,7, 147,6, 130,7, 126,2, 120,2, 94,7, 81,6, 79,3, 63,2, 58,6, 50,8, 46,6, 46,1, 45,9, 38,8, 30,4, 29,8, 29,8, 25,8, 25,0, 22,7, 22,1 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 99,5% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,94 phút; ($M+H^+$) 412,5.

Ví dụ 340

Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-propan-2-yl)cacbamat

Cho etyl 4-cloroaxetoaxetat (8,1 mL, 60 mmol) vào huyền phù được khuấy của 4-metoxythiobenzamit (9,99 g, 59,7 mmol) trong etanol (75 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở hồi lưu trong 4 giờ trước khi làm lạnh, bổ sung thêm etyl 4-cloroaxetoaxetat (0,81 mL, 6,0 mmol) và trở lại hồi lưu. Sau 4 giờ làm nóng thêm, phản ứng được cô đặc và phân ra giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được kết hợp với phần chiết etyl axetat bổ sung, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được etyl 2-(2-(4-metoxyphenyl)thiazol-4-yl)axetat là dầu có màu hổ phách nhạt (14,51 g, 87%). Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 6,27 g, 157 mmol), từng phần trong 15 phút vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (14,48 g, 52,2 mmol) trong N,N-dimetylfocmamit (125 mL). Huyền phù thu được có màu đỏ được làm lạnh

(0°C) và được xử lý, từng giọt trong 10 phút, với iodometan (9,80 mL, 157 mmol). Bể làm lạnh được tháo ra và phản ứng được cho phép khuấy trong 4 giờ trước khi cô đặc và chia phần còn lại giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa hơn hai lần với nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được etyl 2-(2-(4-metoxyphenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoat là dầu có màu hổ phách nhạt (14,12 g, 89%). Cho boron tribromua (11,0 mL, 116 mmol), từng giọt trong 5 phút vào dung dịch được khuấy của hợp chất trung gian này (14,12 g, 46,24 mmol) trong metylen clorua (250 mL). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung từ từ metanol (~20 mL) và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được cho vào trong metanol (250 mL) và axit sunfuric đặc (7,0 mL). Dung dịch được khuấy được làm nóng ở hồi lưu trong 2 giờ, được cô đặc và được phân ra giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat. Lớp hữu cơ được kết hợp với phần chiết etyl axetat thứ hai, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được metyl 2-(2-(4-hydroxyphenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoat là chất rắn có màu trắng (12,56 g, 98%). Cho hợp chất trung gian phenol (2,00 g, 7,21 mmol) và kali cacbonat (1,25 g, 9,04 mmol) vào dung dịch được khuấy của 1-bromo-3-metoxypropan (1,66 g, 10,8 mmol) trong axeton (30 mL). Hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở hồi lưu, được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được metyl 2-(2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoat là chất gôm có màu hổ phách nhạt (2,47 g, 98%). Cho lithi hydroxit monohydrat (1,47 g, 35,0 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (2,45 g, 7,01 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (45 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc và phân ra giữa nước và dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (40 mL) và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu

được axit 2-(2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng (2,19 g, 93%). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu hổ phách, mềm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 7,36 (br s, 1H), 7,24 (br s, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,09-2,26 (m, 6H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,91-1,03 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 165,8, 162,4, 160,0, 154,6, 127,5, 126,1, 114,9, 112,1, 70,1, 68,4, 64,8, 57,9, 55,4, 53,5, 46,9, 45,9, 28,9, 28,3, 25,2, 24,2, 19,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,87 phút; (M+H$^+$) 460.

Ví dụ 341

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 340) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (br s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,00-2,51 (m, 6H), 2,03-1,30 (m, 15H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 165,7, 163,0, 160,0, 154,3, 127,5, 126,2, 114,9, 112,1, 77,1, 68,4, 64,8, 57,9, 53,4, 51,4, 47,7, 44,7, 33,4, 30,6, 28,9, 28,3, 24,7, 22,1 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,88 phút; (M+H$^+$) 474.

Ví dụ 342

N-(2-(2-(4-(3-Metoxypropoxy)phenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoic (được

điều chế như được mô tả trong Ví dụ 340) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 4,08 (t, J= 6,5 Hz, 2H), 3,54-3,44 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,95-2,74 (m, 6H), 2,01-1,88 (m, 4H), 1,69-1,53 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 165,4, 164,2, 160,0, 155,6, 127,4, 126,2, 114,9, 111,6, 68,4, 64,8, 57,9, 57,5, 54,0, 46,9, 45,9, 41,3, 28,9, 28,8, 26,9 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,82 phút; ($M+H^+$) 459.

Ví dụ 343

Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Cho metyl 2-(2-(4-hydroxyphenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoat (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 185; 2,00 g, 7,21 mmol) và kali cacbonat (1,56 g, 11,3 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-bromoetyl metyl ete (1,88 g, 13,5 mmol) trong axeton. Sau khi làm nóng ở hồi lưu qua đêm, hỗn hợp được xử lý với 2-bromoetyl metyl ete (1,88 g, 13,5 mmol) và kali cacbonat (1,56 g, 11,3 mmol) bổ sung. Phản ứng được làm nóng ở hồi lưu qua đêm lần thứ hai, được lọc và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradient hexan/etyl axetat để thu được metyl 2-(2-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoat là chất rắn có màu trắng (2,71 g, 90%). Cho lithi hydroxit monohydrat (1,70 g, 40,5 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (2,71 g, 8,08 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (50 mL) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc và phân ra giữa nước và dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,0N (41 mL) và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(2-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng

(2,57 g, 99%). Hợp chất này và quinuclidin-3-ol được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu hổ phách nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (br s, 1H), 7,24 (br s, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,49- 4,41 (m, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,11-2,87 (m, 1H), 2,86-2,19 (m, 5H), 1,92-1,16 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 165,7, 162,9, 159,9, 154,6, 127,5, 126,2, 114,9, 112,2, 70,3, 70,1, 67,1, 58,2, 55,4, 53,5, 46,9, 45,9, 28,3, 25,2, 24,3, 19,2ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,85 phút; (M+H$^+$) 446.

Ví dụ 344

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(2-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(2-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 343) và Hợp chất trung gian 3, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 6 7,81 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,29 (br s, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,00-2,50 (m, 6H), 1,99-1,25 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 165,7, 163,0, 159,9, 154,3, 127,5, 126,2, 114,9, 112,1, 77,1, 70,3, 67,1, 58,2, 53,4, 51,4, 47,6, 44,7, 33,4, 30,6, 28,3, 24,7, 22,1 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,86 phút; (M+H$^+$) 460.

Ví dụ 345

N-(2-(2-(4-(2-Metoxyetoxy)phenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit

Sử dụng Quy trình chung H và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là axit 2-(2-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-2-metylpropanoic (được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 343) và Hợp chất trung gian 6, hợp chất có tên trên được điều chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J= 8,8

Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,20-4,10 (m, 3H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,96-2,73 (m, 6H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 165,4, 164,2, 159,9, 155,6, 127,4, 126,3, 114,9, 111,7, 70,3, 67,1, 58,2, 57,5, 54,0, 46,9, 45,9, 41,2, 28,8, 26,8 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,79 phút; ($M+H^+$) 445.

Ví dụ 346

Quinuclidin-3-yl 2-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)propan-2-ylcacbamat

Sử dụng Quy trình chung F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là 5-bromopicolinonitril và 2-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, 5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)picolinonitril được điều chế. Xeri triclorua (8,05, 21,6 mmol) được cho vào bình cầu và được làm khô bằng cách gia nhiệt (170°C) trong chân không trong 3 giờ. Chất rắn được đưa vào trong tetrahydrofuran (20 mL) và khuấy mạnh trong 30 phút. Huyền phù được làm lạnh đến -78°C và được xử lý, từng giọt, với dung dịch 3,0 M của metyllithi trong dietyl ete (7,2 mL, 21,6 mmol). Sau khi bổ sung, phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ trước khi thêm dung dịch arylborat ở trên (1,83 g, 7,20 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL). Hỗn hợp này được giữ ở -78°C trong 2 giờ và sau đó cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng. Lúc này, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni hydroxit (10 mL) và được lọc qua một van Celite. Dịch lọc được chiết với etyl axetat và phần chiết hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng chất rửa giải etyl axetat để thu được 2-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)propan-2-amin là chất rắn có màu vàng (0,800 g, 39 %). Cho toluen (10 mL) vào huyền phù được khuấy của hợp chất trung gian này (0,500 g, 1,75 mmol) trong nước (10 mL) và axit clohydric đặc (0,44 ml). Hỗn hợp này được làm lạnh (0° C) và được xử lý với, đồng thời

trong 1 giờ, các dung dịch của triphotgen (0,776 g, 2,62 mmol) trong toluen (10 mL) và natri bicacbonat (2,2 g, 26 mmol) trong nước (20 ml). Sau khi bổ sung, phản ứng được khuấy thêm trong 30 phút trước khi lớp toluen phía trên được loại bỏ và được làm làm khô (Na_2SO_4). Đồng thời, dung dịch được khuấy của quinuclidin-3-ol (0,445 g, 3,64 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) được xử lý với natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,154 g, 3,85 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút và sau đó được cho vào dung dịch của isoxyanat thô trong toluen. Phản ứng được khuấy trong 10 phút, được dập tắt bằng cách bổ sung nước muối (5 mL) và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo ngược trên silic oxit để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu vàng nhạt (0,100 g, 13%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70-8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,49- 7,47 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,45-7,43 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,03-7,01 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,63 (br s, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,16 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,19-2,70 (m, 6H), 2,15-1,89 (m, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,73-1,36 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7, 158,9, 154,9, 145,9, 134,8, 134,3, 130,1, 128,1, 119,2, 115,2, 71,0, 70,8, 67,4, 59,2, 55,9, 55,7, 47,4, 46,5, 46,4, 27,9, 25,4, 24,6, 19,5 ppm. Độ tinh khiết: >99% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,32 phút; ($M+H^+$) 440,2.

