(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) **1-0049898**

(13) **B**

(51)[2021.01] **C07D 211/16**; C07D 487/08; A61K 31/495; A61K 31/496; A61K 31/4995; A61K 31/506; A61K 31/55; A61K 31/551; A61P 1/04; A61P 1/08; A61P 1/16; A61P 11/00; A61P 13/02; A61P 15/00; A61P 15/08; A61P 15/10; A61P 19/02; A61P 19/06; A61P 19/08; A61P 21/00; A61P 25/00; A61P 25/04; A61P 25/06; A61P 25/14; A61P 25/16; A61P 25/18; A61P 25/20; A61P 25/22; A61P 25/24; A61P 25/28; A61P 25/30; A61P 27/02; A61P 27/16; A61P 29/00; A61P 3/00; A61P 3/04; A61P 3/06; A61P 3/08; A61P 3/10; A61P 35/00; A61P 35/02; A61P 5/00; A61P 5/02; A61P 5/14; A61P 9/00; A61P 9/06; A61P 9/10; A61P 9/12; C07D 401/04; C07D 401/12; C07D 413/04; C07D 413/14; C07D 417/04; C07D 417/14; C07D 471/08; C07D 471/10; C07D 487/04; A61K 31/454; A61K 31/4545

(21) 1-2022-03888 (22) 26/11/2020
(86) PCT/JP2020/044047 26/11/2020 (87) WO 2021/107023 03/06/2021
(30) 2019-213860 27/11/2019 JP
(45) 25/08/2025 449 (43) 26/09/2022 414A
(73) SUMITOMO PHARMA CO., LTD. (JP)
6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) IDEUE, Eiji (JP); KOMIYA, Masafumi (JP); LEE, Shoukou (KR); UESUGI, Shunichiro (JP); FUNAKOSHI, Yuta (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT XYCLOALKYLURE

(21) 1-2022-03888

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh có liên quan đến thụ thể orexin, đặc biệt là thụ thể orexin typ 2, chứa hợp chất mới có cấu tạo ure hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, v.v..

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[0001]

Sáng chế đề cập đến thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến thụ thể orexin, đặc biệt là thụ thể orexin typ 2, chứa hợp chất mới có cấu tạo ure hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, v.v..

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[0002]

Orexin là chất dẫn truyền thần kinh (neuropeptit) mà được sản sinh đặc hiệu trong nơron đặc hiệu phân bố khắp vùng dưới đồi bên và vùng lân cận của nó. Orexin là phối tử nội sinh của thụ thể orexin mà là thụ thể cặp đôi protein G tồn tại chủ yếu trong não, mà liên kết với thụ thể orexin. Đã biết rằng thụ thể orexin có hai kiểu phụ, typ 1 và typ 2 (Tài liệu tham khảo phi patent 1).

[0003]

Đã được báo cáo rằng triệu chứng giống như chứng ngủ rũ ở chuột chuyển gen mà nơron orexin của chúng bị biến tính có thể được cải thiện bằng cách tiêm trong não thất peptit orexin (Tài liệu tham khảo phi patent 2), và triệu chứng giống như chứng ngủ rũ có thể khởi đầu bằng cách đánh bật prepro-orexin là protein tiền chất của orexin (Tài liệu tham khảo phi patent 3), thêm nữa nồng độ orexin trong dịch não tủy của các bệnh nhân mắc chứng ngủ rũ hạ bị thấp đáng kể (Tài liệu tham khảo phi patent 4). Như vậy, đã đề xuất rằng chứng ngủ rũ có thể khởi đầu do thiếu orexin.

Ngoài ra, đã được báo cáo rằng có sự đột biến thụ thể orexin 2 ở những con chó bị mắc chứng ngủ rũ di truyền (Tài liệu tham khảo phi patent 5), mà đề xuất rằng thụ thể orexin 2 liên quan đến chức năng ngủ-thức. Thêm nữa, đã phát hiện

ra rằng triệu chứng giống như chứng ngủ rũ đã khởi đầu ở chuột KO có thụ thể orexin 2 (Tài liệu tham khảo phi patent 6), mà đề xuất chắc chắn rằng sự kích thích đối với thụ thể orexin 2 có liên quan đến chức năng ngủ-thức. Như vậy, chất chủ vận thụ thể orexin 2 được mong đợi là liệu pháp triển vọng đối với bệnh nhân mắc triệu chứng giống như hội chứng ngủ nhiều như là chứng ngủ rũ.

[0004]

Gần đây, hợp chất có tác dụng chủ vận thụ thể orexin 2 đã được báo cáo (Tài liệu tham khảo patent 1).

Tài liệu đã biết trong lĩnh vực

[0005]

(Tài liệu tham khảo patent)

[Tài liệu patent 1] WO 2017/135306

[0006]

(Tài liệu tham khảo phi patent)

[Tài liệu phi patent 1] Cell, Vol.92, 573-585, 1998

[Tài liệu phi patent 2] Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004

[Tài liệu phi patent 3] Cell, Vol. 98, 437-451, 1999

[Tài liệu phi patent 4] THE LANCET, Vol. 355, 39-40, 2000

[Tài liệu phi patent 5] Cell, Vol. 98, 365-376, 1999

[Tài liệu phi patent 6] Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003

[Tài liệu phi patent 7] Brain, Vol. 130, 1577-1585, 2007

[Tài liệu phi patent 8] Neuroscience Letters, Vol. 569, 68-73, 2014

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

[0007]

(Vấn đề kỹ thuật)

Mục đích của sáng chế là đề xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh có liên quan đến thụ thể orexin typ 2, chẳng hạn, chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ

nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, v.v..

[0008]

(Biện pháp giải quyết vấn đề)

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu kỹ lưỡng để đạt được mục đích trên, và sau đó đã phát hiện ra rằng hợp chất có công thức (1) dưới đây hoặc muối dược dụng của nó (dưới đây, có thể được gọi là "hợp chất sáng chế") có hiệu quả điều trị và phòng ngừa đối với bệnh có liên quan đến thụ thể orexin typ 2, chẳng hạn, chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, v.v.. Dựa trên những phát hiện mới này, sáng chế đã được hoàn thành.

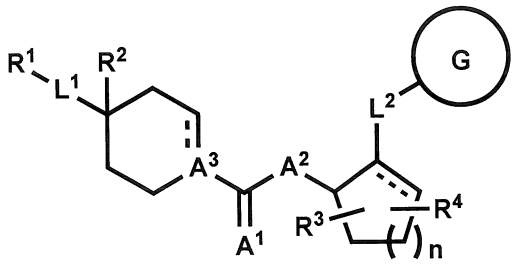
[0009]

Sáng chế đề xuất như sau.

[0010]

(Mục A1)

Hợp chất có công thức (1):



(1)

hoặc muối dược dụng của nó

trong đó

R^1 là nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý, nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý, nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý, nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý, hoặc xyano;

L^1 và L^2 mỗi nhóm độc lập là liên kết đơn, $-CH_2-$, hoặc nguyên tử oxy;

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý; hoặc

khi L^1 là liên kết đơn, R^1 và R^2 có thể được kết hợp với nhau là vòng spiro để tạo thành vòng cacbon bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý hoặc vòng khác loại bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, -(C=O)NR^5R^6, nhóm carboxy, -(C=O)O-R^7, alkyl C_{1-4} được thế tùy ý, hoặc alkoxy C_{1-4} được thế tùy ý, trong đó R^3 và R^4 có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc

khi R^3 và R^4 liên kết với các nguyên tử cacbon vòng khác, R^3 và R^4 có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành vòng ngưng tụ hoặc vòng có cầu;

R^5 đến R^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý;

n là số nguyên 1 hoặc 2;

Vòng G là nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý, nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý, nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý, hoặc nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý;

A^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

A^2 là nguyên tử oxy hoặc -NH-;

A^3 là -CH-, nguyên tử nitơ, hoặc nguyên tử cacbon; và

liên kết kèm theo đường đứt nét mỗi loại độc lập là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

[0011]

(Mục A2)

Hợp chất của Mục A1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

trong R^2 - R^7, phần tử thế tùy ý của "alkyl C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}; và phần tử thế tùy ý của "alkoxy C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl

C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7};

trong R^1, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, và xycloalkyl C_{3-7}), và nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); và

trong Vòng G, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng

một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), và xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); hoặc khi có nhiều phần tử thế tùy ý, hai trong số chúng có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu.

[0012]

(Mục A3)

Hợp chất của Mục A1 hoặc A2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

trong R^2 - R^7, phần tử thế tùy ý của "alkyl C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}; và phần tử thế tùy ý của "alkoxy C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4};

trong R^1, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa

chọn từ nhóm gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, và xycloalkyl C_{3-7}), và nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); và

trong Vòng G, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống

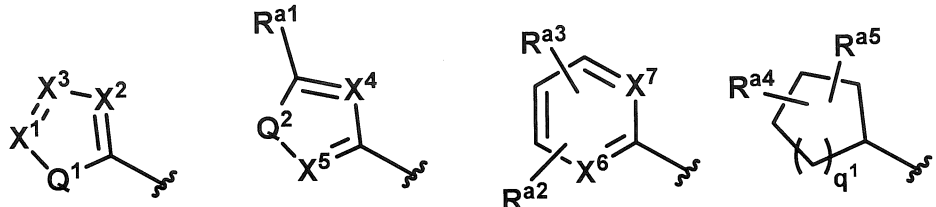
nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), và xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); hoặc khi có nhiều phần tử thế tùy ý, hai trong số chúng có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu.

[0013]

(Mục A4)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A1 tới A3 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 được lựa chọn từ các công thức (1a-1) đến (1a-4) dưới đây:



(1a-1) (1a-2) (1a-3) (1a-4)

trong đó

X^1 - X^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy, $-NR^{a7}-$, hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

R^{a1} - R^{a7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano,

alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh; trong đó R^{a4} và R^{a5} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; và khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3; và

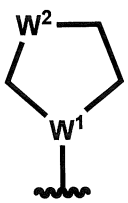
q^1 là số nguyên 1 hoặc 2.

[0014]

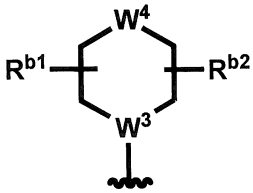
(Mục A5)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A1 đến A4 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

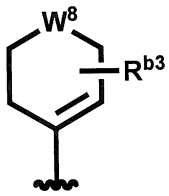
Vòng G được lựa chọn từ (1b-1) đến (1b-4) dưới đây:



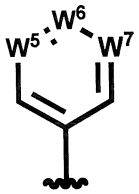
(1b-1)



(1b-2)



(1b-3)



(1b-4)

trong đó

W^1, W^3, W^5, W^6, và W^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2, W^4, và W^8 là NR^{b5}, nguyên tử oxy, hoặc $CR^{b6}R^{b7}$;

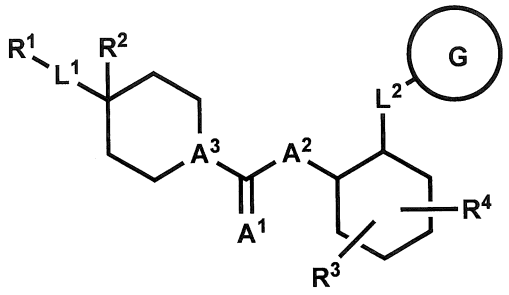
R^{b1} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{b4}, mỗi R^{b4} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế

tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu.

[0015]

(Mục A6)

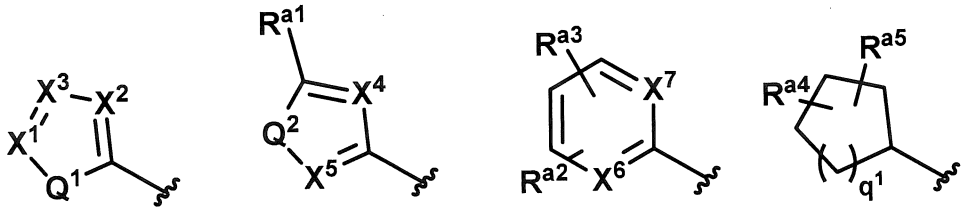
Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A1 đến A5 có công thức (2):



(2)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 được lựa chọn từ các công thức (1a-1) đến (1a-4) dưới đây:



(1a-1) (1a-2) (1a-3) (1a-4)

trong đó

X^1 - X^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy, $-NR^{a7}-$, hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

R^{a1} - R^{a7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh; trong đó R^{a4} và R^{a5} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; và khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3; và

q^1 là số nguyên 1 hoặc 2;

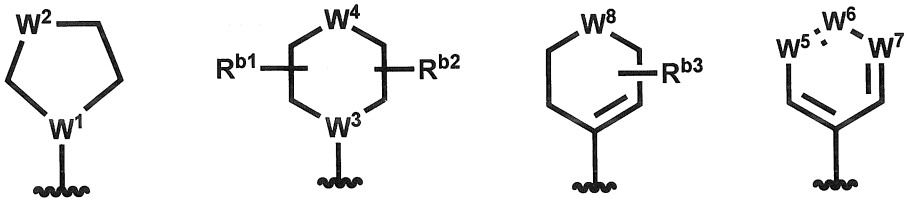
L^1 và L^2 mỗi nhóm độc lập là liên kết đơn, $-CH_2-$, hoặc nguyên tử oxy;

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), hoặc alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); trong đó R^3 và R^4 có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; và khi

R^3 và R^4 liên kết với các nguyên tử cacbon khác trên vòng, R^3 và R^4 có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành vòng ngưng tụ hoặc vòng có cầu;

Vòng G được lựa chọn từ (1b-1) đến (1b-4) dưới đây:



(1b-1) (1b-2) (1b-3) (1b-4)

trong đó

W^1, W^3, W^5, W^6, và W^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2, W^4, và W^8 are NR^{b5}, nguyên tử oxy hoặc $CR^{b6}R^{b7}$;

R^{b1} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{b4}, mỗi R^{b4} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu;

A^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

A^2 là nguyên tử oxy hoặc -NH-; và

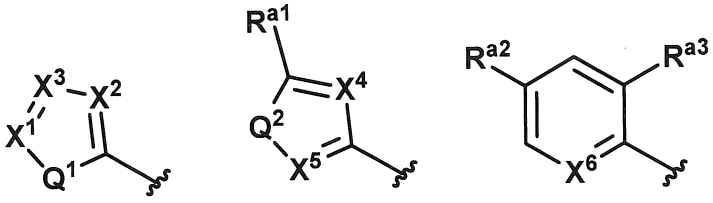
A^3 là -CH-, nguyên tử nitơ, hoặc nguyên tử cacbon.

[0016]

(Mục A7)

Hợp chất của Mục A6 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 được lựa chọn từ các công thức (1a-1), (1a-2), và (1a-3-1) dưới đây:



(1a-1) (1a-2) (1a-3-1)

trong đó

X^1 - X^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy, $-NR^{a7}-$, hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

R^{a1} - R^{a3}, R^{a6}, và R^{a7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh; trong đó khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng

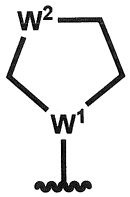
cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3.

[0017]

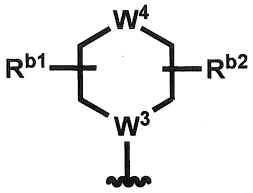
(Mục A8)

Hợp chất của các Mục A6 hoặc A7 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

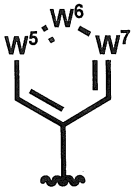
Vòng G được lựa chọn từ (1b-1), (1b-2), và (1b-4) dưới đây:



(1b-1)



(1b-2)



(1b-4)

trong đó

W^1, W^3, W^5, W^6, và W^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2 và W^4 là NR^{b5} hoặc $CR^{b6}R^{b7}$; và

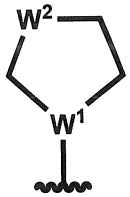
R^{b1}, R^{b2}, và R^{b4} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{b4}, mỗi R^{b4} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có cầu.

[0018]

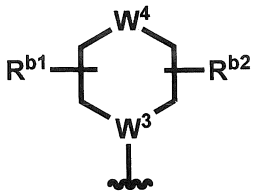
(Mục A9)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A6 đến A8 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Vòng G được lựa chọn từ (1b-1) và (1b-2) dưới đây:



(1b-1)



(1b-2)

trong đó

W^1 và W^3 là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

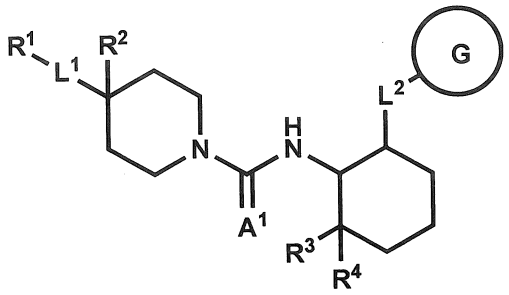
W^2 và W^4 là NR^{b5} hoặc $CR^{b6}R^{b7}$; và

R^{b1}, R^{b2}, và R^{b4} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có cầu.

[0019]

(Mục A10)

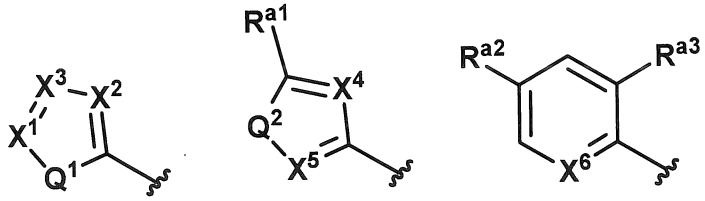
Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A1 đến A9 có công thức (3):



(3)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là công thức (1a-1), (1a-2), hoặc (1a-3-1) dưới đây:



(1a-1) (1a-2) (1a-3-1)

trong đó

X^1 - X^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

R^{a1} - R^{a3} và R^{a6} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, hoặc alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3;

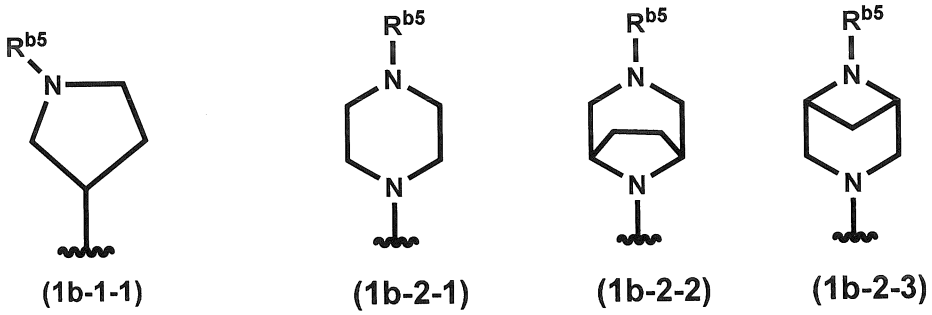
L^1 và L^2 mỗi nhóm độc lập là liên kết đơn hoặc nguyên tử oxy;

R^2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc alkyl C_{1-4} mà có thể được

thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxy;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen;

Vòng G là (1b-1), (1b-2-1), (1b-2-2), hoặc (1b-2-3) dưới đây:



trong đó

R^{b5} là nguyên tử hydro, hoặc alkyl C_{1-6} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}; và

A^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

[0020]

(Mục A11)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A4 đến A10 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là công thức (1a-2), và

R^{a1} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}).

[0021]

(Mục A12)

Hợp chất của Mục A10 hoặc A11 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là công thức (1a-2), và

X^4 và X^5 cả hai là nguyên tử nitơ.

[0022]

(Mục A13)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A10 đến A12 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Vòng G là công thức (1b-1-1), và

R^{b5} là alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[0023]

(Mục A14)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A10 đến A12 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

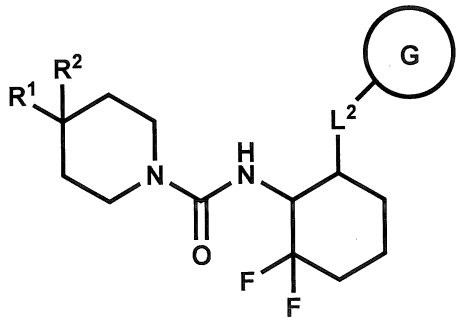
Vòng G là công thức (1b-2-1), và

R^{b5} là nguyên tử hydro, hoặc alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}.

[0024]

(Mục A15)

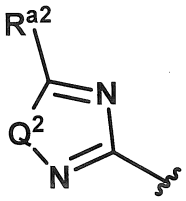
Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A1 đến A12 có công thức (4):



(4)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là (1a-2-1) dưới đây:



(1a-2-1)

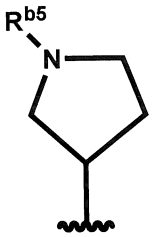
trong đó

Q^2 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

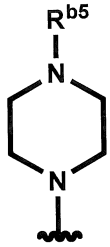
R^{a2} là nhóm xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}) hoặc nhóm xycloalkoxy (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4});

R^2 là alkyl C_{1-4};

Vòng G là (1b-1-1) hoặc (1b-2-1) dưới đây:



(1b-1-1)



(1b-2-1)

trong đó

R^{b5} là alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}; và

L^2 là liên kết đơn hoặc nguyên tử oxy.

[0025]

(Mục A16)

Hợp chất của Mục A15 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^{a2} là nhóm xycloalkyl C_{3-7} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ các nguyên tử halogen, và

R^2 là nhóm metyl.