Ví dụ 347

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)propan-2-ylcacbamat

Đổi quinuclidin-3-ol cho Hợp chất trung gian 3, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 346 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,18 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,12-2,76 (m, 6H), 2,35-1,43 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ

162,7, 158,9, 154,6, 145,9, 134,9, 134,3, 130,1, 128,1, 119,2, 115,2, 77,9, 71,0, 67,4, 59,2, 56,0, 51,6, 48,1, 45,0, 33,5, 30,4, 29,7, 28,0, 24,7, 22,0 ppm. Độ tinh khiết: >97% (214 và 254 nm) LCMS; thời gian duy trì: 1,02 phút; ($M+H^+$) 454,2.

Ví dụ 348

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)propan-2-ylcacbamat (đồng phân đối quang đơn A)

Sử dụng chung Quy trình F và các nguyên liệu đầu vào của phản ứng là metyl 2-(5-bromopyridin-2-yl)-2-metylpropanoat (xem Org. Lett. **2005**, 7(21), 4585-4588) và axit 4-(2-metoxyetoxy)phenylbonic, metyl 2-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)-2-metylpropanoat được điều chế. Cho lithi hydroxit monohydrat (2,68 g, 63,9 mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất này (7,00 g, 21,3 mmol) trong tetrahydrofuran/etanol/nước (135 ml) theo tỷ lệ 1:1:1 (tỷ lệ thể tích). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được cô đặc và phân ra giữa nước và dietyl ete. Lớp có nước được xử lý với axit clohydric 1,04 N (61,4 mL) và được chiết với etyl axetat. Phần chiết hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được axit 2-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)-2-metylpropanoic là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ (5,90 g, 88%). Hợp chất này và Hợp chất trung gian 15 được phản ứng theo Quy trình chung H để thu được hợp chất có tên trên là chất rắn có màu trắng nhờ nhờ. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,44 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,00-242 (m, 6H), 1,98-1,33 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163,9, 158,5, 154,2, 145,4, 134,0, 132,8, 129,4, 127,8, 119,0, 115,1, 77,2, 70,4, 67,0, 58,2, 56,1, 51,4, 47,8, 44,6, 33,5, 30,6, 28,2, 24,7, 22,2 ppm. Độ tinh khiết: 100%, 100% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian duy trì: 0,65 phút; ($M+H^+$) 454,4.

Ví dụ 349

1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)propan-2-ylcacbamat (đồng phân đối quang đơn B)

Đổi Hợp chất trung gian 15 cho Hợp chất trung gian 16, trình tự phản ứng được vạch ra trong Ví dụ 348 được sử dụng để điều chế hợp chất có tên trên. Dữ liệu NMR khớp với dữ liệu NMR của Ví dụ 348. Độ tinh khiết: 100%, 99,4% (210 và 254 nm) UPLCMS; thời gian lưu giữ: 0,65 phút; $(M+H^+)$ 454,4.

Ví dụ 350

Sự ức chế hoạt tính glucosylxeramit synthaza đối với các hợp chất nhất định theo sáng chế được đo bằng 1) thử nghiệm vi lạp thể trực tiếp đo sự biến đổi của xeramit thành glucosylxeramit bằng HPLC và 2) thứ hai, thử nghiệm kiểu hình trên cơ sở tế bào mà giám sát biểu hiện trên bề mặt tế bào của GM3 lipit hạ lưu bởi kháng thể qua trung gian miễn dịch huỳnh quang. Thử nghiệm trên cơ sở tế bào được thực hiện ở hai loại tế bào khác nhau, B16 và C32. Khả năng sống sót của tế bào cũng được đánh giá trong thử nghiệm thứ hai trên cơ sở tế bào này.

Các kết quả của các thử nghiệm được trình bày trong Bảng 1 dưới đây. "Hợp chất số" trong bảng này tương ứng với hợp chất được bộc lộ trong Ví dụ cùng số. Các kết quả của thử nghiệm vi lạp thể được biểu thị là "GCS IC50", mà đại diện cho nồng độ của hợp chất gây ra 50% sự ức chế hoạt tính glucosylxeramit synthaza. Các kết quả của các thử nghiệm trên cơ sở tế bào này (thực hiện ở hai hệ tế bào khác nhau, tức là các tế bào khối u ác tính B16 ở chuột hoặc khối u ác tính C32 ở người) được biểu thị là "GM3 B16 IC50" hoặc "GM3 C32 IC50" đối với thử nghiệm B16 và thử nghiệm C32, tương ứng. Các giá trị này đại diện cho nồng độ của hợp chất gây ra 50% sự ức chế biểu hiện GM3 trên bề mặt tế bào. Các kết quả của các thử nghiệm khả năng sống sót được biểu thị là "Khả năng sống sót, B16 IC50" hay "Khả năng sống

sót, C32 IC50", tương ứng. Các giá trị này đại diện cho nồng độ của hợp chất gây ra 50% sự chết tế bào. Các giá trị lớn hơn 10 thể hiện không có sự chết tế bào.

Hợp chất số	Tên hợp chất	Ví dụ số	GCS IC50 (uM)	GM3 B16 IC50 (uM)	GM3 C32 IC50 (uM)	Khả năng sống sót, B16 IC50 (uM)	Khả năng sống sót, C32 IC50 (uM)
1	**4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperazin-1-cacboxamit**	1	0,719	1,26	0,109	7,16	10
2	**4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperazin-1-cacboxamit**	2	6,93	1,6	0,667	5,28	7,58
3	**4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	3	10,9	6,84	1,0	4,18	2,51
4	**4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan**	4	1,0	1,38	0,0625	6,16	6,31

	-4-yl)piperazin-1-cacboxamit						
5	**4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)piperazin-1-yl)(1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)metanon**	5	30	2,0	2,0	2,0	2,0
6	**Quinuclidin-3-yl 4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazin-1-cacboxylat**	6	5,6	3,52	1,0	5,21	4,12
7	**4-Phenyl-N-(quinuclidin-3-yl)piperazin-1-cacboxamit**	7	12,2	>10	7,08	10	10
8	**N-(1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-phenylpiperazin-1-cacboxamit**	8	3,31	>10	0,518	10	10
9	**N-(3-Metylquinuclidin-3-yl)-4-phenylpiperazin-1-cacboxamit**	9	12,2	>10	7,59	10	10
10	**N-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-phenylpiperazin-1-cacboxamit**	10	14,7	>10	4,24	10	10

11	**1,4-Diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl(4-phenylpiperazin-1-yl)metanon**	11	20,8	>10	>10	10	10
12	**Quinuclidin-3-yl 4-phenylpiperazin-1-cacboxylat**	12	12,2	>10	>10	10	10
13	**4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperazin-1cacboxamit**	13	2,47	6,8	0,697	8,59	10
14	**4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	14	0,705	3,39	0,108	6,79	10
15	**4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperazin-1-cacboxamit**	15	0,839	0,368	0,172	10	10
16	**4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	16	0,0495	0,181	0,0124	6,76	10
17	**(4-([1,1'-Biphenyl]-3-**	17	12,2	6,31	6,36	10	10

	yl)piperazin-1-yl)(1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)metanon						
18	**Quinuclidin-3-yl 4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxylat**	18	0,551	2,04	0,563	8,36	10
19	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxylat**	19	2,67	1,48	0,456	7,09	9,09
20	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-3-yl 4-([1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxylat**	20	16,6	4,47	10,7	7,71	15,1
21	**4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(3-etylquinuclidin-3-yl)piperazin-1-cacboxamit**	21	0,288	0,168	0,0252	7,23	3,16
22	**4-(4'-Floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan**	22	0,613	0,629	0,0411	7,06	1,0

	-4-yl)piperazin-1-cacboxamit						
23	**N-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-4-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxamit**	23	1,58	0,351	0,0909	7,07	3,16
24	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 4-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxylat**	24	9,52	1,68	1,08	3,61	3,98
25	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-3-yl 4-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-cacboxylat**	25	3,48	4,86	9,38	5,39	5,41
26	**N-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(3-(pyrimidin-2-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit**	26	6,9	>10	0,36	10	10
27	**N-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)piperazin-**	27	16,5	>10	0,798	10	10