[0026]

(Mục A17)

Hợp chất của Mục A15 hoặc A16 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^{a2} là nhóm xyclopropyl mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ các nguyên tử halogen, và

R^2 là nhóm metyl.

[0027]

(Mục A18)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A15 đến A17 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Vòng G là công thức (1b-2-1), và

R^{b8} là nhóm isopropyl.

[0028]

(Mục A19)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A15 đến A17 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Vòng G là công thức (1b-1-1),

R^{b5} là nhóm isopropyl, và

L^2 là nguyên tử oxy.

[0029]

(Mục A20)

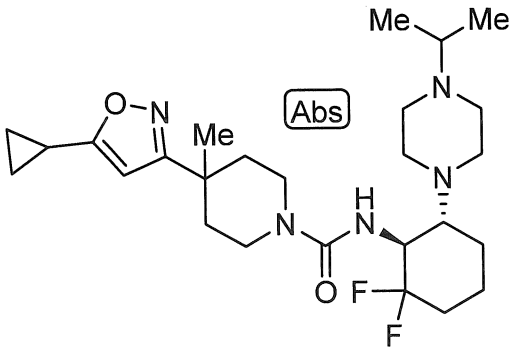
Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A15 đến A19 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Q^2 là nguyên tử oxy.

[0030]

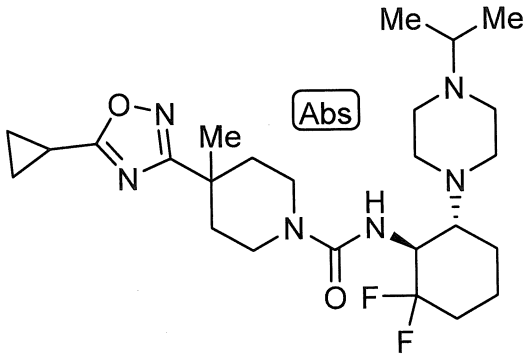
(Mục A21)

Hợp chất của Mục A1 hoặc muối dược dụng của nó, mà được lựa chọn từ các hợp chất có tên gọi hoặc các cấu tạo dưới đây:

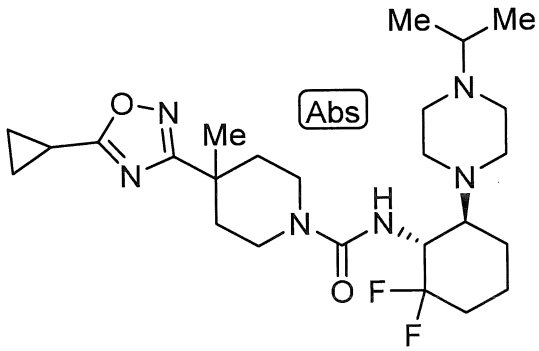
Ví dụ 22: 4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



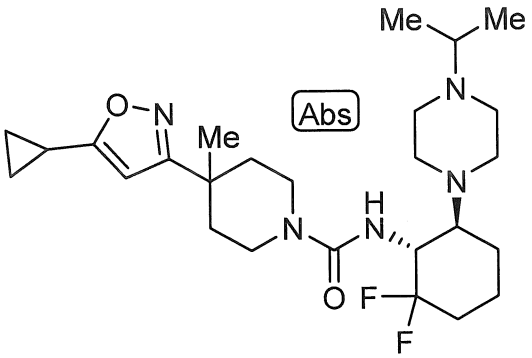
Ví dụ 23: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



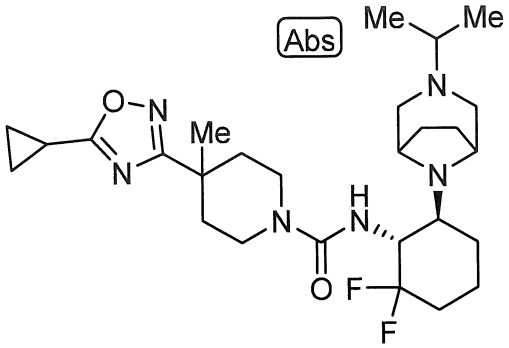
Ví dụ 24: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



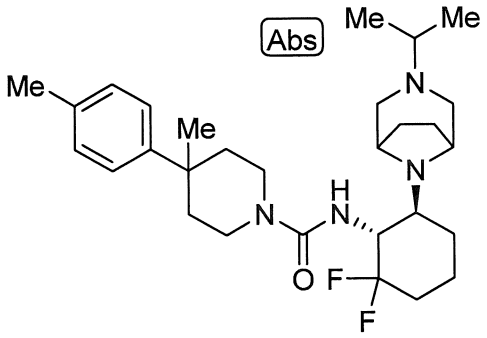
Ví dụ 25: 4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



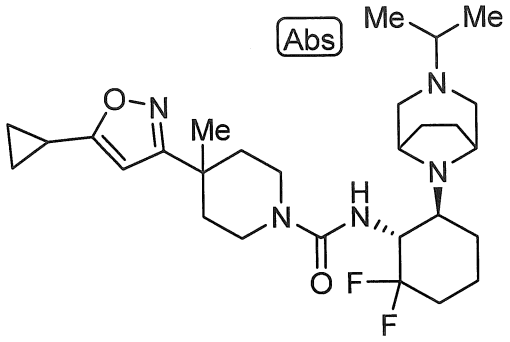
Ví dụ 62: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



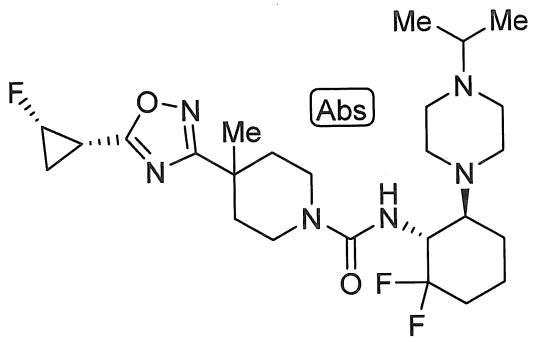
Ví dụ 63: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit



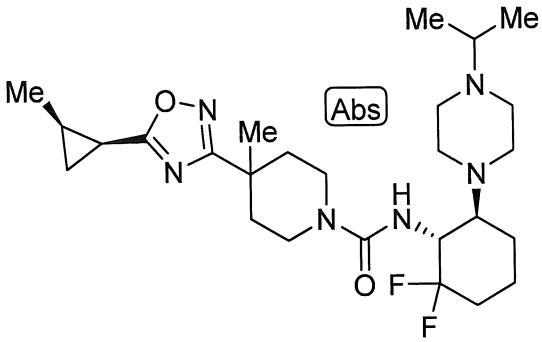
Ví dụ 65: 4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



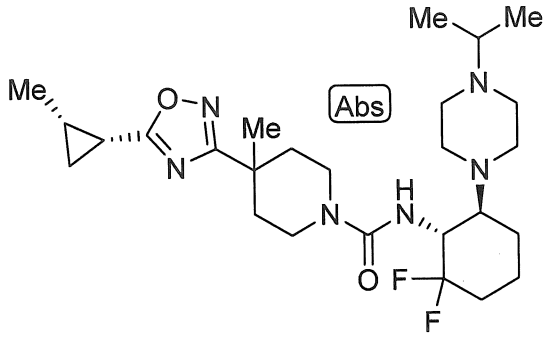
Ví dụ 66: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxycloprophyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



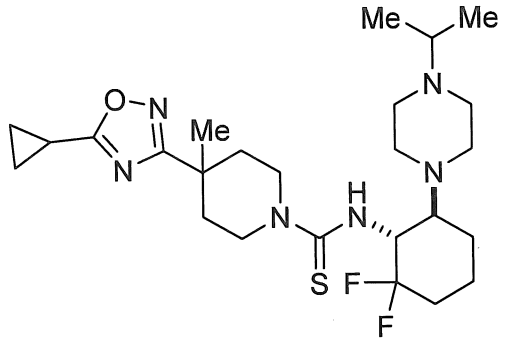
Ví dụ 68: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-{5-[(1S,2R)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



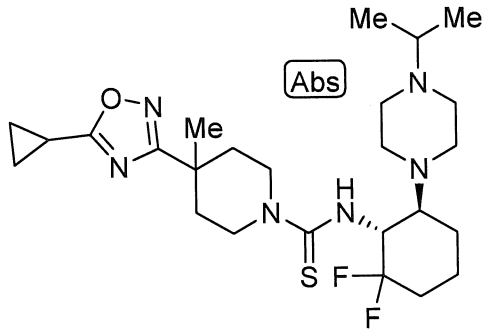
Ví dụ 69: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-{5-[(1R,2S)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



Ví dụ 79: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carbothioamit



Ví dụ 80: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carbothioamit.

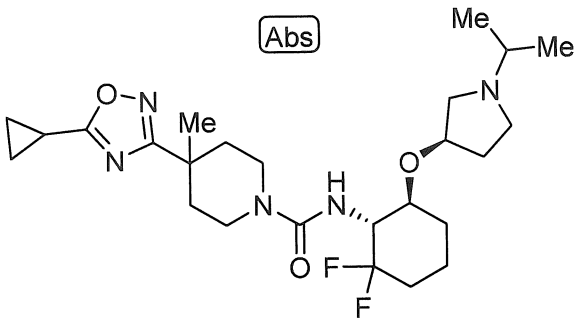


[0031]

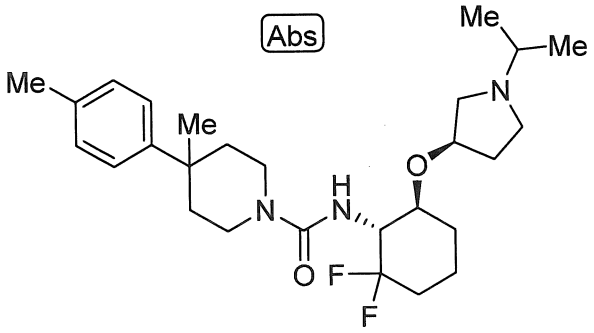
(Mục A22)

Hợp chất của Mục A1 hoặc muối dược dụng của nó, mà được lựa chọn từ các hợp chất có tên gọi hoặc các cấu tạo dưới đây:

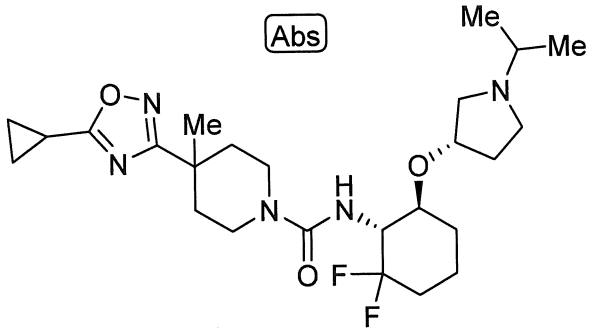
Ví dụ 64: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



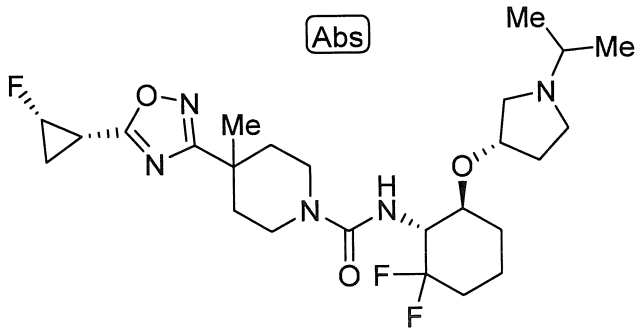
Ví dụ 67: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit



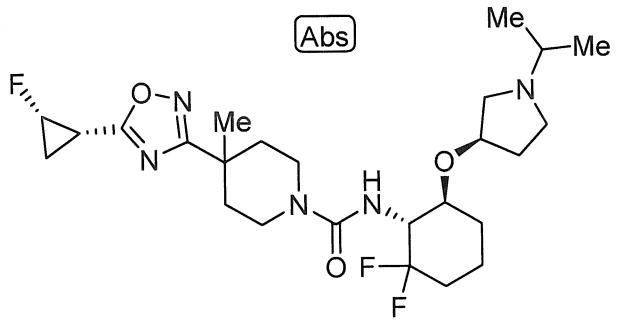
Ví dụ 71: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



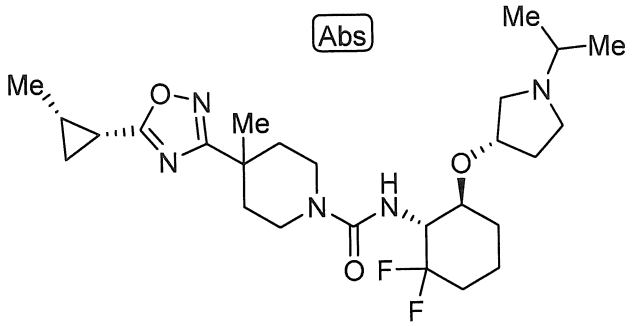
Ví dụ 72: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



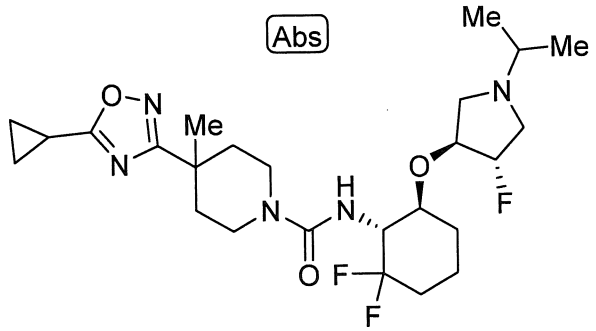
Ví dụ 73: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



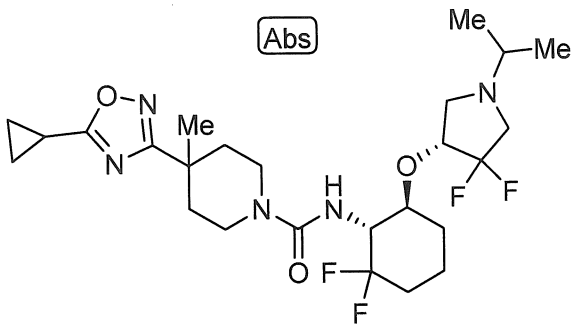
Ví dụ 74: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metyl-4-{5-[(1R,2S)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



Ví dụ 75: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S,4S)-4-flo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



Ví dụ 76: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-6-{[(3R)-4,4-diflo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit.



[0032]

(Mục A23)

Thuốc để điều trị bệnh có liên quan đến thụ thể orexin, chứa hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A1 đến A22 hoặc muối dược dụng của nó.

[0033]

(Mục A24)

Thuốc để điều trị chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy, hội chứng ngủ nhiều gồm cả hội chứng ngủ nhiều ban ngày (ví dụ hội chứng Kleine-Levin, chứng trầm cảm nghiêm trọng kèm theo hội chứng ngủ nhiều, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson, bệnh liệt trên nhân tiến triển, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Moebius, hội chứng giảm thông khí, bệnh Niemann-Pick typ C, bệnh dập não, bệnh nhồi máu não, bệnh u não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm não Rasmussen, bệnh não Wernicke, bệnh viêm não hệ viền, bệnh não Hashimoto), hôn mê, mất ý thức, bệnh béo phì (ví dụ bệnh dưỡng bào ác tính, bệnh béo phì ngoại lai, bệnh béo phì tăng tiết insulin, bệnh béo phì do thừa huyết tương, bệnh béo phì do tuyến yên, bệnh béo phì do huyết tương giảm, bệnh béo phì do giảm chức năng tuyến giáp, bệnh béo phì do rối loạn chức năng vùng dưới đồi, bệnh béo phì triệu chứng, bệnh béo phì ở trẻ em, bệnh béo phì thân trên, bệnh béo phì do ăn uống, bệnh béo phì do tuyến sinh dục, bệnh tế bào mast hệ thống, bệnh béo phì nguyên phát, bệnh

béo phì kiểu trung tâm), hội chứng kháng insulin, bệnh Alzheime, suy giảm nhận thức như là hôn mê, tác dụng phụ hoặc biến chứng gây ra bởi gây mê, rối loạn giấc ngủ, gặp vấn đề về giấc ngủ, chứng mất ngủ, giấc ngủ gián đoạn, rung giật cơ ban đêm, gián đoạn giấc ngủ REM, rối loạn nhịp sinh học do lệch múi giờ, hội chứng rối loạn nhịp sinh học do lệch múi giờ, rối loạn giấc ngủ của những người làm việc theo ca, chứng khó ngủ, chứng hoảng sợ ban đêm, chứng trầm cảm, chứng trầm cảm nghiêm trọng, chứng mộng du, chứng đái dầm, rối loạn giấc ngủ, hội chứng hoàng hôn Alzheime, bệnh có liên quan đến nhịp ngày đêm, chứng đau cơ xơ hóa, tình trạng do giảm chất lượng giấc ngủ, chứng cuồng ăn, chứng rối loạn ăn uống ám ảnh, các bệnh liên quan đến bệnh béo phì, bệnh cao huyết áp, các loại bệnh đái tháo đường, mức insulin huyết tương tăng cao/kháng insulin, tăng lipit huyết, chứng mỡ máu cao, ung thư nội mạc tử cung, ung thư nội vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại tràng, ung thư, viêm xương khớp, ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn, bệnh sỏi mật, bệnh sỏi túi mật, bệnh tim, nhịp tim bất thường, chứng loạn nhịp, chứng nhồi máu cơ tim, chứng suy tim xung huyết, chứng suy tim, bệnh tim mạch vành, bệnh tim mạch, đột tử, bệnh buồng chứng đa nang, bệnh u sọ hầu, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Froehlich, chứng thiếu hocmon tăng trưởng, chứng tầm vóc thấp biến thể thông thường, hội chứng Turner, trẻ em bị mắc bệnh thừa nguyên bào bạch huyết cấp tính, hội chứng X, bất thường hocmon sinh sản, suy giảm khả năng thụ thai, chứng vô sinh, chứng giảm chức năng tuyến sinh dục ở đàn ông, chứng rối loạn chức năng sinh sản/sinh dục như là chứng rậm lông ở phụ nữ, khuyết tật thai nhi có liên quan đến bệnh béo phì của sản phụ, chứng rối loạn nhu động dạ dày-ruột như là chứng trào ngược dạ dày-thực quản liên quan đến bệnh béo phì, bệnh béo phì hội chứng giảm thông khí (hội chứng Pickwickian), bệnh hô hấp như là suy hô hấp, viêm như là viêm hệ mạch, xơ cứng động mạch, tăng colesterol huyết, tăng axit uric huyết, đau lưng vùng thấp, bệnh túi mật, bệnh gút, ung thư thận, nguy cơ thứ phát của bệnh béo phì như là nguy cơ phì tâm thất trái, chứng đau nửa đầu, chứng nhức đầu, đau do bệnh thần kinh,

bệnh Parkinson, chứng loạn thần, chứng tâm thần phân liệt, chứng đỏ mặt, chứng đổ mồ hôi đêm, bệnh về hệ thống tiết niệu/nhiễm genitalium, bệnh có liên quan đến chức năng sinh dục hoặc khả năng thụ thai, chứng rối loạn trầm cảm kéo dài, chứng rối loạn lưỡng cực, chứng rối loạn lưỡng cực I, chứng rối loạn lưỡng cực II, chứng rối loạn tâm thần chu kỳ, chứng rối loạn stress cấp, chứng sợ không gian rộng, chứng rối loạn lo âu lan tỏa, chứng rối loạn ám ảnh cưỡng chế, cơn hoảng loạn, rối loạn hoảng sợ, rối loạn căng thẳng sau sang chấn, rối loạn lo âu phân ly, hội chứng ám ảnh sợ xã hội, chứng rối loạn lo âu, chứng rối loạn tâm thần và thần kinh cấp như là suy não phát triển sau khi phẫu thuật bắc cầu tim hoặc cấy ghép tim, đột quỵ, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy sống, tổn thương phần đầu, chứng giảm oxi không khí thở vào lúc mới sinh, chứng ngừng tim, tổn thương dây thần kinh do giảm glucoza huyết, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng, tổn thương mắt, bệnh về võng mạc, suy giảm nhận thức, co thắt cơ bắp, chứng run, chứng động kinh, rối loạn có liên quan đến co thắt cơ bắp, chứng mê sảng hoang tưởng, rối loạn mất trí nhớ, suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn nhân cách, chứng nghiện ma túy, rối loạn vận động, hội chứng mệt mỏi mãn tính, mệt mỏi, hội chứng parkinson do kích ứng trị liệu, hội chứng Gilles de la Tourette, chứng múa giật, chứng giật rung cơ, chứng máy cơ, hội chứng chân không yên, chứng loạn trương lực cơ, chứng loạn vận động, chứng rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), chứng rối loạn cư xử, chứng tiểu tiện không tự chủ, triệu chứng cai nghiện thuốc, chứng đau dây thần kinh sinh ba, mất thính giác, chứng ù tai, tổn thương dây thần kinh, bệnh về võng mạc, thoái hóa điểm vàng, nôn, phù não, đau, đau nhức xương khớp, chứng đau khớp, đau răng, chứng mất trương lực, hoặc chấn thương sọ não, chứa hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A1 đến A22 hoặc muối dược dụng của nó.

[0034]

(Mục A25)

Thuốc để điều trị chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, hoặc hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy, chứa hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A1 đến A22 hoặc muối dược dụng của nó.