	1-cacboxamit						
28	**4-(3-Isopropylphenyl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	28	1,59	1,44	0,0866	10	3,16
29	**4-(3-Xyclohexylphenyl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	29	0,309	2,66	0,0382	7,81	1,0
30	**4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-2-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	30	0,376	0,864	0,0639	7,64	1,0
31	**4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	31	0,00406	0,0707	0,00151	7,62	1,0
32	**4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan**	32	0,544	0,462	0,0465	7,29	3,16

	-4-yl)piperazin-1-cacboxamit						
33	**1-(4,-Floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	33	0,0221	0,237	0,00502	6,91	1,0
34	**1-(4'-Floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	34	0,00478	0,079	0,000872	4,72	0,316
35	**1-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	35	0,0496	0,149	0,00711	7,31	1,0
36	**1-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	36	0,0103	0,136	0,0025	7,57	1,0
37	**1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	37	1,55	1,8	0,131	7,05	6,9

38	**1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	38	1,05	2,6	0,0894	6,62	6,74
39	**N-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-1-(3-(pyrimidin-2-yl)phenyl)piperidin-4-cacboxamit**	39	1,8	7,24	0,126	10	3,16
40	**N-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-1-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)piperidin-4-cacboxamit**	40	0,291	5,5	0,0152	0,0713	1,0
41	**1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	41	0,00114	0,0097	0,000124	6,44	0,020
42	**1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn**	42	0,0941	0,918	0,00982	7,66	4,64

	A)						
43	**1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn B)**	43	0,00125	0,00654	0,0000655	7,14	8,92
44	**1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	44	0,00124	0,0499	0,000205	9,27	0,316
45	**1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	45	0,00267	0,125	0,000457	10	1,0
46	**1-(6-(4-Florophenyl)pyrazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	46	0,00279	0,0766	0,000425	7,31	0,316
47	**1-(6-(4-Florophenyl)pyrazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-**	47	0,258	2,19	0,050	7,83	3,16

	azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn A)						
48	**1-(6-(4-Florophenyl)pyrazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn B)**	48	0,00161	0,0477	0,000096	7,76	0,00517
49	**1-(6-(4-Florophenyl)pyrazin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	49	0,0041	0,145	0,000822	8,16	1,0
50	**1-(4-(4-Florophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	50	0,0325	0,162	0,000708	10	3,16
51	**1-(2-(4-Florophenyl)pyrimidin -4-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan**	51	0,0466	0,335	0,00388	8,26	3,16

	-4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
52	**4-([1,1'-Biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-1-cacboxamit**	52	0,503	1,06	0,337	7,36	8,64
53	**4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-1-cacboxamit**	53	2,21	1,24	0,175	6,74	6,29
54	**1-(5-Floro-4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	54	0,000734	0,106	0,0000902	5,13	8,04
55	**1-(5-Floro-4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	55	0,000736	0,0475	0,0000479	3,74	0,10
56	**1-(5-Floro-4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-**	56	0,00463	0,0209	0,000173	6,76	7,42

	azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
57	**1-(5-Floro-4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	57	0,00241	0,0693	0,000169	10	1,0
58	**1-(5-Floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	58	0,00339	0,0405	0,00017	10	1,0
59	**1-(5-Floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	59	0,00918	0,152	0,000339	10	0,464
60	**1-(5-Floro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan**	60	0,00168	0,0155	0,0001	3,5	0,464

	-4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
61	**1-(5-Floro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-N-(3-etylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	61	0,00141	0,0524	0,00013	8,54	0,464
62	**1-(5-Floro-4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	62	0,000931	0,0105	0,000109	2,39	0,10
63	**1-(5-Floro-4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	63	0,000586	0,0408	0,0000988	3,52	0,10
64	**1-(4-(3,4-Diflorophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	64	0,0017	0,0329	0,000062	3,42	5,53
65	**1-(4-(3,5-**	65	0,00131	0,0561	0,0000934	4,14	0,215

	Diflorophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
66	**1-(4-(4-(2-Metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	66	0,00317	0,0693	0,000329	8,2	0,215
67	**1-(4-(4-(3-Metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	67	0,00188	0,00724	0,000114	4,95	1,0
68	**1-(4'-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	68	0,0213	0,132	0,00353	7,12	3,16
69	**1-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-**	69	0,0362	0,303	0,00464	4,64	1,0

	N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
70	**1-(4-(4-(Metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	70	0,00396	0,0156	0,0000905	1,0	1,0
71	**1-(4-(4-(2-Floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	71	0,00248	0,00429	0,000126	2,15	0,010
72	**1-(4-(4-(3-Metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	72	0,00116	0,0795	0,00026	8,63	0,464
73	**1-(4-(4-(Metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-**	73	0,00346	0,0474	0,00025	4,64	0,631

	yl)piperidin-4-cacboxamit						
74	**1-(4-(4-((2-Metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	74	0,0128	0,0325	0,00071	10	0,215
75	**4-Floro-1-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	75	0,00283	0,0489	0,000383	5,27	0,316
76	**4-Floro-1-(4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	76	0,00134	0,0587	0,000141	3,87	1,0
77	**4-Floro-1-(5-floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan**	77	0,00167	0,0863	0,000316	3,76	0,316

	-4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
78	**4-Floro-1-(5-floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn A)**	78	0,0647	3,12	0,00487	3,54	1,0
79	**4-Floro-1-(5-floro-4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn B)**	79	0,0018	0,109	0,000191	4,28	0,215
80	**4-Floro-1-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	80	0,0040	0,0685	0,000525	10	0,215
81	**(S)-4-Floro-1-(4-(4-**	81	0,0023	0,0481	0,000222	10	0,316

	(metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit						
82	**4-Floro-1-(4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	82	0,00126	0,0421	0,000128	2,79	1,0
83	**4-Floro-1-(4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	83	0,0134	0,119	0,00113	10	1,0
84	**(S)-4-Floro-1-(4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	84	0,00535	0,0903	0,000621	10	1,0
85	**4-Floro-1-(4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-**	85	0,0105	0,0799	0,000389	10	0,316

	yl)piperidin-4-cacboxamit						
86	**(S)-4-Floro-1-(4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	86	0,00346	0,048	0,000241	10	1,0
87	**4-Floro-1-(4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	87	0,00191	0,0643	0,000177	8,91	0,215
88	**(S)-4-Floro-1-(4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	88	0,00168	0,0568	0,000252	10	1,0
89	**4-Floro-1-(4-(4-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	89	0,00823	0,109	0,00117	9,47	0,316
90	**4-Floro-1-(4-(4-(2-**	90	0,00226	0,0134	0,0000953	3,06	0,215

	floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
91	**4-Floro-1-(5-floro-4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	91	0,00204	0,0714	0,000117	2,66	0,10
92	**4-Floro-1-(4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	92	0,00146	0,029	0,000106	6,83	0,10
93	**4-Floro-1-(4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	93	0,00396	0,0439	0,000261	3,96	0,316
94	**4-Floro-1-(4-(4-**	94	0,000736	0,0144	0,0000964	2,1	0,0464

	florophenyl)pyrimidin -2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
95	**4-Floro-1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin -2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	95	0,000585	0,020	0,0000836	4,69	0,0316
96	**1-(4-(4-(Metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-4-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	96	0,0070	0,145	0,000804	3,39	1,0
97	**1-(4-(4-((2-Metoxyetoxy)metyl)ph enyl)pyrimidin-2-yl)-4-metyl- N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	97	0,0134	0,285	0,00136	10	1,0
98	**1-(4-(4-((2-Metoxyetoxy)metyl)ph enyl)pyrimidin-2-yl)-4-**	98	0,0769	1,91	0,00813	8,19	1,0

	metyl-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit						
99	**1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-4-hydroxy-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	99	0,00223	0,012	0,0000552	3,78	0,0464
100	**1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metoxy-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	100	0,00368	0,0265	0,000109	1,9	1,0
101	**4-Metoxy-1-(4-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	101	0,00338	0,0785	0,000436	2,03	1,0
102	**1-(5-Floro-4-(4-(2-floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metoxy-**	102	0,00103	0,0929	0,000258	2,85	0,10