[0035]

(Mục A26)

Phương pháp điều trị chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, hoặc hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy, bao gồm cho dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị của hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A1 đến A22 hoặc muối dược dụng của nó cho bệnh nhân khi cần.

[0036]

(Mục A27)

Sử dụng hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục A1 đến A22 hoặc muối dược dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, hoặc hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy.

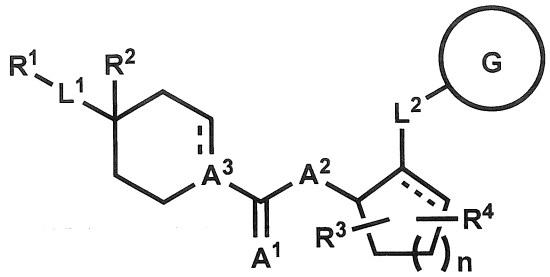
[0037]

Sáng chế cũng đề xuất như sau.

[0038]

(Mục 1)

Hợp chất có công thức (1):



(1)

hoặc muối dược dụng của nó

trong đó

R^1 là nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý, nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý, nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý, nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý, hoặc xyano;

L^1 và L^2 mỗi nhóm độc lập là liên kết đơn, metylen (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều alkyl C_{1-4} giống nhau hoặc khác nhau), $-NR^8-$, -C(=O)-, -OC(=O)-, -SO-, $-SO_2-$, -S-, hoặc nguyên tử oxy;

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý; hoặc

khi L^1 là liên kết đơn, R^1 và R^2 có thể được kết hợp với nhau là vòng spiro để tạo thành vòng cacbon bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý hoặc vòng khác loại bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, $-(C=O)NR^5R^6$, nhóm carboxy, $-(C=O)O-R^7$, alkyl C_{1-4} được thế tùy ý, hoặc alkoxy C_{1-4} được thế tùy ý, trong đó R^3 và R^4 có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc

khi R^3 và R^4 liên kết với các nguyên tử cacbon vòng khác, R^3 và R^4 có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành vòng ngưng tụ hoặc vòng có cầu;

R^5 đến R^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý;

R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý;

n là số nguyên 1, 2, 3, hoặc 4;

Vòng G là nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý, nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý, nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý, hoặc nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý;

A^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

A^2 là nguyên tử oxy hoặc $-NR^8-$;

A^3 là -CH-, nguyên tử nitơ, hoặc nguyên tử cacbon; và

liên kết kèm theo đường đứt nét mỗi loại độc lập là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

[0039]

(Mục 2)

Hợp chất của Mục 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

trong R^2 - R^8, phần tử thế tùy ý của "alkyl C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10}, và xycloalkyl C_{3-7}; và phần tử thế tùy ý của "alkoxy C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7};

trong R^1, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và

xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkylamino C_{1-6} (nhóm alkyl của nó mà có thể được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, và xycloalkyl C_{3-7}), và nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); và

trong Vòng G, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkylamino C_{1-6} (nhóm alkyl của nó mà có thể được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkyl C_{3-7}

(mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), và xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); hoặc khi có nhiều phần tử thế tùy ý, hai trong số chúng có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu.

[0040]

(Mục 3)

Hợp chất của Mục 1 hoặc 2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

trong R^2 - R^7, phần tử thế tùy ý của "alkyl C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}; và phần tử thế tùy ý của "alkoxy C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4};

trong R^1, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử

halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, và xycloalkyl C_{3-7}), và nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); và

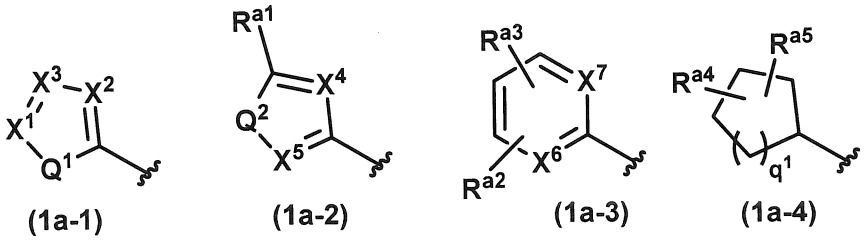
trong Vòng G, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkylamino C_{1-6} (nhóm alkyl của nó mà có thể được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc xycloalkyl C_{3-7}), và xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); hoặc khi có nhiều phần tử thế tùy ý, hai trong số chúng có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu.

[0041]

(Mục 4)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 1 đến 3 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 được lựa chọn từ các công thức (1a-1) đến (1a-4) dưới đây:



trong đó

X^1 - X^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy, $-NR^{a7}-$, hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

R^{a1} - R^{a7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh; trong đó R^{a4} và R^{a5} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; và khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai

R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3; và

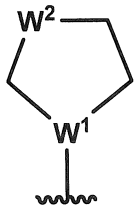
q^1 là số nguyên 1 hoặc 2.

[0042]

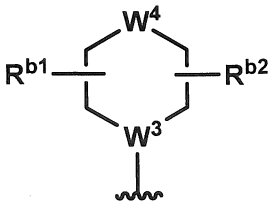
(Mục 5)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 1 đến 4 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

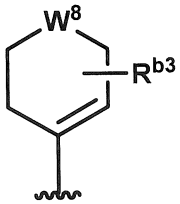
Vòng G được lựa chọn từ (1b-1) đến (1b-14) dưới đây:



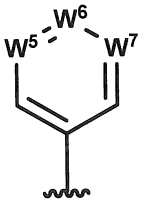
(1b-1)



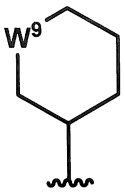
(1b-2)



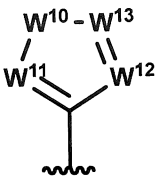
(1b-3)



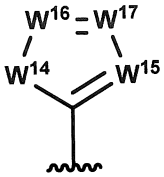
(1b-4)



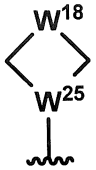
(1b-5)



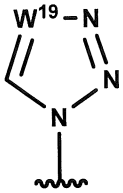
(1b-6)



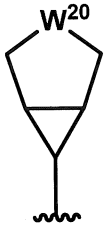
(1b-7)



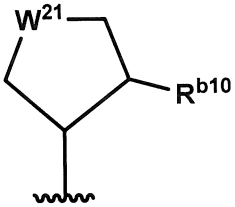
(1b-8)



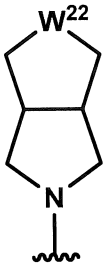
(1b-9)



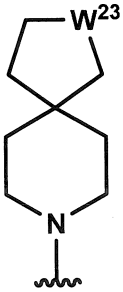
(1b-10)



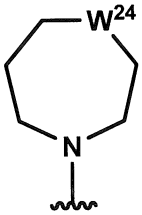
(1b-11)



(1b-12)



(1b-13)



(1b-14)

trong đó

W^1, W^3, W^5, W^6, W^7, W^{11}, W^{12}, W^{13}, W^{15}, W^{16}, W^{17}, W^{19}, và W^{25} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2, W^4, W^8, W^9, W^{10}, W^{14}, W^{18}, W^{20}, W^{21}, W^{22}, W^{23}, và W^{24} là NR^{b5}, nguyên tử oxy, hoặc $CR^{b6}R^{b7}$;

R^{b1} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{b4}, mỗi R^{b4} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, $-N(R^{b8})R^{b9}$, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, xycloalkyl C_{3-7} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4} (alkyl C_{1-4} này có thể được thế bằng nguyên tử halogen), và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu; và

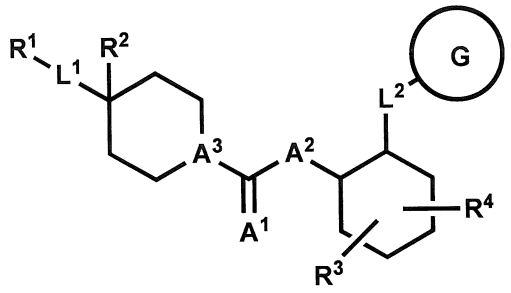
R^{b8} và R^{b9} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa

chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkoxy C_{1-4}, xycloalkyl C_{3-7} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4} (alkyl C_{1-4} này có thể được thế bằng nguyên tử halogen), và nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); hoặc R^{b8} và R^{b9} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng bão hòa chứa nitơ có 3 đến 7 cạnh.

[0043]

(Mục 6)

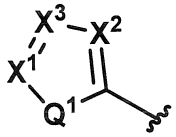
Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 1 đến 5 có công thức (2):



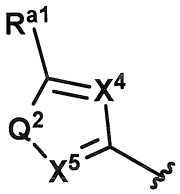
(2)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

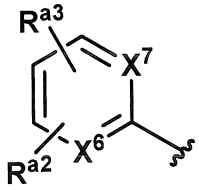
R^1 được lựa chọn từ các công thức (1a-1) đến (1a-4) dưới đây:



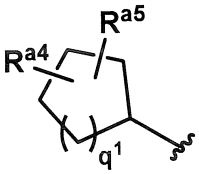
(1a-1)



(1a-2)



(1a-3)



(1a-4)

trong đó

X^1 - X^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy, $-NR^{a7}-$, hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

R^{a1} - R^{a7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh; trong đó R^{a4} và R^{a5} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; và khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3; và

q^1 là số nguyên 1 hoặc 2;

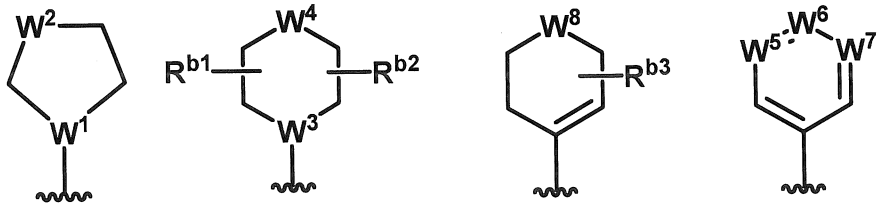
L^1 và L^2 mỗi nhóm độc lập là liên kết đơn, $-CH_2-$, hoặc nguyên tử oxy;

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy

C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), hoặc alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); trong đó R^3 và R^4 có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; và khi R^3 và R^4 liên kết với các nguyên tử cacbon khác trên vòng, R^3 và R^4 có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành vòng ngưng tụ hoặc vòng có cầu;

Vòng G được lựa chọn từ (1b-1) đến (1b-4) dưới đây:



(1b-1) (1b-2) (1b-3) (1b-4)

trong đó

W^1, W^3, W^5, W^6, và W^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2, W^4, và W^8 là NR^{b5}, nguyên tử oxy hoặc $CR^{b6}R^{b7}$;

R^{b1} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{b4}, mỗi R^{b4} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành

cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu;

A^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

A^2 là nguyên tử oxy hoặc -NH-; và

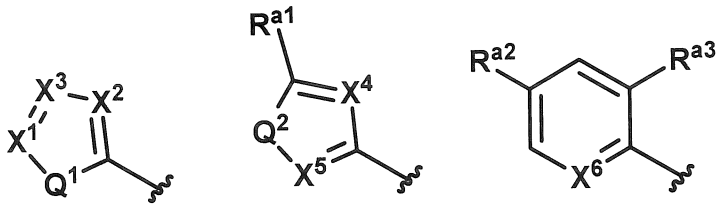
A^3 là -CH-, nguyên tử nitơ, hoặc nguyên tử cacbon.

[0044]

(Mục 7)

Hợp chất của Mục 6 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 được lựa chọn từ các công thức (1a-1), (1a-2), và (1a-3-1) dưới đây:



(1a-1) (1a-2) (1a-3-1)

trong đó

X^1 - X^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy, $-NR^{a7}-$, hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

R^{a1} - R^{a3}, R^{a6}, và R^{a7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một

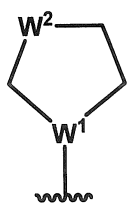
hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh; trong đó khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3.

[0045]

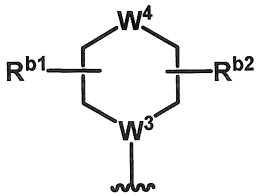
(Mục 8)

Hợp chất của các Mục 6 hoặc 7 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

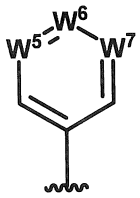
Vòng G được lựa chọn từ (1b-1), (1b-2), và (1b-4) dưới đây:



(1b-1)



(1b-2)



(1b-4)

trong đó

W^1, W^3, W^5, W^6, và W^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2 và W^4 là NR^{b5} hoặc $CR^{b6}R^{b7}$; và

R^{b1}, R^{b2}, và R^{b4} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{b4}, mỗi R^{b4} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4},

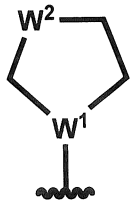
và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có cầu.

[0046]

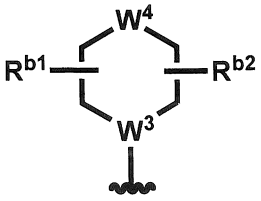
(Mục 9)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 6 đến 8 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Vòng G được lựa chọn từ (1b-1) và (1b-2) dưới đây:



(1b-1)



(1b-2)

trong đó

W^1 và W^3 là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2 và W^4 là NR^{b5} hoặc $CR^{b6}R^{b7}$; và

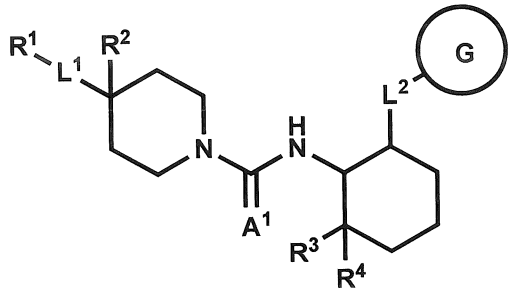
R^{b1}, R^{b2}, và R^{b4} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể

cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có cầu.

[0047]

(Mục 10)

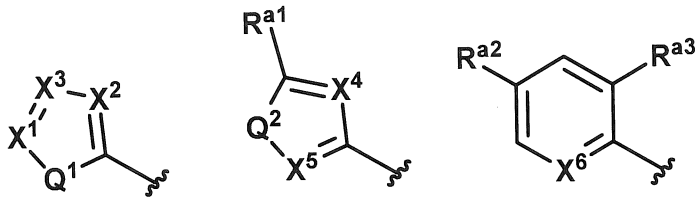
Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 1 đến 9 có công thức (3):



(3)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là công thức (1a-1), (1a-2), hoặc (1a-3-1) dưới đây:



(1a-1) (1a-2) (1a-3-1)

trong đó

X^1 - X^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

R^{a1} - R^{a3} và R^{a6} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, hoặc alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào

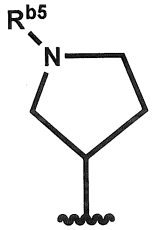
tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3;

L^1 và L^2 mỗi nhóm độc lập là liên kết đơn hoặc nguyên tử oxy;

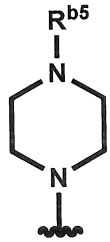
R^2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxy;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen;

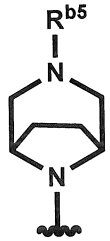
Vòng G là (1b-1), (1b-2-1), (1b-2-2), hoặc (1b-2-3) dưới đây:



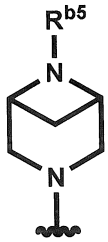
(1b-1-1)



(1b-2-1)



(1b-2-2)



(1b-2-3)

trong đó

R^{b5} là nguyên tử hydro, hoặc alkyl C_{1-6} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}; và

A^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

[0048]

(Mục 11)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 4 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là công thức (1a-2), và

R^{a1} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}),

hoặc alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}).

[0049]

(Mục 12)

Hợp chất của Mục 10 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là công thức (1a-2), và

X^4 và X^5 cả hai là nguyên tử nitơ.

[0050]

(Mục 13)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 10 đến 12 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Vòng G là công thức (1b-1-1), và

R^{b5} là alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ các nguyên tử halogen.

[0051]

(Mục 14)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 10 đến 12 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

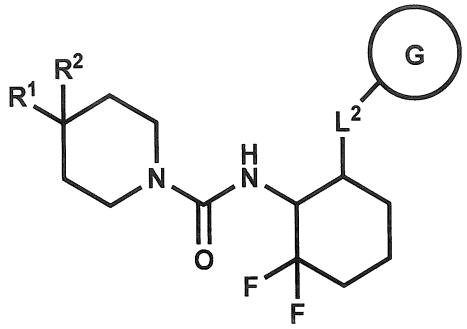
Vòng G là công thức (1b-2-1), và

R^{b5} là nguyên tử hydro, hoặc alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}.

[0052]

(Mục 15)

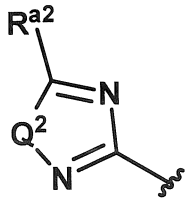
Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 1 đến 12 có công thức (4):



(4)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là (1a-2-1) dưới đây:



(1a-2-1)

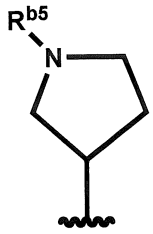
trong đó

Q^2 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

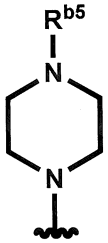
R^{a2} là nhóm xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}) hoặc nhóm xycloalkoxy (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4});

R^2 là alkyl C_{1-4};

Vòng G là (1b-1-1) hoặc (1b-2-1) dưới đây:



(1b-1-1)



(1b-2-1)

trong đó

R^{b5} là alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế

giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}; và

L^2 là liên kết đơn hoặc nguyên tử oxy.

[0053]

(Mục 16)

Hợp chất của Mục 15 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^{a2} là nhóm xycloalkyl C_{3-7} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ các nguyên tử halogen, và

R^2 là nhóm metyl.

[0054]

(Mục 17)

Hợp chất của Mục 15 hoặc 16 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^{a2} là nhóm xyclopropyl mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ các nguyên tử halogen, và

R^2 là nhóm metyl.

[0055]

(Mục 18)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 15 đến 17 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Vòng G là công thức (1b-2-1), và

R^{b5} là nhóm isopropyl.

[0056]

(Mục 19)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 15 đến 17 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Vòng G là công thức (1b-1-1), và

R^{b5} là nhóm isobutyl.

[0057]

(Mục 20)

Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 15 đến 17 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Vòng G là công thức (1b-1-1),

R^{b5} là nhóm isopropyl, và

L^2 là nguyên tử oxy.

[0058]

(Mục 21)

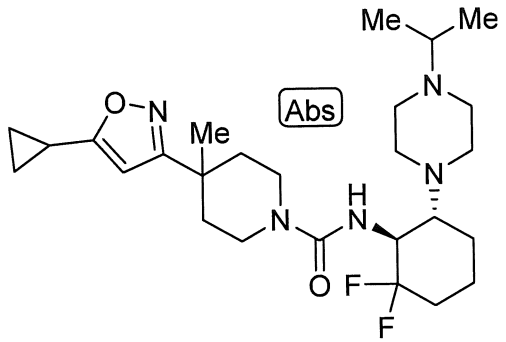
Hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 15 đến 20 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Q^2 là nguyên tử oxy.