	N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
103	**1-(4-(4-(2-Floroetoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-4-metoxy-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	103	0,00365	0,0738	0,00029	3,11	0,316
104	**1-(4-(4-Florophenyl)-5-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	104	0,0251	0,0513	0,0030	10	1,0
105	**1-(4-(4-Florophenyl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	105	0,0105	0,272	0,0020	3,66	1,0
106	**1-(4-(4-Florophenyl)pyridin-2-yl)-N-(4-metyl-1-**	106	0,000858	0,0153	0,000095	6,97	9,02

	azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
107	**1-(5-(4-Florophenyl)pyridin-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	107	0,00476	0,299	0,000935	10	0,0785
108	**1-(2-(4-Florophenyl)pyridin-4-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	108	0,0808	1,08	0,0541	5,65	3,16
109	**1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin -2-yl)-N-metyl-N-(quinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	109	0,0401	2,23	0,00899	9,53	3,16
110	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 1-(4-(4-florophenyl)pyrimidin -2-yl)piperidin-4-cacboxylat**	110	0,00122	0,528	0,00239	3,81	1,0
111	**1-(5-Floro-4-(4-(3-**	111	0,0020	0,119	0,00019	3,65	1,0

	metoxypropoxy)phenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)azetidin-3-cacboxamit						
112	**1-(5-Floro-4-(4-florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)azetidin-3-cacboxamit**	112	0,00737	0,122	0,000238	7,24	0,316
113	**1-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)azetidin-3-cacboxamit**	113	0,00831	0,546	0,000884	10	0,316
114	**1-(4'-Floro-[1,1'-biplienyl]-3-yl)-N-(4-metliyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)azetidin-3-cacboxamit**	114	0,051	0,272	0,0111	3,46	1,0
115	**1-(4-(4-Florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan**	115	0,00245	0,00894	0,00014	9,3	0,0464

	-4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
116	**4-Floro-1-(4-(4-florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	116	0,00143	0,0159	0,000155	5,72	0,10
117	**4-Floro-1-(4-(4-florophenoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	117	0,168	0,0884	0,00905	10	1,0
118	**4-Floro-1-(5-floro-4-(4-(2-metoxyetoxy)phenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	118	0,00254	0,0634	0,00116	4,64	1,0
119	**1-(4-(4-Xyanophenoxy)pyrimidin-2-yl)-4-floro-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	119	0,00671	0,0544	0,000476	10	0,316

120	**1-(4-(4-Xyanophenoxy)pyrimidin-2-yl)-4-floro-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	120	0,00412	0,0188	0,000331	10	0,316
121	**1-(4-(4-Florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	121	0,00133	0,0263	0,000093	7,65	0,10
122	**1-(5-Xyano-4-(4-florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-4-floro-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	122	0,00441	0,112	0,000639	10	0,316
123	**4-Floro-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-1-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-cacboxamit**	123	0,0423	0,226	0,00226	10	1,0
124	**4-Floro-1-(4-((4-**	124	0,000553	0,0178	0,0000849	3,42	0,10

	florobenzyl)oxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
125	**4-Floro-1-(4-((4-florobenzyl)oxy)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	125	0,000643	0,0177	0,0000509	4,29	0,158
126	**4-Floro-1-(6-(4-florophenoxy)pyrazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	126	0,00157	0,036	0,000726	6,26	1,0
127	**4-Floro-1-(5-(4-florophenoxy)pyridin-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	127	0,00227	0,106	0,000569	6,98	0,316
128	**4-Floro-1-(4-((4-florobenzyl)oxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-**	128	0,0198	0,654	0,0034	10	1,0

	azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit						
129	**4-Floro-1-(5-(4-florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	129	0,00427	0,0978	0,00038	8,26	0,316
130	**1-(5-(4-Florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	130	0,000889	0,0169	0,000156	5,67	0,316
131	**4-Floro-1-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenoxy) pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	131	0,00681	0,0527	0,000858	10	1,0
132	**4-Floro-1-(5-((4-florobenzyl)oxy)pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	132	0,0107	0,115	0,00265	4,59	1,0

133	**4-Floro-1-(5-(4-florophenoxy)pyrazin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	133	0,0459	0,467	0,00483	10	1,0
134	**4-Floro-1-(6-(4-florophenoxy)pyridazin-3-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperidin-4-cacboxamit**	134	0,0145	0,343	0,00283	10	1,0
135	**4-Floro-1-(4-((4-florophenoxy)metyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	135	0,00138	0,0317	0,000132	8,25	0,0464
136	**4-Floro-1-(5-(4-florobenzyl)pyrimidin-2-yl)-N-(3-metylquinuclidin-3-yl)piperidin-4-cacboxamit**	136	0,0079	0,0249	0,000716	10	1,0
137	**(3R)-3-Metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-**	137	0,0032	0,0501	0,000198	5,72	1,0

	phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn B)						
138	**(3R)-3-Metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn A)**	138	0,902	>10	0,0636	9,31	3,16
139	**(3S)-3-Metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn B)**	139	0,0173	0,067	0,00137	5,25	3,16
140	**(3S)-3-Metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-**	140	0,0469	9,08	0,574	6,49	3,16

	yl)piperazin-1-cacboxamit (đồng phân đối quang đơn A)						
141	**3-Metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit**	141	0,00596	0,209	0,000888	4,67	0,316
142	**3-Etyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit**	142	0,00769	0,10	0,000861	5,34	9,21
143	**3-Etyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit**	143	0,00179	0,0523	0,000304	3,11	3,16
144	**3-(Metoxymetyl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-**	144	0,0673	0,529	0,00633	10	1,0

	cacboxamit						
145	**4-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	145	0,00801	0,0763	0,000507	6,98	0,316
146	**4-(4-(4-Florophenyl)pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	146	0,0166	0,11	0,000559	6,37	1,0
147	**cis-3,5-Dimetyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit**	147	0,00545	0,096	0,0010	3,51	1,0
148	**4-(5-Floro-4-(4-(metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-3-isopropyl-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan**	148	0,0174	0,39	0,00859	3,46	1,0

	-4-yl)piperazin-1-cacboxamit						
149	**4-(4-(4-(Metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(triflorometyl)piperazin-1-cacboxamit**	149	0,0109	0,279	0,0015	4,31	1,0
150	**3-(Diflorometyl)-4-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	150	0,023	0,195	0,00106	5,44	1,0
151	**3-Isopropyl-4-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	151	0,324	1,82	0,0956	9,84	1,0
152	**(3R)-4-(5-(4-Florophenoxy)pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-(4-**	152	0,00288	0,0763	0,000439	6,77	0,316

	metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit						
153	**3-Etynyl-4-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)-N-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)piperazin-1-cacboxamit**	153	0,0534	2,64	0,0117	10	1,0
154	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 3-metyl-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat**	154	0,057	1,93	0,0165	2,84	1,0
155	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	155	0,00348	0,0386	0,000657	1,0	0,215
156	**(S)-Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	156	0,00414	0,0437	0,00131	4,74	0,763
157	**(R)-1-(2-(4'-(2-**	157	0,228	0,538	0,042	3,16	3,16

	Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure						
158	**(S)-1-(2-(4,-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	158	0,00285	0,00762	0,000529	0,631	0,631
159	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure**	159	0,0056	0,00446	0,000636	1,0	1,0
160	**1-(2-(4,-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure**	160	0,00391	0,0019	0,000544	1,0	1,0
161	**N-(2-(4'-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	161	0,25	0,311	0,0327	3,16	3,16

162	**1-(1-(4,-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(quinuclidin-3-yl)ure**	162	0,0281	0,0727	0,00221	3,54	1,0
163	**1-(1-(4'-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	163	0,00849	0,00657	0,000539	1,0	0,173
164	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure**	164	0,00616	0,00251	0,000205	1,0	0,173
165	**1-(1-(4,-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure**	165	0,00415	0,000561	0,00024	0,316	0,0316
166	**Quinuclidin-3-yl (1-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat**	166	0,00569	0,0219	0,00181	0,316	0,215

167	**Quinuclidin-3-yl (2-(3'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	167	0,0104	0,109	0,00531	10	1,0
168	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(3'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	168	0,00556	0,0793	0,00334	10	1,0
169	**N-(2-(3'-(2-Metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	169	0,257	0,283	0,018	10	1,0
170	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat**	170	0,0267	0,0295	0,00494	10	10
171	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat**	171	0,0325	0,0119	0,00145	0,0746	3,98

172	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	172	0,00241	0,0666	0,00156	8,29	10
173	**1-(2-(4'-(3-Metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	173	0,00198	0,0203	0,000766	10	10
174	**N-(2-(4'-(3-Metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	174	0,134	0,386	0,0255	10	1,0
175	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat**	175	0,0025	0,0713	0,00187	10	9,0
176	**1-(1-(4'-(3-Metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	176	0,0041	0,022	0,00147	10	10

177	**1-(1-(4'-(3-Metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure**	177	0,00159	0,00175	0,000497	10	10
178	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (1-(4'-(3-metoxypropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat**	178	0,00354	0,0679	0,00261	10	7,1
179	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	179	0,00673	0,0952	0,00499	8,73	3,16
180	**1-(2-(4'-(2-(1H-Pyrazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	180	0,0053	0,0463	0,00181	3,16	3,16
181	**1-(2-(4,-(2-(1H-Pyrazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-**	181	0,00233	0,00515	0,000587	1,0	1,0

	yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure						
182	**Quinuclidin-3-yl (2-(4,-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	182	0,0431	0,388	0,0131	3,16	1,0
183	**1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	183	0,0316	0,969	0,0102	5,62	2,51
184	**1-(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure**	184	0,0211	0,188	0,00346	3,16	1,0
185	**1-(2-(4,-(2-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan**	185	0,0129	0,0999	0,00387	3,16	1,0

	-4-yl)ure						
186	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat**	186	0,045	0,157	0,0107	10	1,0
187	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	187	0,0202	0,106	0,00774	10	1,0
188	**N-(2-(4,-(3-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)propoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	188	0,597	0,365	0,0774	10	1,0
189	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(3-xyanopropoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	189	0,00957	0,0865	0,00322	10	8,47
190	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(xyanometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-**	190	0,00259	0,0477	0,000775	10	1,0

	yl)cacbamat						
191	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	191	0,0072	0,0718	0,00324	5,25	1,0
192	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	192	0,00569	0,0816	0,00186	5,84	1,0
193	**N-(2-(4'-((3-Metyloxetan-3-yl)metoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	193	0,297	0,318	0,0447	10	10
194	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-(oxetan-3-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	194	0,0105	0,115	0,00406	9,93	1,0
195	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-(2-**	195	0,00567	0,0948	0,00101	8,03	0,10

	(oxetan-3-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat						
196	**N-(2-(4'-(2-(Oxetan-3-yl)etoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	196	0,538	0,274	0,0283	10	1,0
197	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	197	0,0322	0,309	0,00967	10	10
198	**1-(2-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	198	0,0252	0,118	0,00324	10	10
199	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure**	199	0,0147	0,0317	0,0018	1,0	1,0
200	**1-**	200	0,024	0,22	0,00616	10	1,0

	Azabixyclo[3.2.2]nona n-4-yl (2-(4,-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat						
201	**1-(2-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure**	201	0,0139	0,023	0,00076	10	0,316
202	**N-(2-(4'-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	202	2,35	0,933	0,154	10	10
203	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat**	203	0,0296	0,0963	0,00653	10	1,78
204	**1-Azabixyclo[3.2.2]nona n-4-yl (1-(4,-((2-**	204	0,0433	0,0993	0,00826	10	1,47

	metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat						
205	**1-(1-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	205	0,0515	0,156	0,00531	10	1,78
206	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure**	206	0,0278	0,0596	0,00266	10	1,78
207	**1-(1-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure**	207	0,0123	0,0313	0,00139	10	1,78
208	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4,-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure (đồng phân đối quang**	208	2,71	0,988	0,0739	10	10

	đơn A)						
209	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4'-((2-metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure (đồng phân đối quang đơn B)**	209	0,0174	0,0392	0,00105	10	1,78
210	**-1-(1-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	210	0,0502	0,087	0,00334	10	10
211	**(R)-1-(1-(4,-((2-Metoxyetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	211	0,938	0,683	0,072	10	3,16
212	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (1-(4'-(3-metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat**	212	0,00385	0,0479	0,00253	6,36	10
213	**1-(1-(4'-(3-**	213	0,00112	0,0059	0,00035	9,22	10

	Metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure						
214	**1-(1-(4'-(3-Metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	214	0,00329	0,0329	0,00126	10	10
215	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4,-(3-metoxypropyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure**	215	0,00248	0,0162	0,000542	7,55	10
216	**Quinuclidin-3-yl (1-(4,-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat**	216	0,00933	0,201	0,0111	7,94	10
217	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4'-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure**	217	0,0133	0,168	0,00402	10	10

218	**1-(3-Propylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4,-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure**	218	0,011	0,0809	0,00297	7,95	10
219	**Quinuclidin-3-yl (1-(4'-((pyrimidin-5-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat**	219	0,0466	0,118	0,0209	10	10
220	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(1-(4,-((pyrimidin-5-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)ure**	220	0,0516	0,114	0,00606	10	3,16
221	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (1-(4'-((pyrimidin-5-ylmetoxy)metyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)cacbamat**	221	0,0521	0,0992	0,0211	10	10
222	**1-(2-(4'-(3-Metoxypropyl)-[1,1'-**	222	0,0017	0,0307	0,000758	10	10

	biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure						
223	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(hydroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	223	0,454	0,881	0,0216	10	10
224	**1-(2-(4'-(2-Hydroxyetyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure**	224	0,0202	0,0643	0,0016	10	10
225	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(2-hydroxyetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure**	225	0,0294	0,0229	0,00192	10	10
226	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-hydroxyetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	226	0,148	0,656	0,0223	10	10
227	**Quinuclidin-3-yl (2-(4,-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-[1,1'-**	227	0,027	0,122	0,0104	10	10

	biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat						
228	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4,-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	228	0,0182	0,0808	0,00608	7,65	3,16
229	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	229	0,158	0,524	0,0532	10	10
230	**N-(2-(4'-(Morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	230	2,28	1,79	0,417	10	10
231	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	231	0,071	0,23	0,015	2,0	2,0
232	**1-(3-Metylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-**	232	0,0309	0,0642	0,00717	1,0	1,0

	2-yl)ure						
233	**1-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(2-(4'-morpholino-[1,1'-biplienyl]-4-yl)propan-2-yl)ure**	233	0,00568	0,00551	0,000726	1,0	1,0
234	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-morpholino-[1,1'-biplienyl]-4-yl)propan-2-yl)ure**	234	0,0146	0,0326	0,00181	1,0	1,0
235	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(metylsunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	235	0,111	0,118	0,0199	10	10
236	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(metylsunfonyl-[1,1'-bi)-[1,1'-biplienyl]-4-yl)propan-2-yl)ure**	236	0,0538	0,0744	0,00946	10	10
237	**1-(2-(4,-(Metylsunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure**	237	0,0354	0,0329	0,00671	10	10

238	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	238	0,0154	0,0501	0,00445	10	1,0
239	**1-(2-(4'-((Xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure**	239	0,00987	0,0285	0,00321	10	1,0
240	**1-(2-(4'-((Xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	240	0,0133	0,0865	0,00597	10	1,0
241	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-((xyclopropylmetyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	241	0,00423	0,0122	0,00144	10	3,16
242	**Quinuclidin-3-yl (2-**	242	0,0325	0,0825	0,0102	10	3,16

	(4'-((3-metoxypropyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat						
243	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-((3-metoxypropyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure**	243	0,0328	0,0573	0,00749	10	3,16
244	**1-(2-(4'-((3-Metoxypropyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure**	244	0,0371	0,0341	0,00699	10	3,16
245	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	245	0,00185	0,0663	0,000716	6,74	3,16
246	**1-(2-(4'-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	246	0,0017	0,0114	0,000624	10	1,0

247	**1-(2-(4'-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure**	247	0,00166	0,00428	0,000396	6,64	1,0
248	**1-(2-(4'-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure**	248	0,000804	0,00684	0,000315	7,73	1,0
249	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	249	0,0535	0,247	0,00582	10	2,15
250	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(((1-(metoxymetyl)xyclopropyl)metyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)ure**	250	0,0201	0,0845	0,00441	10	1,0
251	**1-(2-(4'-(((1-(Metoxymetyl)xyclopr**	251	0,021	0,0475	0,00501	10	1,0

	opyl)metyl)sunfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure						
252	**Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(metylcarbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	252	1,84	1,5	0,22	10	10
253	**N-Metyl-4'-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-cacboxamit**	253	0,751	2,0	0,201	2,0	2,0
254	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4'-(metylcarbamoyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	254	0,60	0,65	0,0638	10	10
255	**N-Metyl-4'-(2-(3-(4-metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)biphenyl-4-cacboxamit**	255	0,0469	3,42	0,0201	6,79	1,0

256	**N-(2-(4'-(Metylcarbamoyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	256	12,3	4,44	0,729	10	10
257	**Quinuclidin-3-yl 2-(4'-(dimetylcacbamoyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat**	257	0,365	0,786	0,0772	10	10
258	**N,N-Dimetyl-4,-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)biphenyl-4-cacboxamit**	258	0,281	2,34	0,049	10	10
259	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4'-(dimetylcacbamoyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat**	259	0,134	0,179	0,0205	10	10
260	**N-(2-(4'-(Dimetylcacbamoyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	260	8,55	1,64	0,302	10	10
261	**N,N-Dimetyl-4'-(2-(3-**	261	0,0608	0,354	0,0141	10	3,16

	(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)biphenyl-4-cacboxamit						
262	**Quinuclidin-3-yl 2-(4'-(piperidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat**	262	0,0196	0,112	0,0035	10	1,0
263	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4'-(piperidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat**	263	0,0145	0,075	0,00301	10	1,0
264	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(piperidin-1-cacbonyl)biplienyl-4-yl)propan-2-yl)ure**	264	0,0137	0,0674	0,00213	10	1,0
265	**Quinuclidin-3-yl 2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat**	265	0,48	0,454	0,0399	10	2,15
266	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4'-**	266	0,399	0,284	0,0227	10	1,0