[0059]

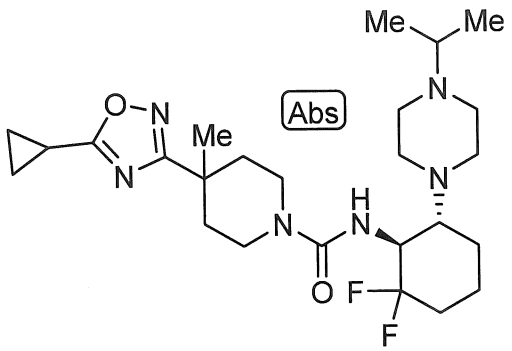
(Mục 22)

Hợp chất của Mục 1 hoặc muối dược dụng của nó, mà được lựa chọn từ các hợp chất có tên gọi hoặc các cấu tạo dưới đây:

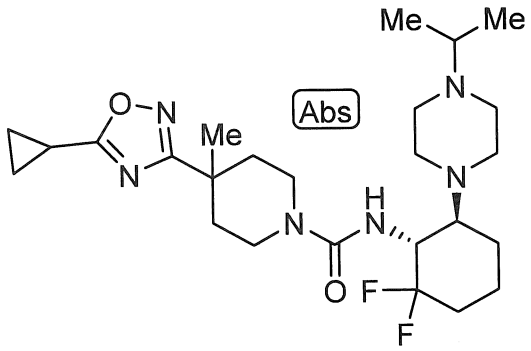
Ví dụ 22: 4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



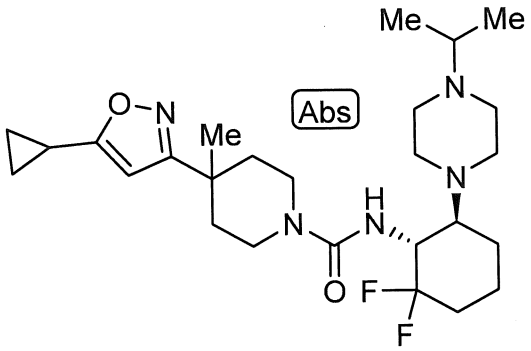
Ví dụ 23: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



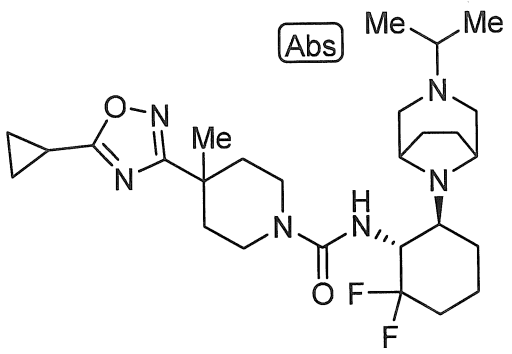
Ví dụ 24: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



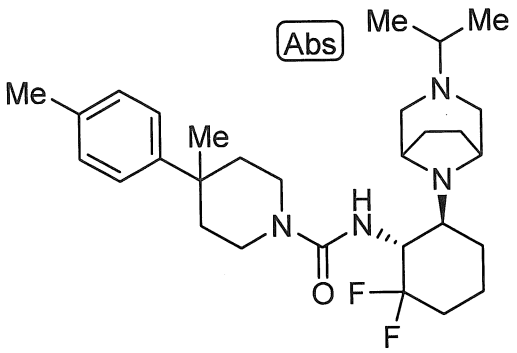
Ví dụ 25: 4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



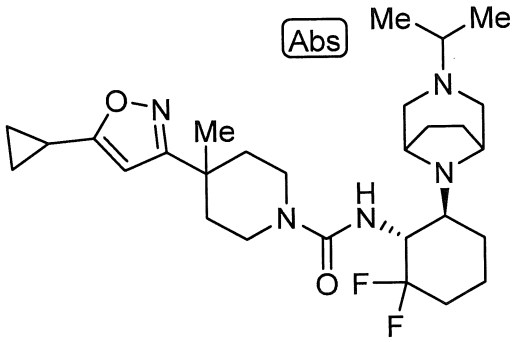
Ví dụ 62: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



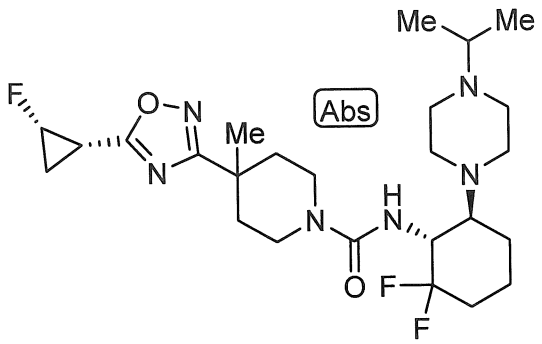
Ví dụ 63: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit



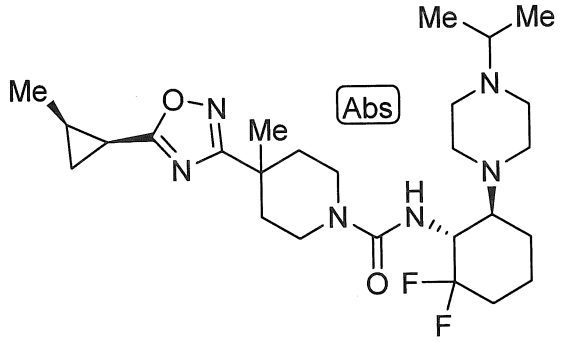
Ví dụ 65: 4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



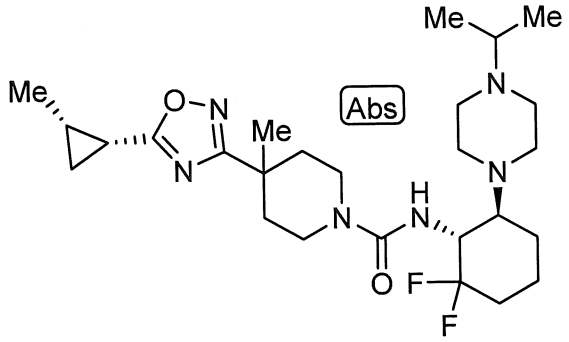
Ví dụ 66: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



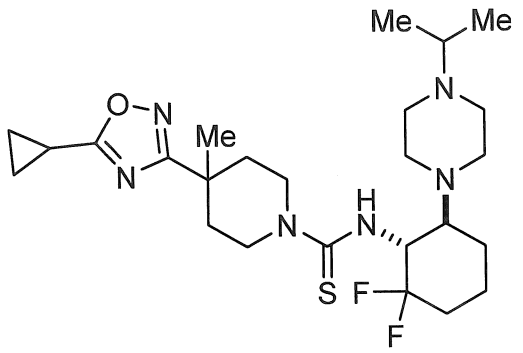
Ví dụ 68: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-{5-[(1S,2R)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



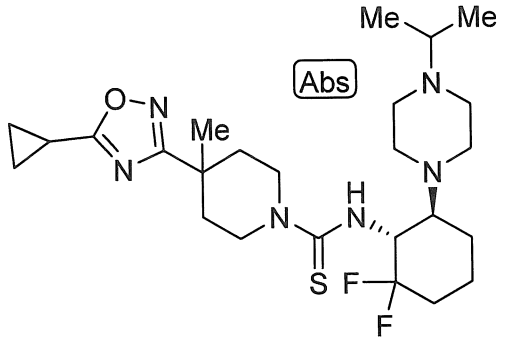
Ví dụ 69: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-{5-[(1R,2S)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



Ví dụ 79: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carbothioamit



Ví dụ 80: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carbothioamit.

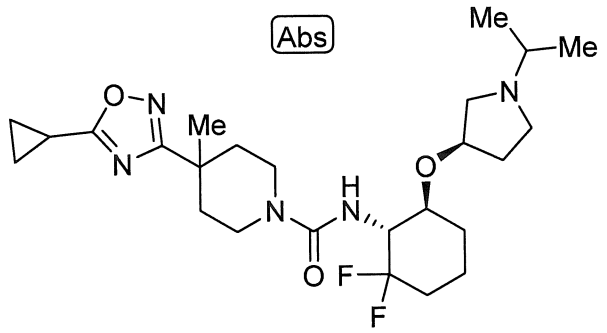


[0060]

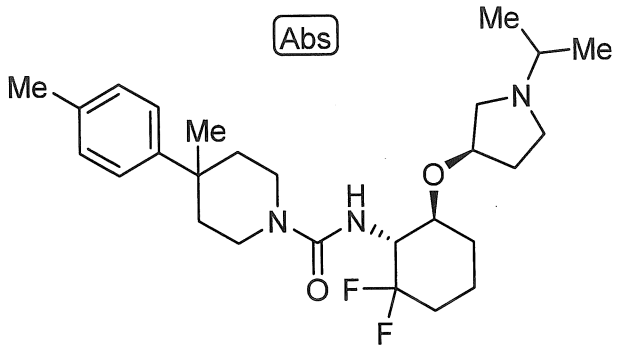
(Mục 23)

Hợp chất của Mục 1 hoặc muối dược dụng của nó, mà được lựa chọn từ các hợp chất có tên gọi hoặc các cấu tạo dưới đây:

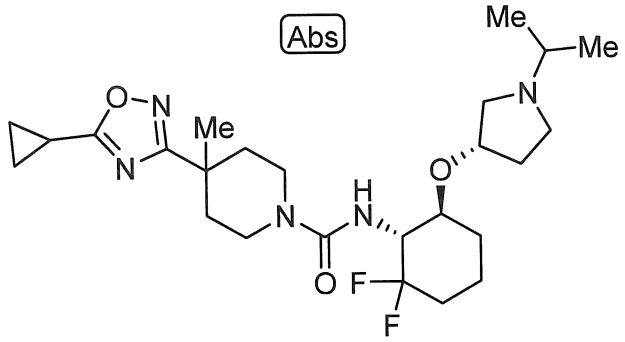
Ví dụ 64: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



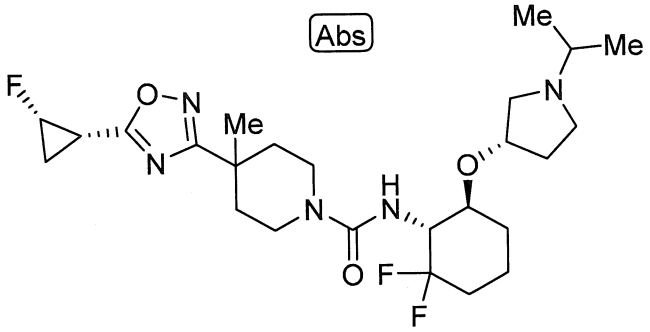
Ví dụ 67: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit



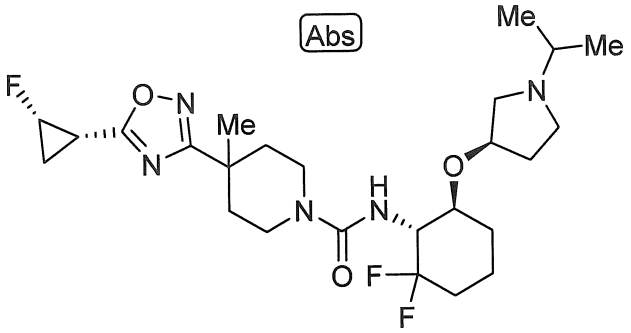
Ví dụ 71: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



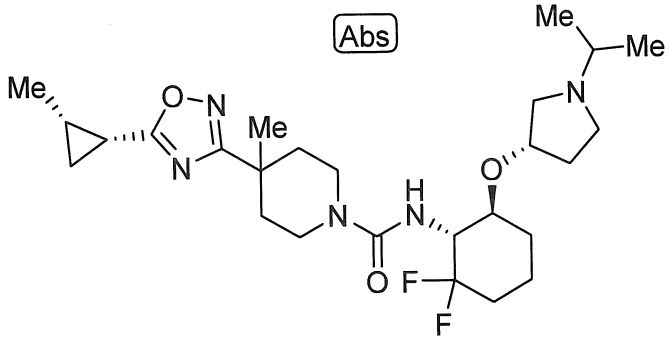
Ví dụ 72: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



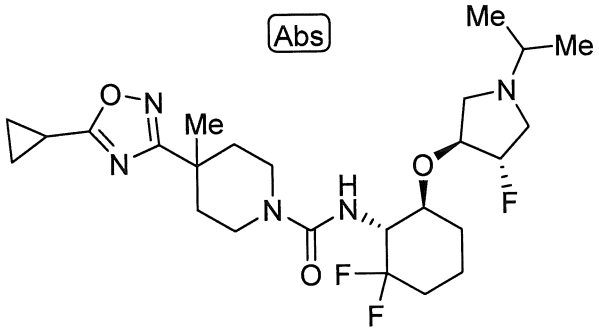
Ví dụ 73: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



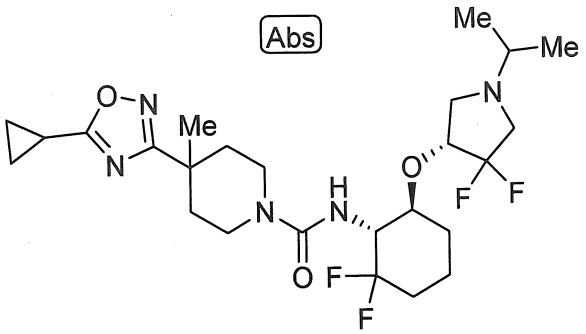
Ví dụ 74: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metyl-4-{5-[(1R,2S)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



Ví dụ 75: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S,4S)-4-flo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



Ví dụ 76: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-6-{[(3R)-4,4-diflo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit.

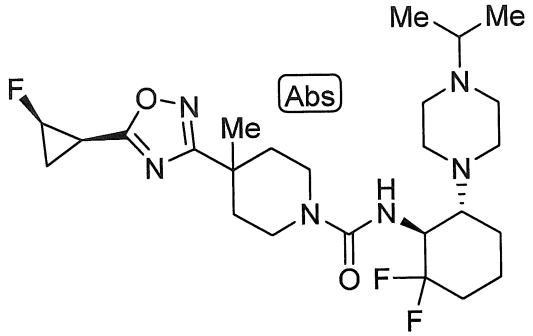


[0061]

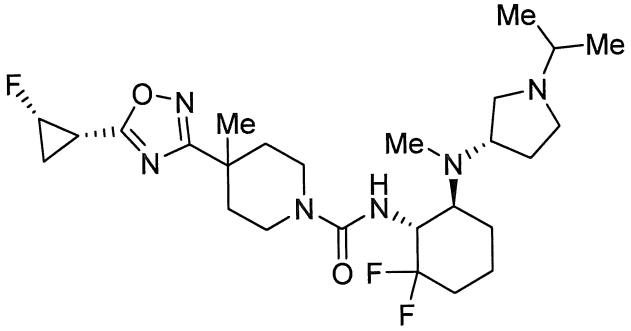
(Mục 24)

Hợp chất của Mục 1 hoặc muối dược dụng của nó, mà được lựa chọn từ các hợp chất có tên gọi hoặc các cấu tạo dưới đây:

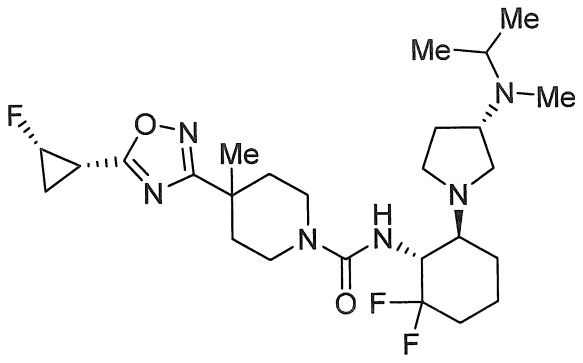
Ví dụ 82: N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1R,2R)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



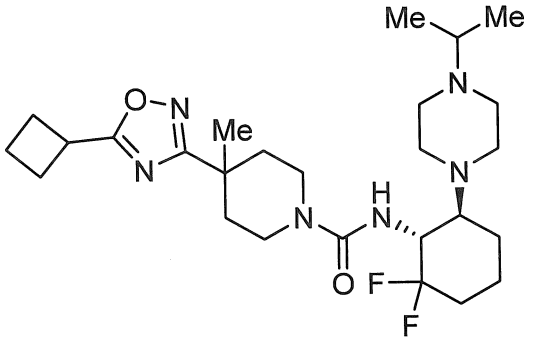
Ví dụ 95: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{metyl[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



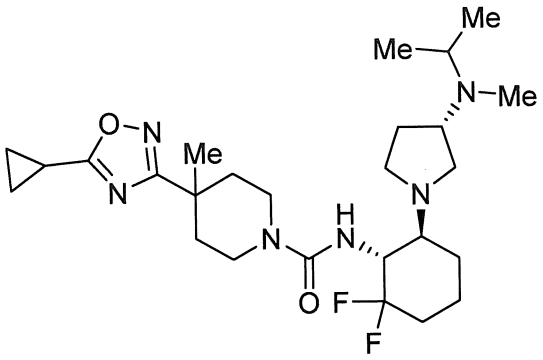
Ví dụ 96: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3S)-3-[metyl(propan-2-yl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



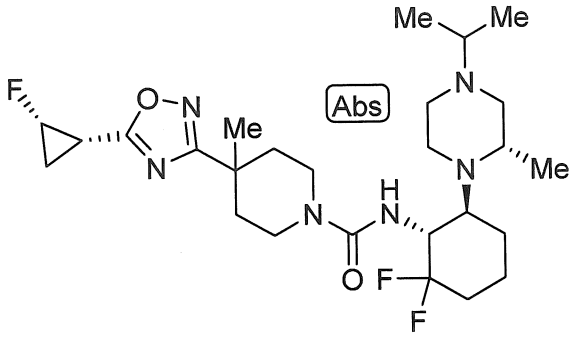
Ví dụ 97: 4-(5-xyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



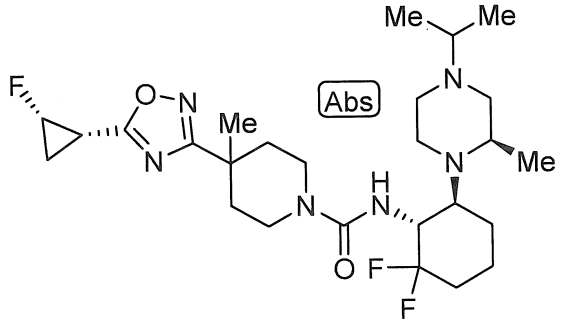
Ví dụ 99: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3S)-3-[metyl(propan-2-yl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



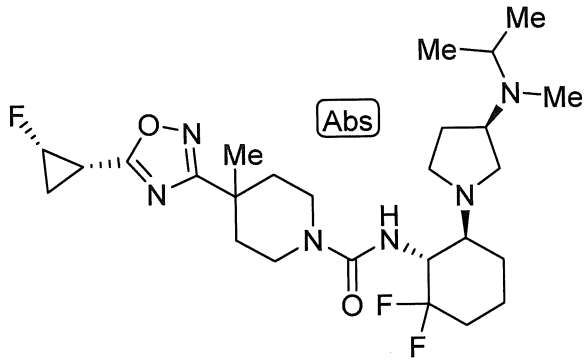
Ví dụ 110: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[(2S)-2-metyl-4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



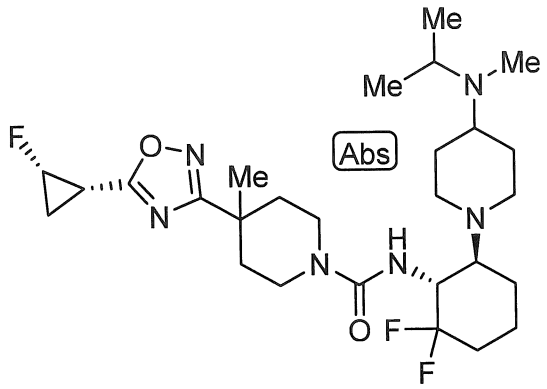
Ví dụ 111: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[(2R)-2-metyl-4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



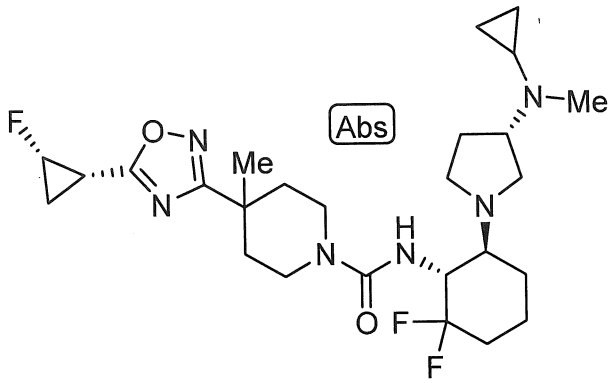
Ví dụ 112: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3R)-3-[metyl(propan-2-yl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



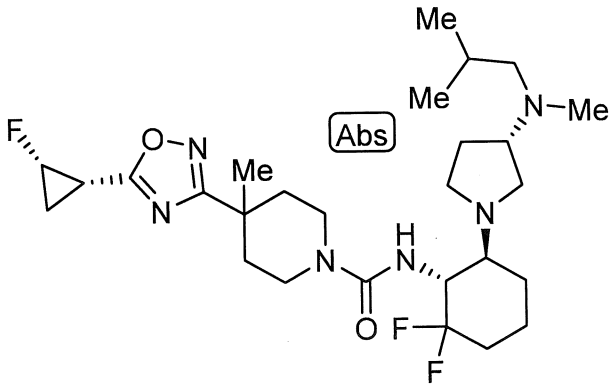
Ví dụ 114: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{4-[metyl(propan-2-yl)amino]piperidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



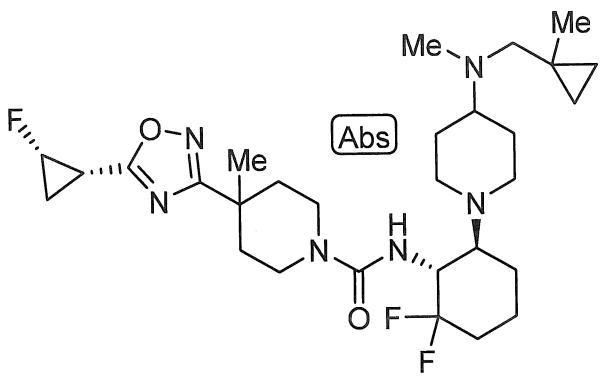
Ví dụ 115: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[xyclopropyl(metyl)amino]pyrolidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



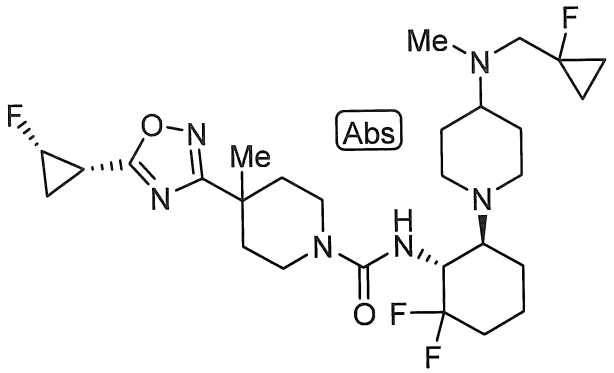
Ví dụ 128: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3S)-3-[metyl(2-metylpropyl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