	(morpholin-4-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat						
267	**1-(3-Metylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)ure**	267	0,363	2,77	0,119	0,565	10
268	**1-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(2-(4'-(morpholin-4-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)ure**	268	0,166	0,648	0,0315	10	1,0
269	**N-(2-(4'-(Morpholin-4-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	269	23	2,16	0,518	10	10
270	**Quinuclidin-3-yl 2-(4'-(4,4-difloropiperidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat**	270	0,025	0,067	0,00356	10	1,0
271	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4'-(4,4-**	271	0,00942	0,0607	0,00264	10	0,316

	difloropiperidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat						
272	**1-(2-(4'-(4,4-Difloropiperidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure**	272	0,0164	0,0249	0,00215	10	1,0
273	**Quinuclidin-3-yl 2-(4'-(3,3-difloroazetidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat**	273	0,108	0,074	0,0106	10	3,16
274	**1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4'-(3,3-difloroazetidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-ylcacbamat**	274	0,0304	0,0673	0,00478	10	1,0
275	**1-(2-(4'-(3,3-Difloroazetidin-1-cacbonyl)biphenyl-4-yl)propan-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure**	275	0,0756	0,0554	0,00292	10	1,0

276	**1-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)ure**	276	0,020	1,53	0,0296	10	3,16
277	**1-(3-Metylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)ure**	277	0,0917	2,03	0,0801	10	10
278	**1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	278	0,593	1,44	0,053	10	10
279	**Quinuclidin-3-yl 2-(3-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	279	4,33	3,92	0,217	10	3,16
280	**1-(3-Metylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)ure**	280	0,164	1,94	0,0491	10	1,0

281	**1-(4-Metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(2-(4-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)ure**	281	0,0316	0,44	0,00779	10	1,0
282	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	282	0,479	0,66	0,0404	10	3,16
283	**Quinuclidin-3-yl 2-(4-(4-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	283	0,606	1,03	0,114	10	10
284	**N,N-Dimetyl-4-(4-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit**	284	0,201	3,78	0,0607	10	10
285	**N,N-Dimetyl-4-(4-(2-(3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit**	285	0,0163	0,725	0,00648	10	1,0

286	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(4-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	286	0,437	0,793	0,0316	10	10
287	**Quinuclidin-3-yl 2-(4-(4-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	287	1,33	2,2	0,229	10	3,16
288	**1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(3-(3-(dimetylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	288	0,203	1,18	0,0502	10	10
289	**N,N-Dimetyl-3-(3-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit**	289	0,104	1,41	0,0917	9,26	10
290	**N,N-Dimetyl-4-(4-(2-(3-(4-metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit**	290	0,0191	2,58	0,0268	10	3,16
291	**Quinuclidin-3-yl 2-(4-**	291	1,91	2,31	0,0902	10	3,16

	(4-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat						
292	**1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(4-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	292	0,207	1,22	0,0412	10	10
293	**N-Metyl-4-(4-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit**	293	0,186	5,37	0,046	10	1,0
294	**N-Metyl-4-(4-(2-(3-(4-metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit**	294	0,0124	0,843	0,00706	10	1,0
295	**2-(3-(3-(Metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	295	1,02	1,75	0,147	10	10
296	**N-Metyl-3-(3-(2-(3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit**	296	0,20	5,47	0,155	10	10
297	**N-Metyl-3-(3-(2-(3-(4-**	297	0,0102	1,37	0,0132	10	1,0

	metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ureido)propan-2-yl)phenoxy)benzamit						
298	**1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(3-(3-(metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	298	0,138	1,1	0,0308	10	3,16
299	**1-Aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(4-(piperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	299	0,0154	0,192	0,00367	10	1,0
300	**1-(4-Metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-(2-(4-(4-(piperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)ure**	300	0,00685	0,0876	0,00154	10	0,316
301	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(4-(4,4-difloropiperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-**	301	0,0172	0,0494	0,00339	10	1,0

	ylcacbamat						
302	**1-(2-(4-(4-(4,4-Difloropiperidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure**	302	0,00422	0,0317	0,00147	10	1,0
303	**1-(2-(4-(4-(3,3-Difloroazetidin-1-cacbonyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)-3-(4-metyl-1-aza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)ure**	303	0,00763	0,0389	0,00124	10	0,316
304	**Quinuclidin-3-yl 2-(4-(4-phenylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	304	1,73	0,355	0,0959	10	10
305	**N-(2-(4-(4-(Metylcacbamoyl)phenoxy)phenyl)propan-2-yl)-1,4-diaza-bixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	305	0,399	0,299	0,0195	10	1,0
306	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-(4-(4-phenylpiperazin-1-**	306	0,0951	0,257	0,032	10	3,16

	cacbonyl)phenyl)propan-2-yl)ure						
307	**Quinuclidin-3-yl 2-(4-(6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	307	0,735	4,34	0,0972	10	10
309	**Quinuclidin-3-yl 2-(3-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	309	0,106	0,188	0,014	10	3,16
308	**Quinuclidin-3-yl 2-(4-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	308	0,254	0,314	0,0358	7,77	1,0
312	**Quinuclidin-3-yl (2-(3-(6-(3-metoxypropoxy)pyridazin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat**	312	1,66	1,34	0,103	10	1,0
313	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(3-(6-(3-metoxypropoxy)pyridazin-3-yl)-3-**	313	0,0889	0,47	0,0107	10	10

	yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat						
314	**N-(2-(3-(6-(3-Metoxypropoxy)pyridazin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	314	2,63	4,91	0,118	10	10
315	**Quinuclidin-3-yl (2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat**	315	0,197	0,435	0,0259	10	1,0
316	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat**	316	0,028	0,152	0,00439	10	10
317	**N-(2-(3-(5-(3-Metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	317	0,295	0,656	0,0291	10	1,0
318	**Quinuclidin-3-yl (2-(3-(6-etoxypyridazin-3-**	318	1,46	0,635	0,0699	#NUM!	1,0

	yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat						
319	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(3-(6-etoxypyridazin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat**	319	0,075	0,121	0,00804	10	10
310	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(4-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	310	0,123	0,145	0,0121	10	3,16
320	**Quinuclidin-3-yl (2-(4-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2- yl)cacbamat**	320	0,131	0,201	0,0112	10	1,0
321	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(4-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat**	321	0,0461	0,108	0,00639	10	1,0
322	**N-(2-(4-(5-(3-metoxypropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-**	322	1,07	1,44	0,0999	10	1,0

	2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit						
311	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(3-(5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl)phenyl)propan-2-ylcacbamat**	311	0,076	0,103	0,0085	10	3,16
323	**Quinuclidin-3-yl (2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrimidin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat**	323	1,16	0,508	0,0488	10	1,0
324	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(3-(5-(3-metoxypropoxy)pyrimidin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)cacbamat**	324	0,0969	0,157	0,00849	10	1,0
325	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(4-(4-(2-metoxyetyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)ure**	325	0,092	0,399	0,00794	10	10
326	**1-(4-(4-(2-Metoxyetyl)phenyl)-2-**	326	0,0266	0,123	0,00429	3,16	3,16

	metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure						
327	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(4-(4-(metoxymetyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)ure**	327	0,0962	0,343	0,0147	10	10
328	**1-(4-(4-(Metoxymetyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure**	328	0,0251	0,115	0,00332	3,16	3,16
329	**Quinuclidin-3-yl (4-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)cacbamat**	329	3,14	2,7	0,284	10	10
330	**1-(4-(4-(2-Metoxyetoxy)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure**	330	0,104	0,203	0,00641	10	3,16
331	**Quinuclidin-3-yl (4-(4-(3-metoxypropoxy)pheny**	331	1,33	1,76	0,118	10	10

	l)-2-metylbut-3-yn-2-yl)cacbamat						
332	**1-(3-Etylquinuclidin-3-yl)-3-(2-metyl-4-(4-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)ure**	332	0,0494	0,945	0,0155	10	10
333	**1-(2-Metyl-4-(4-((pyridin-3-ylmetoxy)metyl)phenyl)but-3-yn-2-yl)-3-(3-propylquinuclidin-3-yl)ure**	333	0,0161	0,413	0,00618	10	3,16
334	**Quinuclidin-3-yl (4-(4-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)cacbamat**	334	0,0802	0,317	0,0118	3,28	10
335	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (4-(4-((3,3-dimetylbutyl)sunfonyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)cacbamat**	335	0,0146	0,193	0,00432	2,15	1,0
336	**1-(4-(4-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(4-metyl-1-**	336	0,0012	0,0388	0,000902	10	10

	azabixyclo[3.2.2]nonan -4-yl)ure						
337	**1-(4-(4-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	337	0,0145	0,0941	0,00254	2,15	1,0
338	**1-(4-(4-((3,3-Dimetylbutyl)sunfonyl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-etylquinuclidin-3-yl)ure**	338	0,00445	0,0721	0,000984	2,15	1,0
339	**1-(4-(4-(1-Metoxy-2-metylpropan-2-yl)phenyl)-2-metylbut-3-yn-2-yl)-3-(3-metylquinuclidin-3-yl)ure**	339	0,136	0,72	0,0257	10	10
340	**Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-(3-metoxypropoxy)phenyl)thiazol-4-yl)-propan-2-yl)cacbamat**	340	0,17	0,197	0,0426	10	10
341	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(2-(4-(3-**	341	0,0193	0,0904	0,00719	10	10

	metoxypropoxy)phenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat						
342	**N-(2-(2-(4-(3-Metoxypropoxy)phenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	342	0,666	0,393	0,0851	10	10
343	**Quinuclidin-3-yl (2-(2-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	343	0,36	0,106	0,0198	10	1,0
344	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl (2-(2-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)cacbamat**	344	0,0658	0,0564	0,00876	10	1,0
345	**N-(2-(2-(4-(2-Metoxyetoxy)phenyl)thiazol-4-yl)propan-2-yl)-1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-cacboxamit**	345	2,54	0,369	0,091	10	3,16
346	**Quinuclidin-3-yl 2-(5-(4-(2-**	346	0,0507	0,266	0,0111	10	3,16

	metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)propan-2-ylcacbamat						
347	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)propan-2-ylcacbamat**	347	0,0368	0,15	0,00582	10	1,41
348	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)propan-2-ylcacbamat**	348	0,0278	0,0872	0,00352	10	1,0
349	**1-Azabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl 2-(5-(4-(2-metoxyetoxy)phenyl)pyridin-2-yl)propan-2-ylcacbamat**	349	0,25	0,233	0,0144	10	1,0

Ví dụ 351

Sự ức chế glucosylxeramit synthaza ở mẫu của bệnh thận đa u nang.