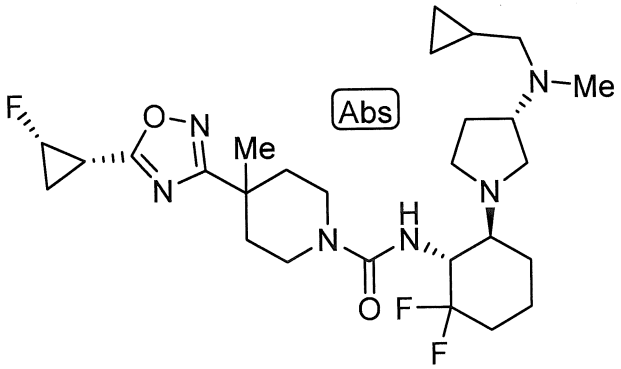
Ví dụ 134: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-(4-{metyl[(1-metylxyclopropyl)metyl]amino}piperidin-1-yl)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



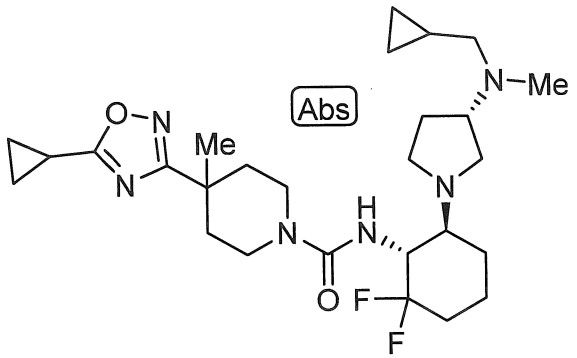
Ví dụ 136: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-(4-{[(1-floxyclopropyl)metyl](metyl)amino}piperidin-1-yl)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



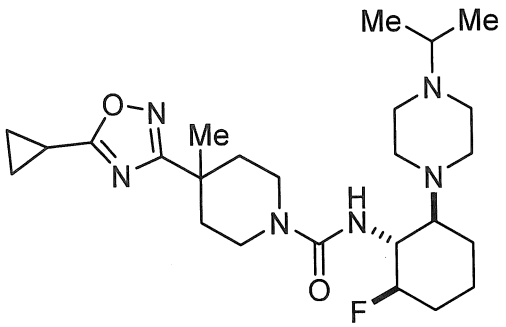
Ví dụ 137: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]pyrolidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



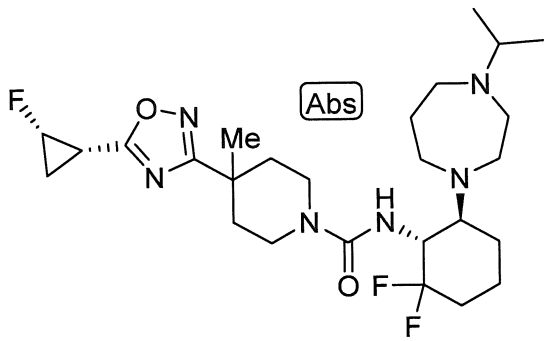
Ví dụ 138: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]pyrolidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit



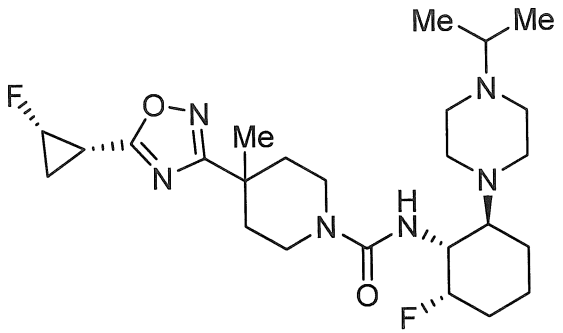
Ví dụ 139: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,2R,6S)-2-flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



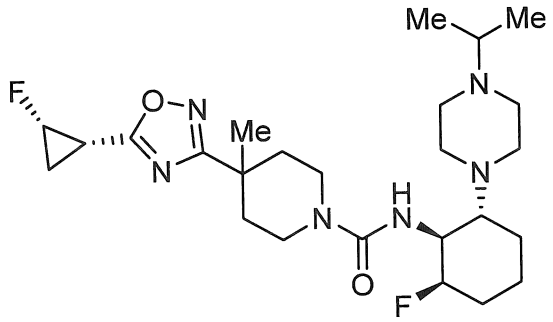
Ví dụ 152: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



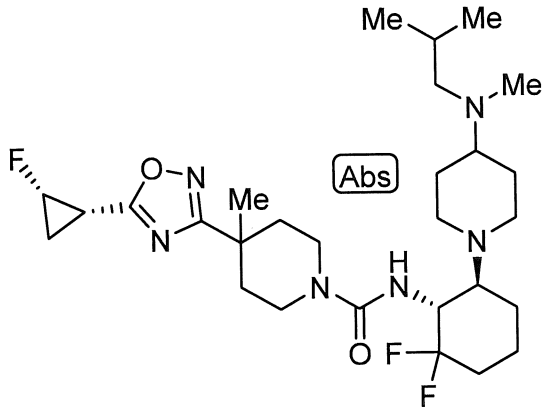
Ví dụ 156-A: 4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-N-{(1R,2S,6S)-2-flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



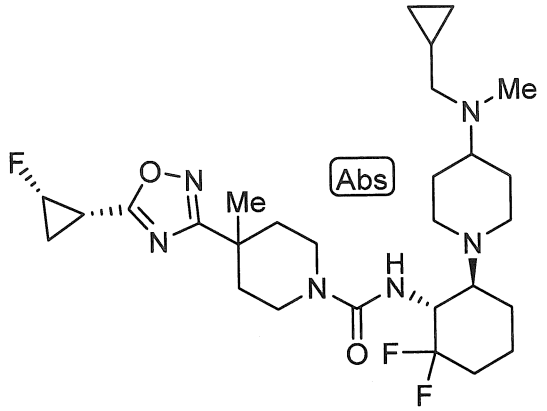
Ví dụ 156-B: 4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-N-{(1S,2R,6R)-2-flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



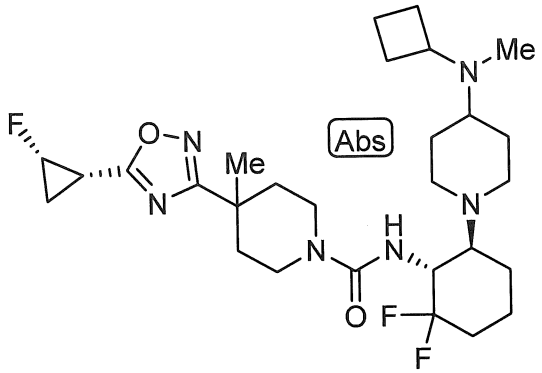
Ví dụ 157: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{4-[metyl(2-metylpropyl)amino]piperidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



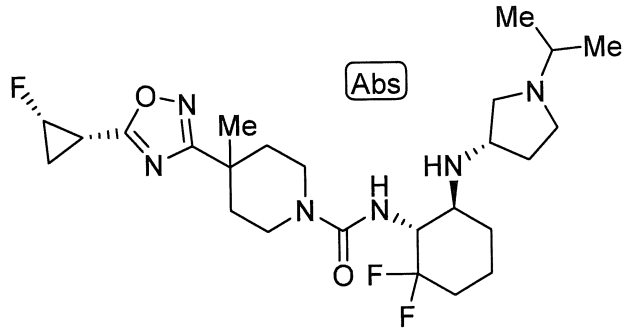
Ví dụ 158: N-[(1R,6S)-6-{4-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



Ví dụ 159: N-[(1R,6S)-6-{4-[xyclobutyl(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



Ví dụ 161: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



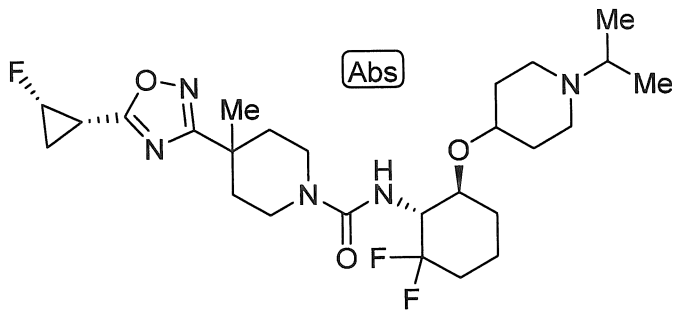
[0062]

(Mục 25)

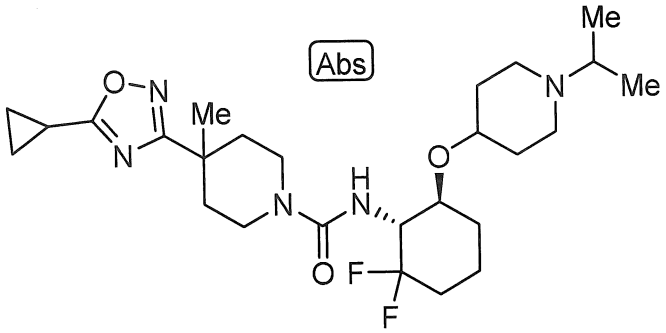
Hợp chất của Mục 1 hoặc muối dược dụng của nó, mà được lựa chọn từ các hợp chất có tên gọi hoặc các cấu tạo dưới đây:

Ví dụ 83: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-

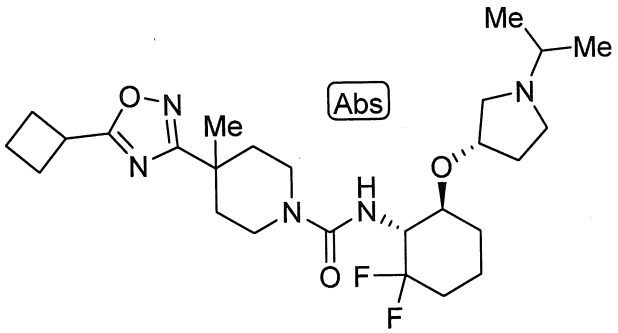
yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



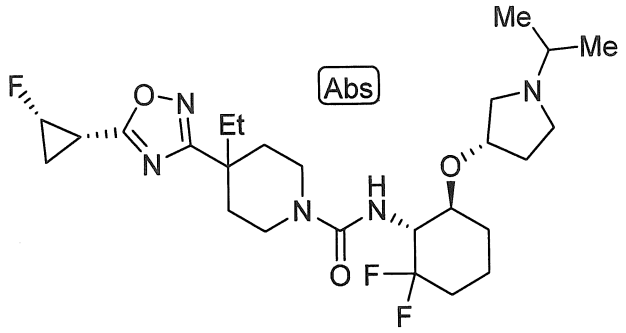
Ví dụ 84: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



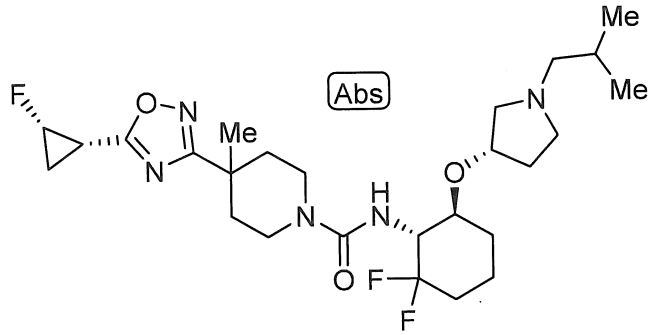
Ví dụ 102: 4-(5-xyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



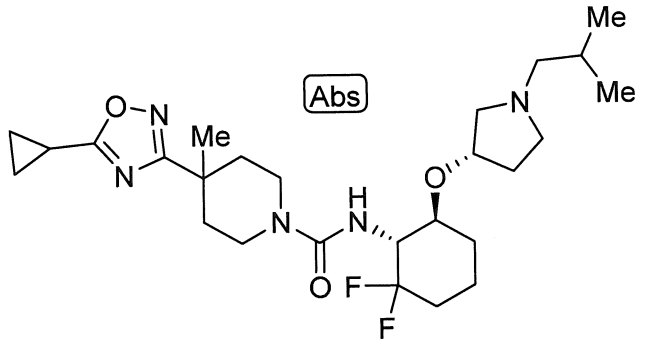
Ví dụ 103: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-etyl-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



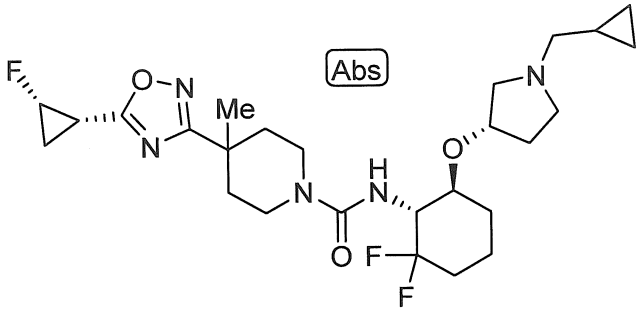
Ví dụ 107: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



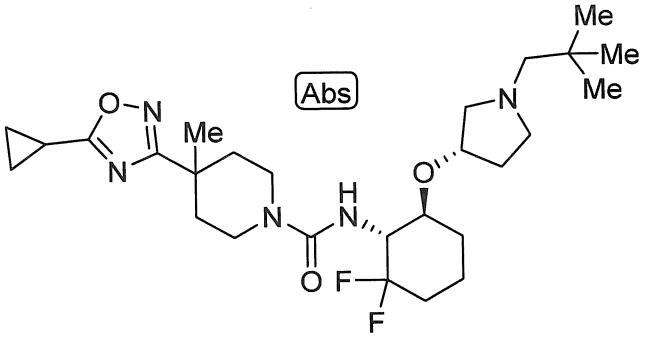
Ví dụ 116: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



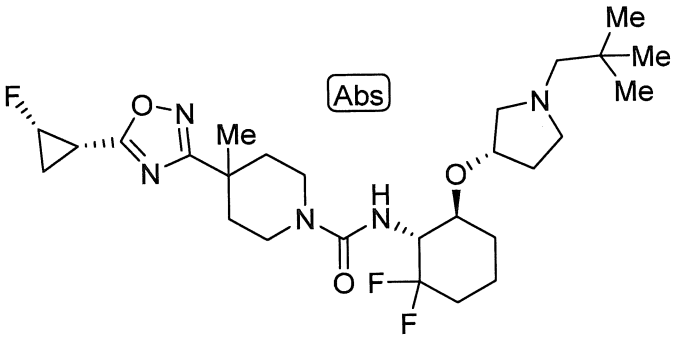
Ví dụ 118: N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



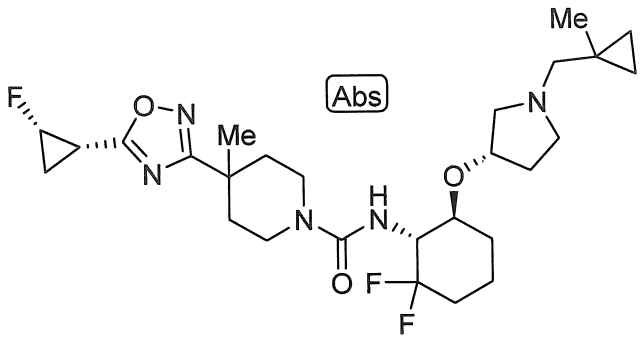
Ví dụ 119: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



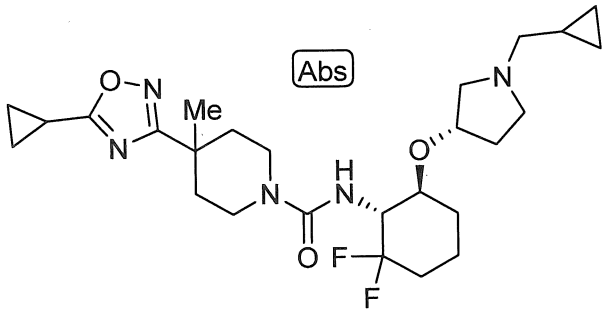
Ví dụ 120: N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



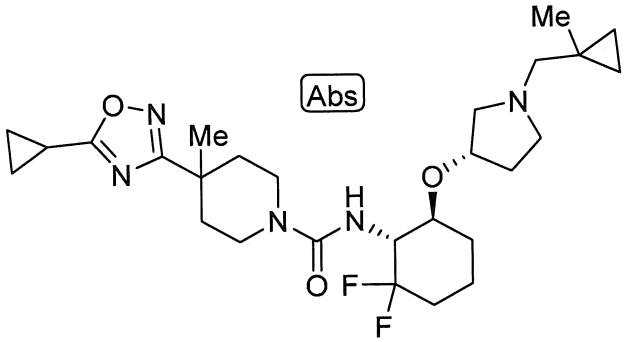
Ví dụ 121: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-metylxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



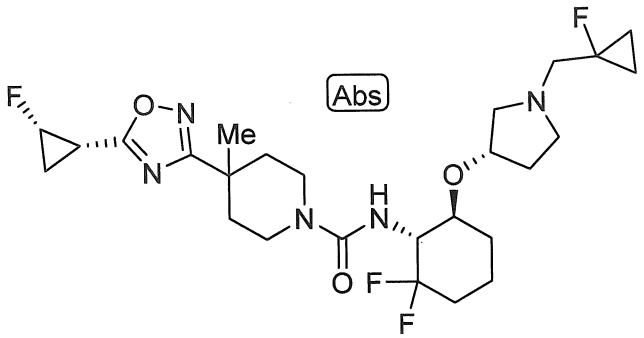
Ví dụ 122: N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit



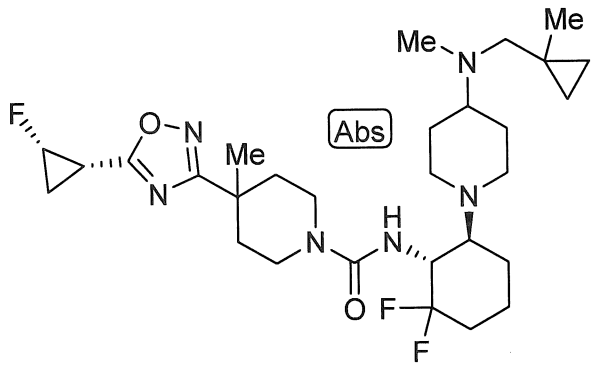
Ví dụ 126: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-metylxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



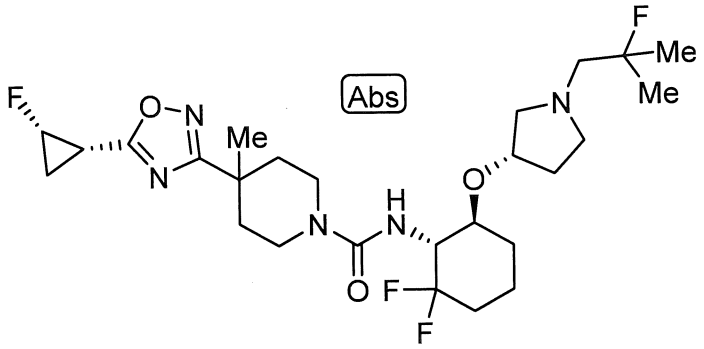
Ví dụ 133: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-floxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



Ví dụ 134: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-(4-{metyl[(1-metylxyclopropyl)metyl]amino}piperidin-1-yl)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



Ví dụ 143: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-flo-2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit.



[0063]

(Mục 26)

Thuốc để điều trị bệnh có liên quan đến thụ thể orexin, chứa hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 1 đến 25 hoặc muối dược dụng của nó.