Những con chuột đồng hợp tử cho đột biến Nek8jck phát triển bệnh thận đa u nang ("những con chuột jck "). Mô học cho thấy các quả thận của một số chó con 3 ngày tuổi từ các bố mẹ dị hợp có các u nang nhỏ được phân lập được làm đầy bởi các tế bào biểu mô hình khối, và những con chó con 15 ngày tuổi có các u nang được làm đầy bởi các tế bào biểu mô dẹt. Bệnh tiến triển dần dần nhưng không rõ bằng cách sờ nắn thận cho đến khi ít nhất là 4

đến 5 tuần tuổi. Các đồng hợp tử nói chung vẫn hoạt động cho đến ngay trước khi chết và thường chết trong khoảng thời gian giữa 20 và 25 tuần tuổi. Các con chuột cái đồng hợp tử là có khả năng sinh sản nhưng không thường xuyên chăm sóc cho những đứa con của chúng; các con chuột đực đồng hợp tử là có khả năng sinh sản nhưng khả năng sinh sản được báo cáo là giảm đi sau 15 tuần tuổi. Không có sự bất thường về mô học được tìm thấy trong gan, lá lách, hoặc tuyến tụy. (Atala et al., 1993). Để đánh giá tác dụng của chất ức chế GCS lên bệnh thận đa u nang, Hợp chất 156, (S)-quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat được dùng trong thức ăn của những con chuột jck ở các liều lượng 15, 30 và 50 mg/kg. Hợp chất thứ hai, quinuclidin-3-yl (2-(4'-floro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propan-2-yl)cacbamat (sau đây gọi là "GZ 161") được dùng trong thức ăn của những con chuột jck ở liều lượng 60 mg/kg.

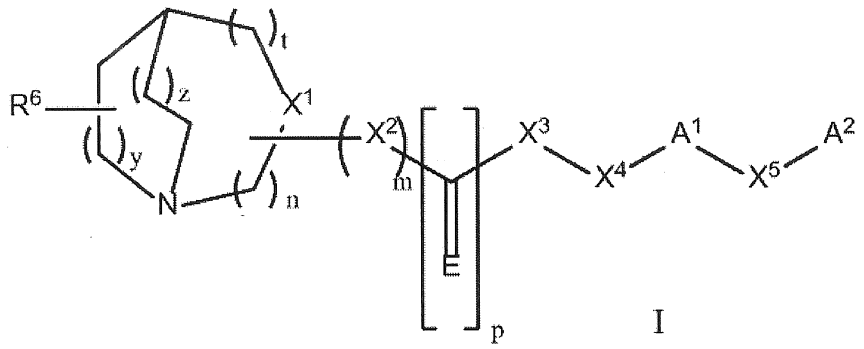
Việc sử dụng hợp chất này được bắt đầu trong khoảng thời gian giữa 3 và 4 tuần tuổi, và tiếp tục cho đến khi những con chuột bị hy sinh lúc 9 tuần tuổi. Tác dụng của các hợp chất này trên kiểu hình của bệnh được đánh giá bằng cách đo trọng lượng cơ thể, nitơ urê máu ("BUN"), và GL1 trong huyết thanh. Các tác dụng bổ sung lên thận/trọng lượng cơ thể (K/BW), thể tích u nang, BUN, GL1 ở thận, và GL1 trong huyết thanh cũng được đo ở cuối thời điểm sống của nghiên cứu.

Như được thể hiện trên Hình 3, Hợp chất 156 gây ra sự ức chế GL1 phụ thuộc vào liều lượng mà có liên quan đến việc làm giảm sự tăng trưởng của u nang và bảo tồn chức năng thận. Các sự giảm phụ thuộc vào liều lượng này được cung cấp bằng đồ thị cũng như bằng con số trong đó các tỷ lệ phần trăm được thể hiện là tỷ lệ phần trăm các sự giảm ở các mức mức GL1 so với các nhóm tá dược đối chứng. Hình 3 thể hiện các số đo trọng lượng cơ thể giữa nhóm tá dược đối chứng, các nhóm ba liều lượng của Hợp chất 156 được thử nghiệm, và nhóm GZ 161, trong đó các liều lượng 30 mg/kg và 50 mg/kg của Hợp chất 156 là khác nhau về mặt thống kê với nhóm tá dược đối chứng.

Hình 3 cũng thể hiện thận với các số đo trọng lượng cơ thể giữa nhóm tá dược đối chứng, các nhóm ba liều lượng của Hợp chất 156 được thử nghiệm và nhóm GZ 161, trong đó tất cả các nhóm Hợp chất 156 và các nhóm GZ 161 là khác nhau về mặt thống kê với nhóm tá dược đối chứng. Hình 3 cũng cho thấy các số đo thể tích u nang và BUN giữa nhóm tá dược đối chứng, ba liều lượng của Hợp chất 156 được thử nghiệm, và nhóm GZ 161, trong đó tất cả các nhóm GZ 406 và các nhóm Hợp chất 156 là khác nhau về mặt thống kê với nhóm tá dược đối chứng.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất được biểu diễn bằng công thức cấu tạo sau,



I

hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó:

n là 1;

m là 1;

p là 1;

t là 0;

y là 1;

z là 1;

E là O;

X^1 là CR^1 và X^1 là liên kết trực tiếp với X^2;

X^2 là O hoặc -NH;

X^3 là -NH;

X^4 là liên kết trực tiếp hoặc CR^4R^5;

X^5 là liên kết trực tiếp hoặc O;

R^1 là H hoặc $(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

R^4 và R^5 được lựa chọn độc lập từ H, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, hoặc được lấy cùng với cacbon theo đó chúng được gắn vào để tạo thành vòng spiro $(C_3\text{-}C_{10})$xycloalkyl;

R^6 là H;

A^1 là (C_6-C_{12})aryl, hoặc (C_2-C_9)heteroaryl được chọn từ isothiazolyl, furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, benzopyrazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, và benzisoxazolyl; và

A^2 được chọn từ (C_6-C_{12})aryl hoặc (C_2-C_9)heteroaryl, trong đó A^2 được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được lựa chọn từ nhóm gồm:

halo;

R^8R^9N-CO-, trong đó mỗi R^8 và R^9 được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl, hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành (C_2-C_9)heteroxycloalkyl;

(C_1-C_6)alkyl được thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, và (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy; và

(C_1-C_6)alkyloxy được thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm halo, xyano, và (C_1-C_6)alkoxy;

với điều kiện là khi X^4 là CR^4R^5; khi ấy A^2 phải được thế với một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm:

R^8R^9N-CO- trong đó mỗi R^8 và R^9 được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và (C_1-C_6)alkyl, hoặc R^8 và R^9 có thể được lấy cùng với nitơ theo đó chúng được gắn vào để tạo thành (C_2-C_9)heteroxycloalkyl;

(C_1-C_6)alkyl được thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy và (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkoxy; và

(C_1-C_6)alkyloxy được thế bởi một đến bốn nhóm thế được chọn từ nhóm gồm xyano, và (C_1-C_6)alkoxy; và

với điều kiện là hợp chất này không là quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy) [1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)cacbamat.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X^4 là liên kết trực tiếp.

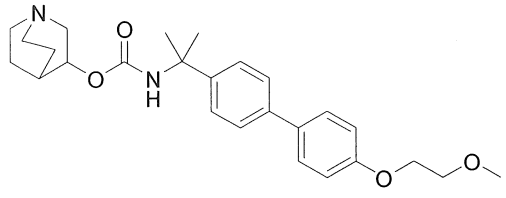
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó m là 1, E là O, X^2 là O, và X^3 là NH.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A^2 là (C_6-C_{12})aryl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là hydro hoặc metyl.