[0064]

(Mục 27)

Thuốc để điều trị chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy, hội chứng ngủ nhiều gồm cả hội chứng ngủ nhiều ban ngày (ví dụ hội chứng Kleine-Levin, chứng trầm cảm nghiêm trọng kèm theo hội chứng ngủ nhiều, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson, bệnh liệt trên nhân tiến triển, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Moebius, hội chứng giảm thông khí, bệnh Niemann-Pick typ C, bệnh dập não, bệnh nhồi máu não, bệnh u não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm não Rasmussen, bệnh não Wernicke, bệnh viêm não hệ viền, bệnh não Hashimoto), hôn mê, mất ý thức, bệnh béo phì (ví dụ bệnh dưỡng bào ác tính, bệnh béo phì ngoại lai, bệnh béo phì tăng tiết insulin, bệnh béo phì do thừa huyết tương, bệnh béo phì do tuyến yên, bệnh béo phì do huyết tương giảm, bệnh béo phì do giảm chức năng tuyến giáp, bệnh béo phì do rối loạn chức năng vùng dưới đồi, bệnh béo phì triệu chứng, bệnh béo phì ở trẻ em, bệnh béo phì thân trên, bệnh béo phì do ăn uống, bệnh béo phì do tuyến sinh dục, bệnh tế bào mast hệ thống, bệnh béo phì nguyên phát, bệnh béo phì kiểu trung tâm), hội chứng kháng insulin, bệnh Alzheime, suy giảm nhận thức như là hôn mê, tác dụng phụ hoặc biến chứng gây ra bởi gây mê, rối loạn giấc ngủ, gặp vấn đề về giấc ngủ, chứng mất ngủ, giấc ngủ gián đoạn, rung giật cơ ban đêm, gián đoạn giấc ngủ REM, rối loạn nhịp sinh học do lệch múi giờ, hội chứng rối loạn nhịp sinh học do lệch múi giờ, rối loạn giấc ngủ của những người làm việc theo ca, chứng khó ngủ, chứng hoảng sợ ban đêm, chứng trầm cảm, chứng trầm cảm nghiêm trọng, chứng mộng du, chứng đái dầm, rối loạn giấc ngủ, hội chứng hoàng hôn Alzheime, bệnh có liên quan đến nhịp ngày đêm, chứng đau cơ xơ hóa, tình trạng do giảm chất lượng giấc ngủ, chứng cuồng ăn, chứng rối loạn ăn uống ám ảnh, các bệnh liên quan đến bệnh béo phì, bệnh cao huyết áp,

các loại bệnh đái tháo đường, mức insulin huyết tương tăng cao/kháng insulin, tăng lipit huyết, chứng mỡ máu cao, ung thư nội mạc tử cung, ung thư nội vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại tràng, ung thư, viêm xương khớp, ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn, bệnh sỏi mật, bệnh sỏi túi mật, bệnh tim, nhịp tim bất thường, chứng loạn nhịp, chứng nhồi máu cơ tim, chứng suy tim xung huyết, chứng suy tim, bệnh tim mạch vành, bệnh tim mạch, đột tử, bệnh buồng chứng đa nang, bệnh u sọ hầu, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Froehlich, chứng thiếu hocmon tăng trưởng, chứng tầm vóc thấp biến thể thông thường, hội chứng Turner, trẻ em bị mắc bệnh thừa nguyên bào bạch huyết cấp tính, hội chứng X, bất thường hocmon sinh sản, suy giảm khả năng thụ thai, chứng vô sinh, chứng giảm chức năng tuyến sinh dục ở đàn ông, chứng rối loạn chức năng sinh sản/sinh dục như là chứng rậm lông ở phụ nữ, khuyết tật thai nhi có liên quan đến bệnh béo phì của sản phụ, chứng rối loạn nhu động dạ dày-ruột như là chứng trào ngược dạ dày-thực quản liên quan đến bệnh béo phì, bệnh béo phì hội chứng giảm thông khí (hội chứng Pickwickian), bệnh hô hấp như là suy hô hấp, viêm như là viêm hệ mạch, xơ cứng động mạch, tăng colesterol huyết, tăng axit uric huyết, đau lưng vùng thấp, bệnh túi mật, bệnh gút, ung thư thận, nguy cơ thứ phát của bệnh béo phì như là nguy cơ phì tâm thất trái, chứng đau nửa đầu, chứng nhức đầu, đau do bệnh thần kinh, bệnh Parkinson, chứng loạn thần, chứng tâm thần phân liệt, chứng đỏ mặt, chứng đổ mồ hôi đêm, bệnh về hệ thống tiết niệu/nhiễm genitalium, bệnh có liên quan đến chức năng sinh dục hoặc khả năng thụ thai, chứng rối loạn trầm cảm kéo dài, chứng rối loạn lưỡng cực, chứng rối loạn lưỡng cực I, chứng rối loạn lưỡng cực II, chứng rối loạn tâm thần chu kỳ, chứng rối loạn stress cấp, chứng sợ không gian rộng, chứng rối loạn lo âu lan tỏa, chứng rối loạn ám ảnh cưỡng chế, cơn hoảng loạn, rối loạn hoảng sợ, rối loạn căng thẳng sau sang chấn, rối loạn lo âu phân ly, hội chứng ám ảnh sợ xã hội, chứng rối loạn lo âu, chứng rối loạn tâm thần và thần kinh cấp như là suy não phát triển sau khi phẫu thuật bắc cầu tim hoặc cấy ghép tim, đột quỵ, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy

sống, tổn thương phần đầu, chứng giảm oxi không khí thở vào lúc mới sinh, chứng ngừng tim, tổn thương dây thần kinh do giảm glucoza huyết, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng, tổn thương mắt, bệnh về võng mạc, suy giảm nhận thức, co thắt cơ bắp, chứng run, chứng động kinh, rối loạn có liên quan đến co thắt cơ bắp, chứng mê sảng hoang tưởng, rối loạn mất trí nhớ, suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn nhân cách, chứng nghiện ma túy, rối loạn vận động, hội chứng mệt mỏi mãn tính, mệt mỏi, hội chứng parkinson do kích ứng trị liệu, hội chứng Gilles de la Tourette, chứng múa giật, chứng giật rung cơ, chứng máy cơ, hội chứng chân không yên, chứng loạn trương lực cơ, chứng loạn vận động, chứng rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), chứng rối loạn cư xử, chứng tiểu tiện không tự chủ, triệu chứng cai nghiện thuốc, chứng đau dây thần kinh sinh ba, mất thính giác, chứng ù tai, tổn thương dây thần kinh, bệnh về võng mạc, thoái hóa điểm vàng, nôn, phù não, đau, đau nhức xương khớp, chứng đau khớp, đau răng, chứng mất trương lực, hoặc chấn thương sọ não, chứa hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 1 đến 25 hoặc muối dược dụng của nó.

[0065]

(Mục 28)

Thuốc để điều trị chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, hoặc hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy, chứa hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 1 đến 25 hoặc muối dược dụng của nó.

[0066]

(Mục 29)

Phương pháp điều trị chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, hoặc

hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy, bao gồm cho dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị của hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 1 đến 25 hoặc muối dược dụng của nó cho bệnh nhân khi cần.

[0067]

(Mục 30)

Sử dụng hợp chất theo Mục bất kỳ trong số các Mục 1 đến 25 hoặc muối dược dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, hoặc hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy.

Mô tả chi tiết sáng chế

[0068]

Dưới đây, sáng chế được giải thích cụ thể hơn. Trong phần mô tả này, số lượng các nguyên tử cacbon trong phần định nghĩa "các phần tử thế" có thể chỉ ra, chẳng hạn, "C_{1-6}". Định nghĩa cụ thể "alkyl C_{1-6}" nghĩa là nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Trong phần mô tả này, nhóm phần tử thế mà không kèm theo "được thế tùy ý" hoặc "được thế" nghĩa là nhóm phần tử thế "không được thế". Chẳng hạn, "alkyl C_{1-6}" nghĩa là "alkyl C_{1-6} không được thế".

[0069]

Các nhóm phần tử thế trong phần mô tả này đôi khi có thể được thể hiện mà không có thuật ngữ "nhóm". Trong trường hợp mà "được thế tùy ý" được sử dụng trong phần định nghĩa về các nhóm phần tử thế, số lượng các nhóm thế không bị giới hạn miễn là những sự thế là có thể được, *tức là*, là một hoặc nhiều lần. Nghĩa là số lượng có thể được của các nhóm thế là số lượng có thể thế được trên các nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử cacbon/nitơ trong nhóm phần tử thế mà chấp nhận được để thế. Trừ phi được nêu cụ thể theo cách khác, định nghĩa về mỗi nhóm phần tử thế cũng mở rộng đối với trường hợp mà nhóm phần tử thế bao gồm một phần trong nhóm phần tử thế khác hoặc trường hợp mà nhóm phần

tử thế được gắn vào nhóm phần tử thế khác.

[0070]

Trừ phi được nêu cụ thể theo cách khác, vị trí liên kết của các nhóm phần tử thế không bị giới hạn miễn là vị trí này có thể liên kết được.

[0071]

"Halogen" gồm, chẳng hạn, flo, clo, brom, iot, và tương tự. Ưu tiên là flo hoặc clo.

[0072]

"Alkyl C_{1-4}" nghĩa là nhóm hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và "alkyl C_{1-6}" nghĩa là nhóm hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. "Alkyl C_{1-4}" gồm, chẳng hạn, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, và *tert*-butyl, và "alkyl C_{1-6}" gồm, chẳng hạn, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-etylpropyl, hexyl, và chất đồng phân cấu tạo của chúng, ngoài alkyl C_{1-4} ở trên. Các ví dụ ưu tiên về "alkyl C_{1-6}" hoặc "alkyl C_{1-4}" gồm metyl, etyl, propyl, và isopropyl; ưu tiên hơn là metyl và isopropyl.

[0073]

"Alkylen C_{1-6}" nghĩa là nhóm hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. "Alkylen C_{1-6}" gồm ưu tiên là "alkylen C_{1-4}", ưu tiên hơn là "alkylen C_{1-3}". "Alkylen C_{1-3}" gồm, chẳng hạn, metylen, etylen, propylen, trimetylen, và tương tự. "Alkylen C_{1-4}" gồm, chẳng hạn, butylen, 1,1-dimetyletylen, 1,2-dimetyletylen, 1-metyltrimetylen, 2-metyltrimetylen, và tương tự, ngoài các ví dụ được liệt kê trong "C_{1-3} alkylen" này. "Alkylen C_{1-6}" gồm, chẳng hạn, pentylen, 1,1-dimetyltrimetylen, 1,2-dimetyltrimetylen, 1-metylbutylen, 2-metylbutylen, 1-metylpentylen, 2-metylpentylen, 3-metylpentylen, hexylen, và tương tự, ngoài các ví dụ được liệt kê trong "alkylen C_{1-4}" này.

[0074]

"Xycloalkyl C_{3-7}" nghĩa là nhóm hydrocarbon vòng không thơm (*tức là*, nhóm hydrocarbon bão hòa và nhóm hydrocarbon chưa bão hòa một phần) có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, mà ưu tiên là gồm "xycloalkyl C_{3-6}". "Xycloalkyl C_{3-7}" cũng gồm loại có cầu. "Xycloalkyl C_{3-10}" gồm, chẳng hạn, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, và xycloheptyl.

[0075]

"Xycloalkyl C_{3-7}" cũng gồm vòng ngưng tụ hai vòng trong đó "C_{3-7} xycloalkyl" được ngưng tụ với benzen hoặc vòng có 5 hoặc 6 cạnh có một nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, hoặc oxy, hoặc giống nhau hoặc khác nhau và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại (chẳng hạn, 2 đến 4) của chúng (chẳng hạn, "heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh" được nêu dưới đây, và vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong "heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh" được nêu dưới đây).

[0076]

"Alkoxy C_{1-4}" nghĩa là nhóm oxy được thế bằng "alkyl C_{1-4}" ở trên, và "alkoxy C_{1-6}" nghĩa là nhóm oxy được thế bằng "alkyl C_{1-6}" ở trên. "Alkoxy C_{1-4}" gồm, chẳng hạn, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, và *tert*-butoxy. Ưu tiên là, "alkoxy C_{1-4}" gồm metoxy, etoxy, và isopropoxy.

[0077]

"Xycloalkoxy C_{3-7}" nghĩa là nhóm oxy được thế bằng "xycloalkyl C_{3-7}" ở trên, mà ưu tiên là gồm "xycloalkoxy C_{3-6}". "Xycloalkoxy C_{3-7}" gồm, chẳng hạn, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, và xyclohexyloxy, và ưu tiên là xyclohexyloxy.

[0078]

"Nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10}" nghĩa là nhóm hydrocarbon thơm có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, mà cũng được gọi là "aryl C_{6-10}". Ưu tiên hơn, nó là phenyl.

"Nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10}" gồm, chẳng hạn, phenyl, 1-naphtyl, và 2-naphtyl.

[0079]

"Nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10}" cũng gồm vòng ngưng tụ trong đó "phenyl" được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh có một nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, hoặc oxy, hoặc giống nhau hoặc khác nhau và hai hoặc nhiều (chẳng hạn, 2 đến 4) nguyên tử khác loại của chúng (chẳng hạn, "nhóm heteroxyclyl thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh" được nêu dưới đây, và vòng có 5 hoặc 6 cạnh trong "heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh" được nêu dưới đây), hoặc vòng xycloalkyl có 5 đến 7 cạnh (chẳng hạn, xyclopentan, xyclohexan và xycloheptan).

[0080]

"Nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh" nghĩa là nhóm thơm một vòng hoặc nhiều vòng có 5 đến 10 cạnh có một nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử nitơ, lưu huỳnh, hoặc oxy, hoặc giống nhau hoặc khác nhau và hai hoặc nhiều (chẳng hạn, 2 đến 4) nguyên tử khác loại của chúng, ngoài các nguyên tử cacbon là các nguyên tử vòng, ưu tiên là, "nhóm heteroxyclyl thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh". "Nhóm heteroxyclyl thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh" nghĩa là nhóm thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh nằm trong "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh".

[0081]

Nhóm heteroxyclyl thơm nhiều vòng trong "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh" gồm, chẳng hạn, vòng ngưng tụ trong đó hai vòng khác loại thơm một vòng giống nhau hoặc khác nhau được ngưng tụ, hoặc vòng khác loại thơm một vòng và vòng thơm (chẳng hạn, benzen) hoặc vòng không thơm (chẳng hạn, xyclohexan) được ngưng tụ.

"Nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh" gồm, chẳng hạn, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và pyridazinyl. Phương án khác gồm, ưu tiên là, benzofuranyl trong đó vị trí liên kết là trên vòng heteroaryl (furan),

pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và pyridazinyl.

[0082]

"Vòng cacbon bão hòa C_{3-6}" nghĩa là nhóm hydrocarbon chưa bão hòa một phần hoặc bão hòa một vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. "Vòng cacbon bão hòa C_{3-6}" gồm, chẳng hạn, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xyclopropen, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, và xyclohexadien, và ưu tiên là xyclopropan và xyclobutan.

[0083]

"Vòng khác loại bão hòa có 4 đến 10 cạnh" nghĩa là vòng khác loại bão hòa một vòng hoặc hai vòng gồm có 4 đến 10 nguyên tử, mà có các nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau và một hoặc nhiều nguyên tử (chẳng hạn, 2 đến 4, ưu tiên là 2 đến 3, ưu tiên hơn là 2) được lựa chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, và nguyên tử lưu huỳnh, ngoài các nguyên tử cacbon là các nguyên tử vòng. Vòng khác loại có thể gồm vòng khác loại chưa bão hòa một phần, vòng khác loại có cầu một phần, và vòng khác loại spiro một phần. Vòng khác loại được ưu tiên của chúng là vòng khác loại bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh. Vòng khác loại bão hòa hai vòng cũng gồm vòng ngưng tụ của vòng khác loại bão hòa một vòng, và benzen hoặc vòng khác loại thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh. Và, vòng khác loại bão hòa có thể còn chứa một hoặc hai carbonyl, thiocarbonyl, sulfinyl, hoặc sulfonyl, tức là, vòng khác loại bão hòa gồm, chẳng hạn, nhóm vòng như là lactam, thiolactam, lacton, thiolacton, imit vòng, carbamat vòng, và thiocarbamat vòng, trong đó số lượng các nguyên tử hợp thành vòng có 4 đến 10 cạnh (*tức là*, kích thước vòng) hoặc số lượng các nguyên tử khác loại hợp thành vòng khác loại không tính nguyên tử oxy trong carbonyl, sulfinyl, và sulfonyl, và nguyên tử lưu huỳnh trong thiocarbonyl. "Vòng khác loại bão hòa có 4 đến 10 cạnh" gồm ưu tiên là "vòng khác loại bão hòa có 4 đến 8 cạnh" một vòng hoặc hai vòng, ưu tiên hơn là "vòng khác loại bão hòa có 4 đến 6 cạnh" một vòng, và thậm chí ưu tiên hơn là "vòng khác loại bão hòa có 5

hoặc 6 cạnh" một vòng. "Vòng khác loại bão hòa có 4 đến 10 cạnh" gồm, chẳng hạn, piperazin, oxetanyl, azetidinyl, pyranyl, tetrahydrofuryl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, homopiperidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, dioxothiomorpholinyl, hexametyleniminyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, oxoimidazolidinyl, dioxoimidazolidinyl, oxooxazolidinyl, dioxooxazolidinyl, dioxothiazolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và tetrahydropyridinyl, và ưu tiên là pyranyl, tetrahydrofuryl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, và morpholinyl. "Vòng khác loại bão hòa hai vòng" gồm, chẳng hạn, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, dihydropurinyl, dihydrothiazolopyrimidinyl, dihydrobenzodioxanyl, isoindolinyl, indazolyl, pyrolopyridinyl, tetrahydroquinolinyl, decahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, tetrahydronaphthyridinyl, và tetrahydropyrido-azepinyl.

[0084]

"Nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 6 cạnh" nghĩa là phần tử thế hóa trị một có nguồn gốc từ "vòng khác loại bão hòa có 4 đến 6 cạnh" mà thuộc "vòng khác loại bão hòa có 4 đến 10 cạnh" ở trên. Ưu tiên là nó gồm azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl.

"Dị vòng bão hòa chứa nitơ có 3 đến 7 cạnh" mà được tạo ra bằng cách lấy cùng R^{b8} và R^{b9} với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tương ứng với "vòng khác loại bão hòa có 4 đến 10 cạnh" ở trên trong đó số lượng các nguyên tử hợp thành vòng là từ 3 đến 7, và một nguyên tử nitơ có trong đó là nguyên tử hợp thành vòng ngoài các nguyên tử cacbon.

[0085]

Hợp chất của sáng chế gồm hydrat, solvat, và chất đa hình tinh thể khác nhau của chúng.

[0086]

Hợp chất của sáng chế có thể gồm một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị như là D, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{35}S, ^{18}F, và ^{125}I bằng cách thế, và hợp chất được thế đồng vị như vậy cũng được bao gồm trong hợp chất của sáng chế.

[0087]

"Muối dược dụng" được sử dụng ở đây nghĩa là muối cộng axit sử dụng được về mặt dược và muối cộng bazơ sử dụng được về mặt dược. "Muối dược dụng" gồm, nhưng không giới hạn ở đó chẳng hạn, muối cộng axit như là axetat, propionat, butyrat, format, trifloaxetat, maleat, fumarat, tartrat, xitrat, stearat, sucxinat, etylsucxinat, malonat, lactobionat, gluconat, glucoheptonat, benzoat, metansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat (tosylat), laurylsulfat, malat, ascorbat, mandelat, saccharin, xinafoat, pamoat, xinnamat, adipat, xystein, N-axetylxystein, hydroclorua, hydrobromua, phosphat, sulfat, hydroiodua, nicotinat, oxalat, picrat, thioxyanat, undecanoat, polyacrylat, và polyme carboxy vinyl; muối cộng bazơ vô cơ như là muối lithi, muối natri, muối kali, và muối canxi; muối cộng bazơ hữu cơ như là morpholin và piperidin; và muối cộng axit amino như là aspartat và glutamat.

[0088]

Các hợp chất sáng chế có thể được cho dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa trực tiếp hoặc dạng bào chế thích hợp như là sản phẩm thuốc, thuốc, và dược phẩm. Dạng bào chế của chúng có thể bao gồm, chẳng hạn, viên nén, viên nang, bột, hạt nhỏ, chất lỏng, huyền phù, dịch tiêm truyền, tấm dán, tấm dán gel, và tương tự, nhưng không giới hạn ở đó. Dạng bào chế có thể được điều chế bằng các chất phụ gia dược dụng theo các cách thức đã biết.

[0089]

Các chất phụ gia có thể được chọn cho bất kỳ mục đích nào, gồm tá dược, tác nhân phân rã, chất kết dính, chất hóa lỏng, chất bôi trơn, tác nhân phủ, chất hòa tan, tác nhân làm hòa tan, chất làm đặc, tác nhân phân tán, tác nhân làm ổn định, tác nhân làm ngọt, chất tạo hương, và tương tự. Cụ thể là, chúng gồm, chẳng

hạn, lactoza, mannitol, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylxenluloza được thế thấp, tinh bột ngô, tinh bột được tiền gelatin hóa một phần, carmeloza canxi, croscarmeloza natri, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, rượu polyvinyl, magie stearat, natri stearyl fumarat, polyetylen glycol, propylen glycol, titan oxit, talc, và tương tự.

[0090]

Liều dùng của hợp chất sáng chế nên được xác định thích hợp phụ thuộc vào đối tượng cho dùng, đường dùng, bệnh mục tiêu, và độ tuổi, trọng lượng cơ thể, và tình trạng của các bệnh nhân. Chẳng hạn, trong trường hợp cho dùng đường miệng, khoảng 0,01 mg là tối thiểu đến 10000 mg là tối đa có thể được cho dùng một ngày đối với người lớn trong một đến vài phần.

[0091]

Hợp chất của sáng chế có hoạt tính chủ vận đối với thụ thể orexin. Nhờ đó, hợp chất có thể là thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến thụ thể orexin. Bệnh gồm, chẳng hạn, chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy, hội chứng ngủ nhiều gồm cả hội chứng ngủ nhiều ban ngày (ví dụ hội chứng Kleine-Levin, chứng trầm cảm nghiêm trọng kèm theo hội chứng ngủ nhiều, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson, bệnh liệt trên nhân tiến triển, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Moebius, hội chứng giảm thông khí, bệnh Niemann-Pick typ C, bệnh dập não, bệnh nhồi máu não, bệnh u não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm não Rasmussen, bệnh não Wernicke, bệnh viêm não hệ viền, bệnh não Hashimoto), hôn mê, mất ý thức, bệnh béo phì (ví dụ bệnh dưỡng bào ác tính, bệnh béo phì ngoại lai, bệnh béo phì tăng tiết insulin, bệnh béo phì do thừa huyết tương, bệnh béo phì do tuyến yên, bệnh béo phì do huyết tương giảm, bệnh béo phì do giảm

chức năng tuyến giáp, bệnh béo phì do rối loạn chức năng vùng dưới đồi, bệnh béo phì triệu chứng, bệnh béo phì ở trẻ em, bệnh béo phì thân trên, bệnh béo phì do ăn uống, bệnh béo phì do tuyến sinh dục, bệnh tế bào mast hệ thống, bệnh béo phì nguyên phát, bệnh béo phì kiểu trung tâm), hội chứng kháng insulin, bệnh Alzheime, suy giảm nhận thức như là hôn mê, tác dụng phụ hoặc biến chứng gây ra bởi gây mê, rối loạn giấc ngủ, gặp vấn đề về giấc ngủ, chứng mất ngủ, giấc ngủ gián đoạn, rung giật cơ ban đêm, gián đoạn giấc ngủ REM, rối loạn nhịp sinh học do lệch múi giờ, hội chứng rối loạn nhịp sinh học do lệch múi giờ, rối loạn giấc ngủ của những người làm việc theo ca, chứng khó ngủ, chứng hoảng sợ ban đêm, chứng trầm cảm, chứng trầm cảm nghiêm trọng, chứng mộng du, chứng đái dầm, rối loạn giấc ngủ, hội chứng hoàng hôn Alzheime, bệnh có liên quan đến nhịp ngày đêm, chứng đau cơ xơ hóa, tình trạng do giảm chất lượng giấc ngủ, chứng cuồng ăn, chứng rối loạn ăn uống ám ảnh, các bệnh liên quan đến bệnh béo phì, bệnh cao huyết áp, các loại bệnh đái tháo đường, mức insulin huyết tương tăng cao/kháng insulin, tăng lipit huyết, chứng mỡ máu cao, ung thư nội mạc tử cung, ung thư nội vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại tràng, ung thư, viêm xương khớp, ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn, bệnh sỏi mật, bệnh sỏi túi mật, bệnh tim, nhịp tim bất thường, chứng loạn nhịp, chứng nhồi máu cơ tim, chứng suy tim xung huyết, chứng suy tim, bệnh tim mạch vành, bệnh tim mạch, đột tử, bệnh buồng chứng đa nang, bệnh u sọ hầu, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Froehlich, chứng thiếu hocmon tăng trưởng, chứng tầm vóc thấp biến thể thông thường, hội chứng Turner, trẻ em bị mắc bệnh thừa nguyên bào bạch huyết cấp tính, hội chứng X, bất thường hocmon sinh sản, suy giảm khả năng thụ thai, chứng vô sinh, chứng giảm chức năng tuyến sinh dục ở đàn ông, chứng rối loạn chức năng sinh sản/sinh dục như là chứng rậm lông ở phụ nữ, khuyết tật thai nhi có liên quan đến bệnh béo phì của sản phụ, chứng rối loạn nhu động dạ dày-ruột như là chứng trào ngược dạ dày-thực quản liên quan đến bệnh béo phì, bệnh béo phì hội chứng giảm thông khí (hội chứng Pickwickian), bệnh hô hấp như là suy hô hấp, viêm như là viêm

hệ mạch, xơ cứng động mạch, tăng colesterol huyết, tăng axit uric huyết, đau lưng vùng thấp, bệnh túi mật, bệnh gút, ung thư thận, nguy cơ thứ phát của bệnh béo phì như là nguy cơ phì tâm thất trái, chứng đau nửa đầu, chứng nhức đầu, đau do bệnh thần kinh, bệnh Parkinson, chứng loạn thần, chứng tâm thần phân liệt, chứng đỏ mặt, chứng đổ mồ hôi đêm, bệnh về hệ thống tiết niệu/nhiễm genitalium, bệnh có liên quan đến chức năng sinh dục hoặc khả năng thụ thai, chứng rối loạn trầm cảm kéo dài, chứng rối loạn lưỡng cực, chứng rối loạn lưỡng cực I, chứng rối loạn lưỡng cực II, chứng rối loạn tâm thần chu kỳ, chứng rối loạn stress cấp, chứng sợ không gian rộng, chứng rối loạn lo âu lan tỏa, chứng rối loạn ám ảnh cưỡng chế, cơn hoảng loạn, rối loạn hoảng sợ, rối loạn căng thẳng sau sang chấn, rối loạn lo âu phân ly, hội chứng ám ảnh sợ xã hội, chứng rối loạn lo âu, chứng rối loạn tâm thần và thần kinh cấp như là suy não phát triển sau khi phẫu thuật bắc cầu tim hoặc cấy ghép tim, đột quỵ, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy sống, tổn thương phần đầu, chứng giảm oxi không khí thở vào lúc mới sinh, chứng ngừng tim, tổn thương dây thần kinh do giảm glucoza huyết, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng, tổn thương mắt, bệnh về võng mạc, suy giảm nhận thức, co thắt cơ bắp, chứng run, chứng động kinh, rối loạn có liên quan đến co thắt cơ bắp, chứng mê sảng hoang tưởng, rối loạn mất trí nhớ, suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn nhân cách, chứng nghiện ma túy, rối loạn vận động, hội chứng mệt mỏi mãn tính, mệt mỏi, hội chứng parkinson do kích ứng trị liệu, hội chứng Gilles de la Tourette, chứng múa giật, chứng giật rung cơ, chứng máy cơ, hội chứng chân không yên, chứng loạn trương lực cơ, chứng loạn vận động, chứng rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), chứng rối loạn cư xử, chứng tiểu tiện không tự chủ, triệu chứng cai nghiện thuốc, chứng đau dây thần kinh sinh ba, mất thính giác, chứng ù tai, tổn thương dây thần kinh, bệnh về võng mạc, thoái hóa điểm vàng, nôn, phù não, đau, đau nhức xương khớp, chứng đau khớp, đau răng, chứng mất trương lực, và chấn thương sọ não; và ưu tiên là chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ

nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, và hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy.

[0092]

Dưới đây, các quy trình điều chế hợp chất của sáng chế có công thức (1) được lấy làm ví dụ cùng với các ví dụ, nhưng các quy trình của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

[0093]

Quy trình điều chế

Hợp chất của sáng chế có thể được tổng hợp theo mỗi Quy trình điều chế được thể hiện dưới đây hoặc sự kết hợp của nó với quy trình tổng hợp đã biết.

Mỗi hợp chất trong các sơ đồ dưới đây có thể tồn tại là muối của nó, trong đó muối gồm, chẳng hạn, "muối dược dụng" được nêu ở trên. Các sơ đồ dưới đây được bộc lộ chỉ là các ví dụ, như vậy cũng có thể điều chế tùy ý hợp chất sáng chế bằng quy trình khác dựa trên kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trong lĩnh vực hóa học hữu cơ tổng hợp.

[0094]

Trong mỗi Quy trình điều chế được mô tả dưới dây, các nhóm bảo vệ có thể được sử dụng nếu cần, ngay cả nếu việc sử dụng các nhóm bảo vệ không được nêu rõ. Và, các nhóm bảo vệ có thể được khử bảo vệ sau khi phản ứng được hoàn thành hoặc một chuỗi các phản ứng đã được thực hiện để thu được hợp chất mong muốn.

[0095]

Để làm các nhóm bảo vệ như vậy, chẳng hạn, các nhóm bảo vệ chung được mô tả trong các tài liệu *T. W. Greene, and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"*, 3rd Ed., *John Wiley & Sons, Inc.,* New York *(1999)*, và tương tự có thể được sử dụng. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ amino

gồm, chẳng hạn, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-toluensulfonyl, o-nitrobenzensulfonyl, tetrahydropyranyl, và tương tự; các ví dụ về các nhóm bảo vệ hydroxy gồm, chẳng hạn, trialkylsilyl, axetyl, benzyl, tetrahydropyranyl, metoxymetyl, và tương tự; các ví dụ về các nhóm bảo vệ aldehyt gồm, chẳng hạn, dialkylaxetal, alkylaxetal vòng, và tương tự; và các ví dụ về các nhóm bảo vệ carboxyl gồm, chẳng hạn, este tert-butyl, orthoeste, amit, và tương tự.

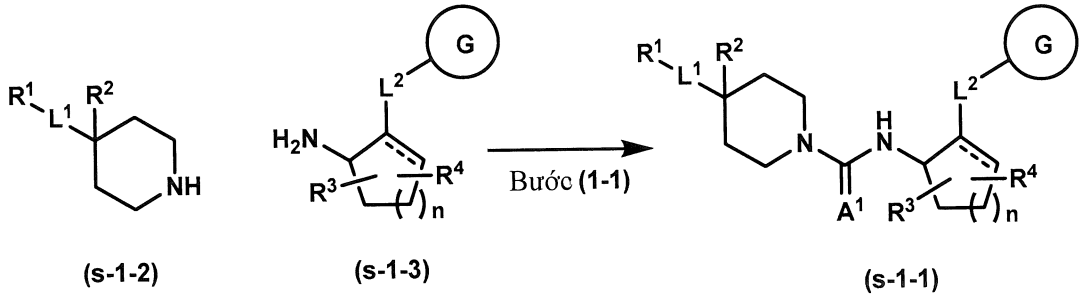
[0096]

Việc đưa vào và loại bỏ các nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng phương pháp được sử dụng thông thường trong hóa học hữu cơ tổng hợp (chẳng hạn, xem tài liệu *T. W. Greene, and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"*, 3rd Ed., *John Wiley & Sons, Inc.*, New York *(1999)*), hoặc phương pháp tương tự.

[0097]

<u>Quy trình điều chế 1:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó, hợp chất có công thức (s-1-1) hoặc muối dược dụng của nó mà là hợp chất có công thức (1) trong đó A^3 là nguyên tử nitơ có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^1 - R^4, L^1, L^2, n, Vòng G, A^1, và liên kết kèm theo đường đứt nét là như được định nghĩa trong Mục 1.

[0098]

Bước (1-1):

Hợp chất (s-1-1) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-

1-2) và hợp chất (s-1-3) trong dung môi trơ thích hợp dưới điều kiện phản ứng của sự công thức hóa liên kết ure. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng triphosgen, 4-nitrophenyl clorofomat, 1,1'-carbonyldiimidazol, hoặc thiophosgen. Bazơ được sử dụng trong phản ứng này, và bazơ được sử dụng ở đây gồm trietylamin và diisopropyletylamin. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

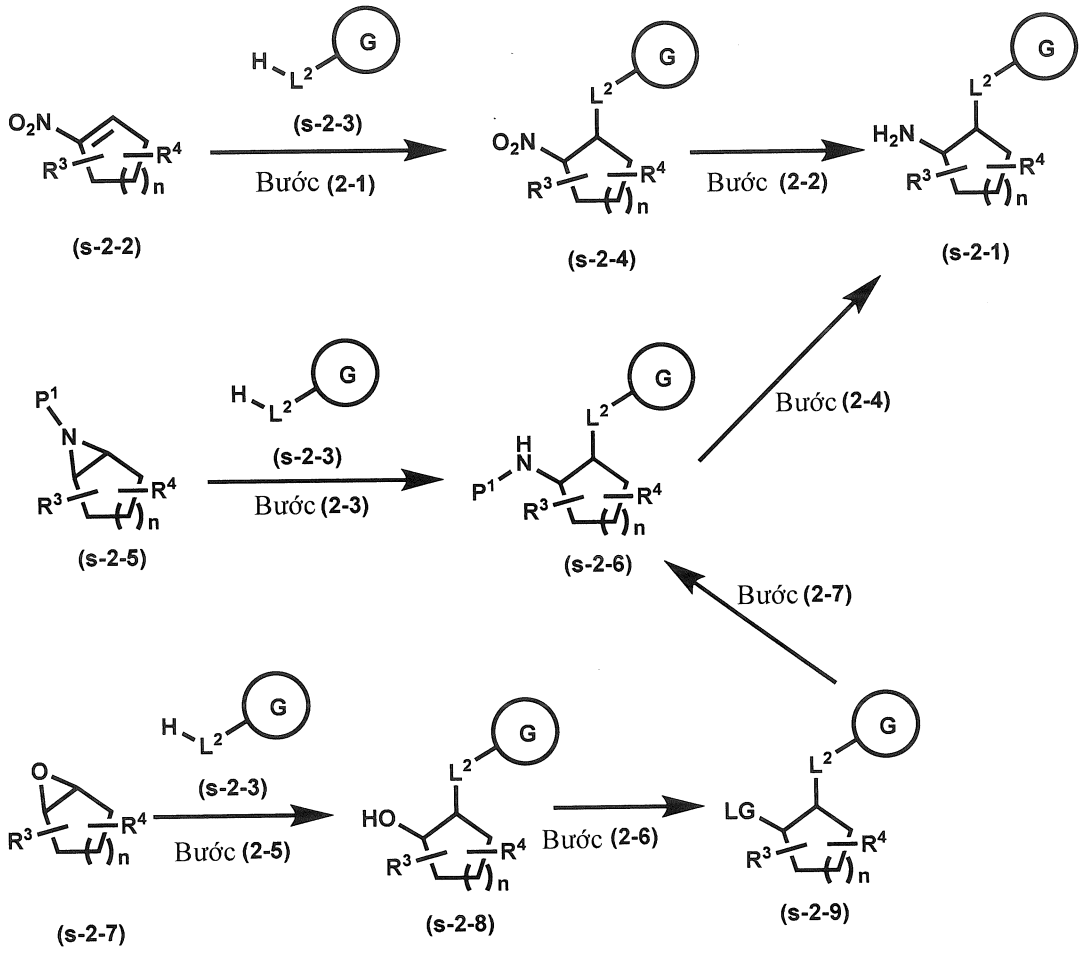
[0099]

Trong Bước (1-1), hợp chất trung gian như là isoxyanat có thể được tách riêng, tiếp theo là chuyển hóa hợp chất trung gian.

[0100]

<u>Quy trình điều chế 2:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (s-1-3), hợp chất có công thức (s-2-1) mà là hợp chất có công thức (s-1-3) không có liên kết chưa bão hòa trong vòng có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây, với điều kiện là L^2 là nguyên tử oxy hoặc $-NR^{10}-$, hoặc L^2 là liên kết đơn và vòng G được nối với xycloalkyl qua nguyên tử nitơ trên đó, trong đó R^{10} là H hoặc alkyl C_{1-4}, định nghĩa này được sử dụng dưới đây trừ phi được chỉ ra theo cách khác.



trong đó R^3, R^4, L^2, n, và Vòng G là như được định nghĩa trong Mục 1; P^1 là nhóm bảo vệ thích hợp; và LG là nhóm rời chuyển thích hợp, các định nghĩa này được sử dụng dưới đây trừ phi được chỉ rõ theo cách khác.

[0101]

Hợp chất (s-2-1) có thể được điều chế từ hợp chất (s-2-2) qua Bước (2-1) và Bước (2-2).

[0102]

Bước (2-1):

Hợp chất (s-2-4) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-2-2) và hợp chất (s-2-3) trong dung môi trơ thích hợp mà không có các chất phụ gia hoặc với sự có mặt của axit hoặc bazơ. Axit được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, axit proton như là axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, và axit p-toluensulfonic; và axit Lewis như là kẽm(II) clorua, scandi(III) triflat, đồng(I) clorua, bo triflorua, axit boronic, và

boronat este. Bazơ được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, và DBU; bazơ vô cơ như là natri hydro carbonat, natri carbonat, và kali carbonat; alkoxit kim loại như là kali tert-butoxit; thuốc thử hữu cơ-kim loại như là n-butyl lithi và isopropylmagie clorua; và thuốc thử amit kim loại như là LDA và LHMDS. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0103]

Bước (2-2):

Hợp chất (s-2-1) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-2-4) trong dung môi trơ thích hợp hoặc trong môi trường hydro nếu cần, ở điều kiện thông thường của sự khử nitro. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng sắt, kẽm, thiếc(II) clorua, nicken Raney, paladi cacbon, hoặc paladi(II) hydroxit. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat; và dung môi rượu như là metanol và etanol. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0104]

Hợp chất (s-2-1) có thể cũng được điều chế từ hợp chất (s-2-5) qua Bước (2-3) và Bước (2-4).

[0105]

Bước (2-3):

Hợp chất (s-2-6) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-

2-5) và hợp chất (s-2-3) trong dung môi trơ thích hợp mà không có các chất phụ gia hoặc với sự có mặt của axit hoặc bazơ ở điều kiện thông thường của phản ứng mở vòng aziridin. Axit được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, axit proton như là axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, và axit p-toluensulfonic; và axit Lewis như là kẽm(II) clorua, scandi(III) triflat, đồng(I) clorua, bo triflorua, axit boronic, và boronat este. Bazơ được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, và DBU; bazơ vô cơ như là natri hydro carbonat, natri carbonat, và kali carbonat; alkoxit kim loại như là kali tert-butoxit; thuốc thử hữu cơ-kim loại như là n-butyl lithi và isopropylmagie clorua; và thuốc thử amit kim loại như là LDA và LHMDS. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0106]

Bước (2-4):

Hợp chất (s-2-1) có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất (s-2-6) theo cách đã biết (chẳng hạn, cách được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.), Comprehensive Organic Transformation, edited by R. C. Larock, VCH publisher Inc., 1989, v.v..) hoặc cách tương tự.

[0107]

Hợp chất (s-2-1) có thể cũng được điều chế từ hợp chất (s-2-7) qua Bước (2-5) - Bước (2-7), và Bước (2-4).

[0108]

Bước (2-5):

Hợp chất (s-2-8) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-2-7) và hợp chất (s-2-3) trong dung môi trơ thích hợp mà không có các chất phụ gia hoặc với sự có mặt của axit hoặc bazơ ở điều kiện thông thường của phản ứng mở vòng epoxit. Axit được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, axit proton như là axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, và axit p-toluensulfonic; và axit Lewis như là bo triflorua, kẽm(II) clorua, scandi(III) triflat, đồng(I) clorua, axit boronic, và boronat este. Bazơ được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, và DBU; bazơ vô cơ như là natri hydro carbonat, natri carbonat, và kali carbonat; alkoxit kim loại như là kali tert-butoxit; thuốc thử hữu cơ-kim loại như là n-butyl lithi và isopropylmagie clorua; và thuốc thử amit kim loại như là LDA và LHMDS. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0109]

Bước (2-6):

Hợp chất (s-2-9) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-2-8) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng chuyển hóa từ nhóm hydroxy tới nhóm rời chuyển. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua, hoặc triflometansulfonyl clorua. Bazơ được sử dụng trong phản ứng này, và bazơ được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, và DBU; bazơ vô cơ như là natri hydro carbonat, natri carbonat, và kali carbonat; alkoxit kim loại như là kali *tert*-butoxit; thuốc thử hữu cơ-kim loại như là n-butyl lithi và isopropylmagie clorua; và thuốc thử amit kim loại như là LDA và LHMDS. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen

hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0110]

Bước (2-7):

Hợp chất (s-2-6) có thể được điều chế trong phản ứng thế ái nhân chung với hợp chất (s-2-9), P^1NH_2, và bazơ. Bazơ được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, và DBU; bazơ vô cơ như là natri hydro carbonat, natri carbonat, và kali carbonat; alkoxit kim loại như là kali tert-butoxit; thuốc thử hữu cơ-kim loại như là n-butyl lithi và isopropylmagie clorua; và thuốc thử amit kim loại như là LDA và LHMDS. Dung môi được sử dụng ở đây gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

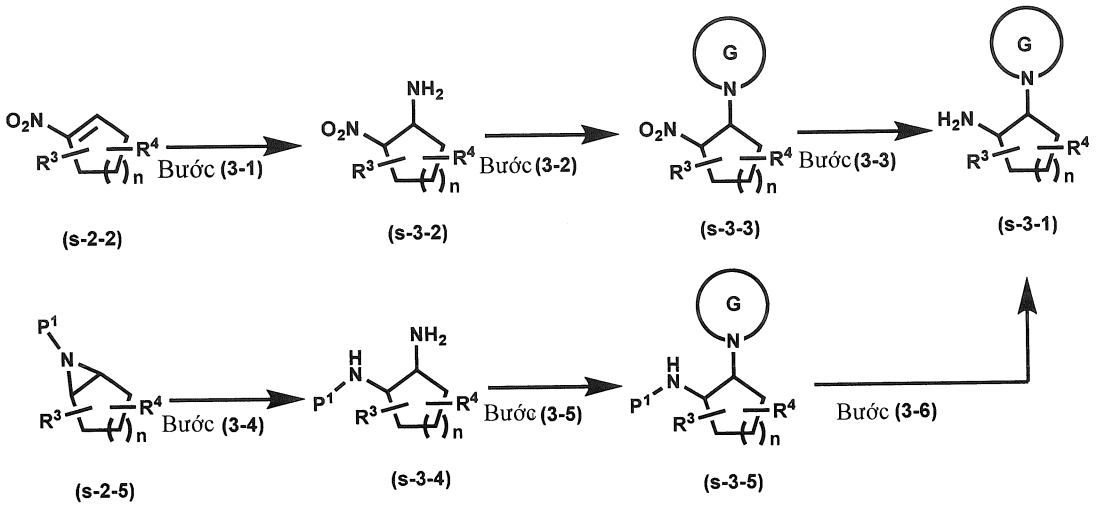
[0111]

Bước (2-6) và Bước (2-7) có thể được thực hiện là một bước mà không có bước tách hợp chất trung gian. Và, Bước (2-6) và Bước (2-7) có thể cũng được thực hiện là một bước dưới điều kiện phản ứng Mitsunobu.

[0112]

<u>Quy trình điều chế 3-1:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (s-2-1), hợp chất có công thức (s-3-1) mà là hợp chất có công thức (s-2-1) trong đó L^2 là liên kết đơn và Vòng G liên kết với xycloalkyl qua nguyên tử nitơ trong đó có thể cũng được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^3, R^4, n, và Vòng G là như được định nghĩa trong Mục 1.

[0113]

Hợp chất (s-3-1) có thể được điều chế từ hợp chất (s-2-2) qua Bước (3-1) - Bước (3-3).