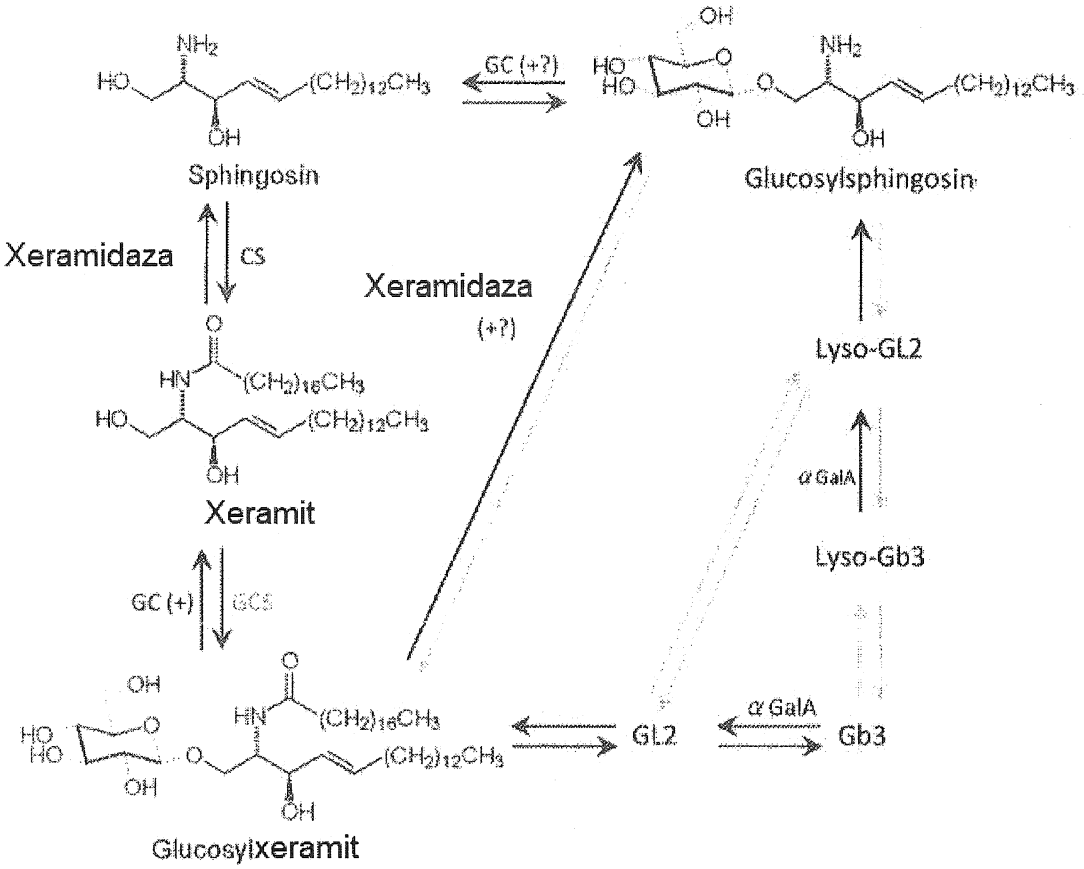
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A^1 là (C_2-C_9)heteroaryl được chọn từ isothiazolyl, furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, benzopyrazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, và benzisoxazolyl.

7. Hợp chất có công thức

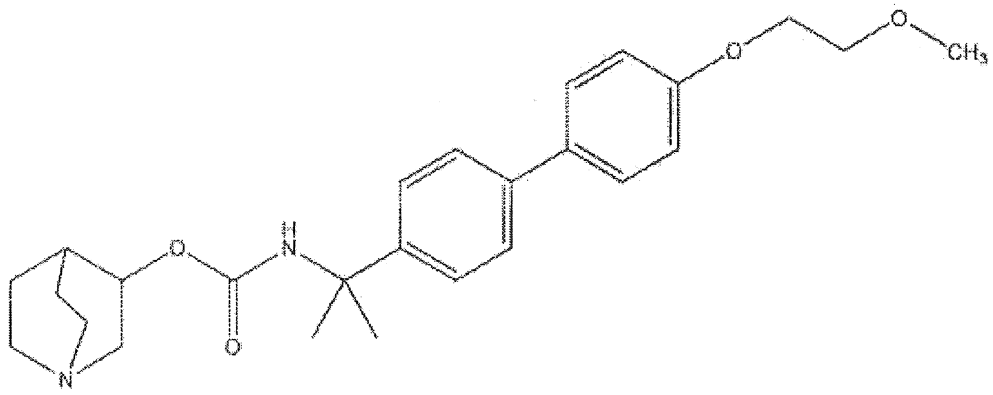


hoặc một muối dược dụng của hợp chất này.

8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, và ít nhất một chất mang dược dụng.

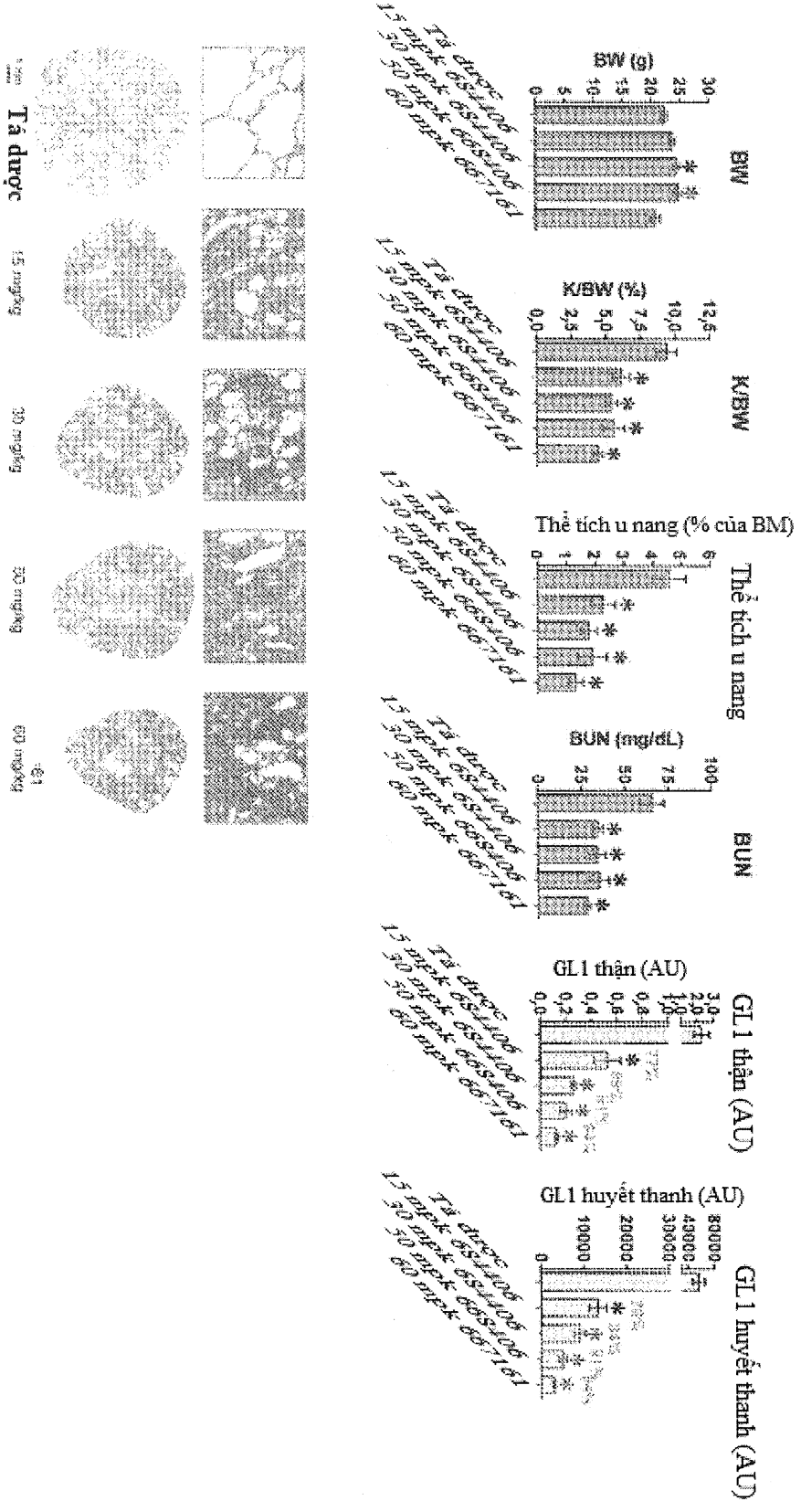

Sphingosin
GC (+?)
Glucosylsphingosin
Xeramidaza
CS
Xeramidaza
(+?)
Lyso-GL2
Xeramit
αGalA
Lyso-Gb3
GC (+)
GCS
GL2
αGalA
Gb3
Glucosylxeramit

Hình 1



(*S*)-Quinuclidin-3-yl (2-(4'-(2-metoxyetoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propan-2-yl)carbamat

Hình 2


Tá dược
1,5 mg/kg
30 mg/kg
60 mg/kg
BW
BW (g)
K/BW
K/BW (%)
Thể tích u nang
Thể tích u nang (% của BM)
BUN
BUN (mg/dL)
GL1 thận (AU)
GL1 huyết thanh (AU)
Tá dược
1,5 mg/kg
30 mg/kg
60 mg/kg

Hình 3