[0114]

Bước (3-1):

Hợp chất (s-3-2) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-1) với hợp chất (s-2-2) và amoniac hoặc thuốc thử tương đương amoniac mà gồm thuốc thử amin được bảo vệ mà được khử bảo vệ sau khi amin hóa và chất cảm ứng azit mà được khử sau khi azit hóa.

[0115]

Bước (3-2):

Hợp chất (s-3-3) có thể được điều chế theo sự công thức hóa vòng khác loại chứa nitơ với hợp chất (s-3-2). Chẳng hạn, hợp chất (s-3-3) trong đó Vòng G là piperazin có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-3-2) với N-benzyl-bis(2-cloetyl)amin, tiếp theo là khử bảo vệ và alkyl hóa.

[0116]

Bước (3-3):

Hợp chất (s-3-1) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-2) với hợp chất (s-3-3).

[0117]

Hợp chất (s-3-1) có thể cũng được điều chế từ hợp chất (s-2-5) qua Bước (3-4) - Bước (3-6).

[0118]

Bước (3-4):

Hợp chất (s-3-4) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-3) với hợp chất (s-2-5) và amoniac hoặc thuốc thử tương đương amoniac mà gồm thuốc thử amin được bảo vệ mà được khử bảo vệ sau khi amin hóa và chất cảm ứng azit mà được khử sau khi azit hóa.

[0119]

Bước (3-5):

Hợp chất (s-3-5) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (3-2) với hợp chất (s-3-4).

[0120]

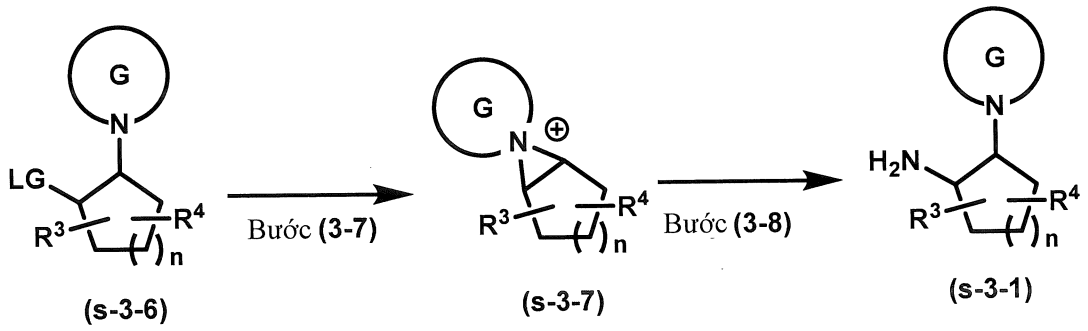
Bước (3-6):

Hợp chất (s-3-1) có thể được điều chế theo sự khử bảo vệ tương tự Bước (2-4) với hợp chất (s-3-5).

[0121]

<u>Quy trình điều chế 3-2:</u>

Hợp chất theo công thức (s-3-1) có thể cũng được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^3, R^4, n, và Vòng G là như được định nghĩa trong Mục 1.

[0122]

Hợp chất (s-3-1) có thể được điều chế từ hợp chất (s-3-6) qua Bước (3-7) và Bước (3-8).

[0123]

Bước (3-7):

Hợp chất (s-3-6) là hợp chất (s-2-9) trong Quy trình điều chế 2, trong đó L^2 là liên kết đơn và Vòng G được nối với xycloalkyl qua nguyên tử nitơ trong đó. Hợp chất (s-3-7) có thể được điều chế trong phản ứng thế ái nhân chung giống Bước (2-7) với hợp chất (s-3-6) và bazơ thông thường như phản ứng nội phân tử. Hợp chất (s-3-7) có thể được sử dụng trong bước tiếp theo mà không có sự tách riêng.

[0124]

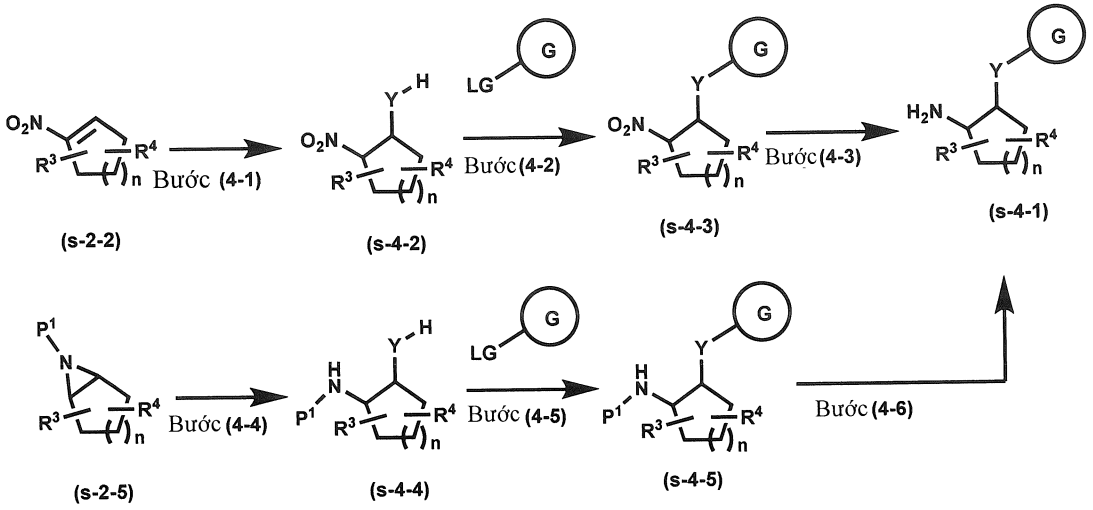
Bước (3-8):

Hợp chất (s-3-1) có thể được điều chế theo phản ứng mở vòng chung với hợp chất (s-3-7) và amoniac hoặc thuốc thử tương đương amoniac mà gồm thuốc thử amin được bảo vệ mà được khử bảo vệ sau khi amin hóa và chất cảm ứng azit mà được khử sau khi azit hóa.

[0125]

<u>Quy trình điều chế 4:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (s-2-1), hợp chất có công thức (s-4-1) mà là hợp chất có công thức (s-2-1) trong đó L^2 là O hoặc NR^{10} có thể cũng được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^3, R^4, n, và Vòng G là như được định nghĩa trong Mục 1; và Y là O hoặc NR^{10}, các định nghĩa này được sử dụng dưới đây trừ phi được chỉ rõ theo cách khác.

[0126]

Hợp chất (s-4-1) có thể được điều chế từ hợp chất (s-2-2) qua Bước (4-1) - Bước (4-3).

[0127]

Bước (4-1):

Hợp chất (s-4-2) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-2-2) theo cách tương tự Bước (2-1) với YH_2 hoặc thuốc thử tương đương YH_2 mà gồm thuốc thử được bảo vệ P^2YH mà được khử bảo vệ sau phản ứng cộng, trong đó P^2 là nhóm bảo vệ thích hợp, định nghĩa này được sử dụng dưới đây trừ phi được chỉ ra theo cách khác.

[0128]

Bước (4-2):

Hợp chất (s-4-3) có thể được điều chế theo phản ứng thế ái nhân chung hoặc phản ứng thế ái nhân thơm với hợp chất (s-4-2), Vòng G kèm theo nhóm rời chuyển, và bazơ. Bazơ được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, và DBU; bazơ vô cơ như là natri hydro carbonat, natri carbonat, và kali carbonat; alkoxit kim loại như là kali *tert*-butoxit; thuốc thử

hữu cơ-kim loại như là n-butyl lithi và isopropylmagie clorua; và thuốc thử amit kim loại như là LDA và LHMDS. Dung môi được sử dụng ở đây gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0129]

Bước (4-3):

Hợp chất (s-4-1) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-2) với hợp chất (s-4-3).

[0130]

Hợp chất (s-4-1) có thể cũng được điều chế từ hợp chất (s-2-5) qua Bước (4-4) - Bước (4-6).

[0131]

Bước (4-4):

Hợp chất (s-4-4) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-2-5) theo cách tương tự Bước (2-3) với YH_2 hoặc thuốc thử tương đương YH_2 mà gồm thuốc thử được bảo vệ P^2YH mà được khử bảo vệ sau phản ứng cộng.

[0132]

Bước (4-5):

Hợp chất (s-4-5) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (4-2) với hợp chất (s-4-4).

[0133]

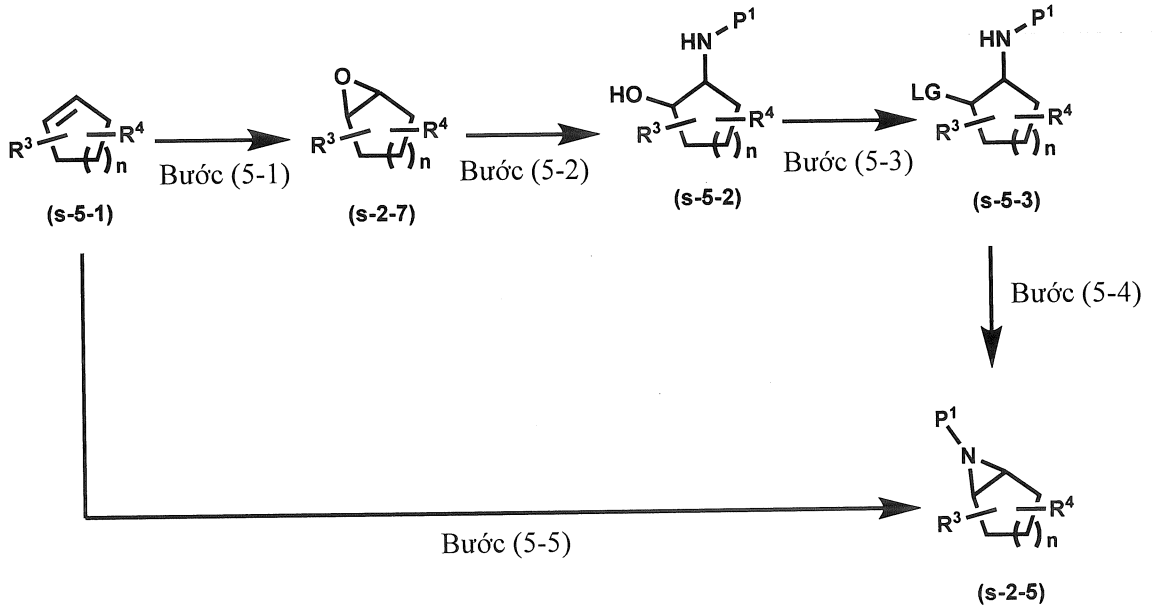
Bước (4-6):

Hợp chất (s-4-1) có thể được điều chế theo sự khử bảo vệ tương tự Bước (2-4) với hợp chất (s-4-5).

[0134]

Quy trình điều chế 5:

Hợp chất có công thức (s-2-5) có thể cũng được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^3, R^4, và n là như được định nghĩa trong Mục 1.

[0135]

Hợp chất (s-2-5) có thể được điều chế từ hợp chất (s-5-1) qua Bước (5-1) - Bước (5-4).

[0136]

Bước (5-1):

Hợp chất (s-2-7) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-5-1) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của sự công thức hóa epoxit. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng tác nhân oxy hóa như là dung dịch hydro peroxit, mCPBA, tert-butyl hydroperoxit, và Oxone. Trong phản ứng này, chất xúc tác kim loại như là V, Mo, Al, Ti, Fe, Ta, Zr, Nb, W, và Re có thể được sử dụng, nếu thích hợp. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0137]

Bước (5-2):

Hợp chất (s-5-2) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-5) với hợp chất (s-2-7) và P^1NH_2 trong dung môi trơ thích hợp.

[0138]

Bước (5-2) có thể được thực hiện trong quy trình gồm cho phản ứng hợp chất (s-2-7) và amoniac hoặc thuốc thử tương đương amoniac mà gồm thuốc thử amin được bảo vệ mà được khử bảo vệ sau khi amin hóa và chất cảm ứng azit mà được khử sau khi azit hóa, và sau đó khử bảo vệ sản phẩm với nhóm bảo vệ P^1.

[0139]

Bước (5-3):

Hợp chất (s-5-3) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-6) với hợp chất (s-5-2) trong dung môi trơ thích hợp.

[0140]

Bước (5-4):

Hợp chất (s-2-5) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-5-3) với sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng tạo vòng nội phân tử. Bazơ được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, và DBU; bazơ vô cơ như là natri hydro carbonat, natri carbonat, và kali carbonat; alkoxit kim loại như là kali tert-butoxit; thuốc thử hữu cơ-kim loại như là n-butyl lithi và isopropylmagie clorua; và thuốc thử amit kim loại như là LDA và LHMDS. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0141]

Bước (5-3) và Bước (5-4) có thể được thực hiện là một bước mà không tách hợp chất trung gian. Và, (5-3) và Bước (5-4) có thể cũng được thực hiện là một bước dưới điều kiện phản ứng Mitsunobu.

[0142]

Hợp chất (s-2-5) có thể cũng được điều chế từ hợp chất (s-5-1) qua Bước (5-5).

[0143]

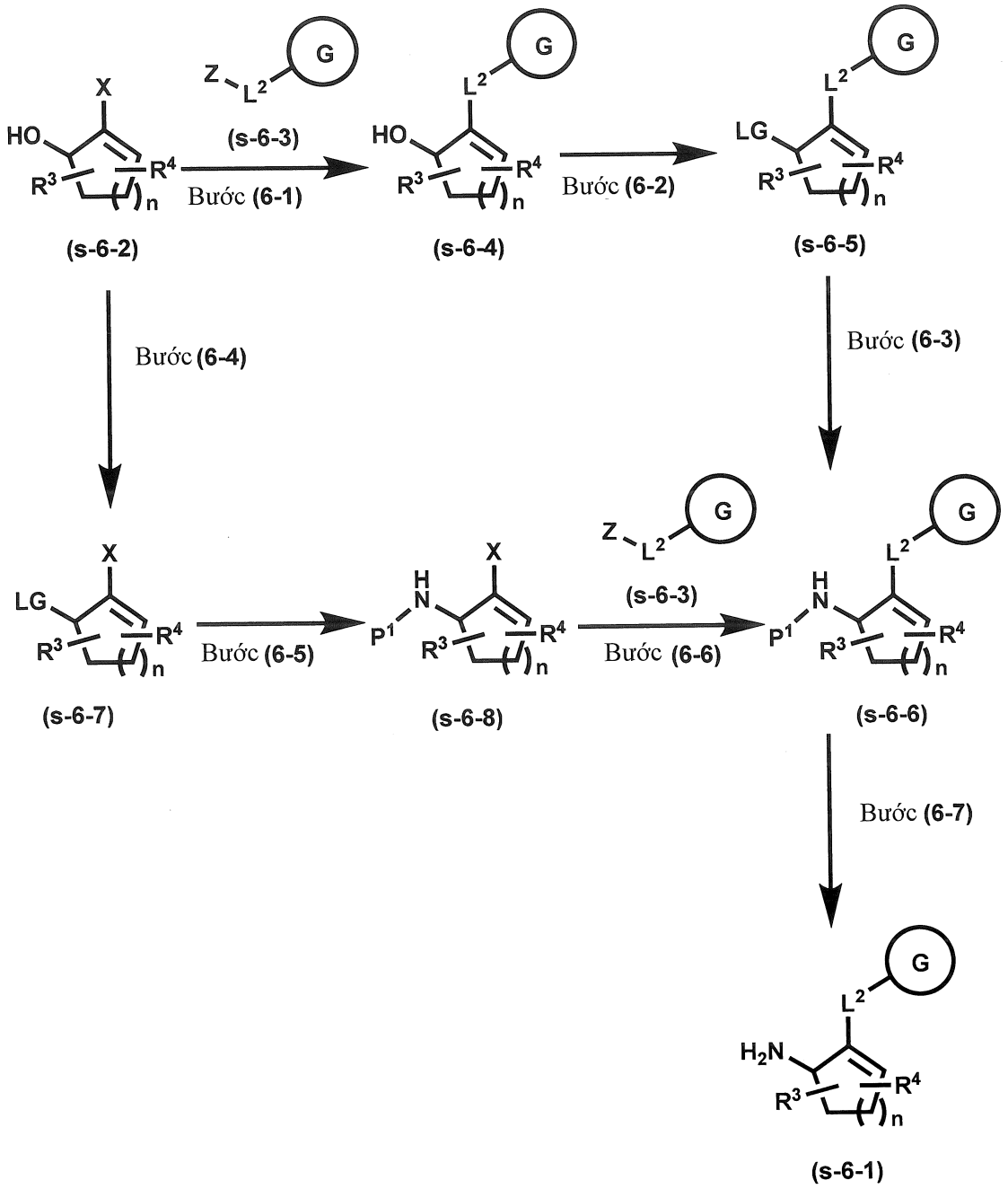
Bước (5-5):

Hợp chất (s-2-5) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-5-1) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng công thức hóa vòng aziridin. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng P^1NH_2 và tác nhân oxy hóa như là iodosylbenzen với sự có mặt của chất xúc tác kim loại, và sử dụng dẫn xuất hydroxylamin $P^1N(H)O$-LG và chất xúc tác kim loại.

[0144]

<u>Quy trình điều chế 6:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (s-1-1), hợp chất có công thức (s-6-1) mà có liên kết chưa bão hòa trong vòng có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^3, R^4, L^2, n, và Vòng G là như được định nghĩa trong Mục 1; Z là axit boronic, boronat este, BF_3K, BF_3Na, trialkyl thiếc, kẽm halogenua, hoặc nguyên tử hydro; và X là halogen.

[0145]

Hợp chất (s-6-1) có thể được điều chế từ hợp chất (s-6-6) qua Bước (6-7). Và, hợp chất (s-6-6) có thể được điều chế từ hợp chất (s-6-2) qua Bước (6-1) - Bước (6-3), hoặc qua Bước (6-4) - Bước (6-6).

[0146]

Bước (6-1):

Hợp chất (s-6-4) trong đó L^2 là liên kết đơn hoặc metylen mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C_{1-4} alkyl giống nhau hoặc khác nhau có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-6-2) với hợp chất (s-6-3) trong đó Z là axit boronic, boronat este, BF_3K, BF_3Na, trialkyl thiếc, hoặc kẽm halogenua, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và phối tử phosphin, và tùy ý với sự có mặt của bazơ, trong dung môi trơ thích hợp. Hợp chất (s-6-3) là có bán sẵn trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự với nó. Chất xúc tác paladi được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0), paladi(0) axetat, [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua, và bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II).

Phối tử phosphin được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, o-tolylphosphin, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (S-Phos), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (X-Phos), 1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen (DPPF), 1,2-bis(diphenylphosphino)etan (DPPE), 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (DPPP), 1,4-bis(diphenylphosphino)butan (DPPB), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (BINAP), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (XANT-Phos), và bis((2-diphenylphosphino)phenyl) ete (DPE-Phos). Bazơ được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, natri carbonat, kali carbonat, xesi carbonat, kali phosphat, natri hydroxit, và kali hydroxit. Dung môi trơ gồm, chẳng hạn, 1,4-dioxan, THF, 1,2-dimetoxyetan, axetonitril, nước, và hỗn hợp của chúng. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0147]

Ngoài ra, hợp chất (s-6-4) trong đó L^2 là O hoặc NR^{10} có thể cũng được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-6-2) với hợp chất (s-6-3) trong đó Z là nguyên tử hydro với sự có mặt của chất xúc tác paladi, phối tử phosphin, và bazơ trong dung môi trơ thích hợp.

[0148]

Bước (6-2):

Hợp chất (s-6-5) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-6) với hợp chất (s-6-4).

[0149]

Bước (6-3):

Hợp chất (s-6-6) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-7) với hợp chất (s-6-5) và P^1NH_2.

[0150]

Bước (6-3) có thể được thực hiện trong quy trình gồm cho phản ứng hợp chất (s-6-5) và amoniac hoặc thuốc thử tương đương amoniac mà gồm thuốc thử amin được bảo vệ mà được khử bảo vệ sau khi amin hóa và chất cảm ứng azit mà được khử sau khi azit hóa, và sau đó khử bảo vệ sản phẩm với nhóm bảo vệ P^1.

[0151]

Bước (6-2) và Bước (6-3) có thể được thực hiện là một bước mà không tách hợp chất trung gian. Và, Bước (6-2) và Bước (6-3) có thể cũng được thực hiện là một bước dưới điều kiện phản ứng Mitsunobu.

[0152]

Bước (6-4):

Hợp chất (s-6-7) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (6-2) với hợp chất (s-6-2).

[0153]

Bước (6-5):

Hợp chất (s-6-8) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (6-3) với

hợp chất (s-6-7).

[0154]

Bước (6-5) có thể được thực hiện trong quy trình gồm cho phản ứng hợp chất (s-6-7) và amoniac hoặc thuốc thử tương đương amoniac mà gồm thuốc thử amin được bảo vệ mà được khử bảo vệ sau khi amin hóa và chất cảm ứng azit mà được khử sau khi azit hóa, và sau đó khử bảo vệ sản phẩm với nhóm bảo vệ P^1.

[0155]

Bước (6-4) và Bước (6-5) có thể được thực hiện là một bước mà không tách hợp chất trung gian. Và, Bước (6-4) và Bước (6-5) có thể cũng được thực hiện là một bước dưới điều kiện phản ứng Mitsunobu.

[0156]

Bước (6-6):

Hợp chất (s-6-6) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (6-1) với hợp chất (s-6-8).

[0157]

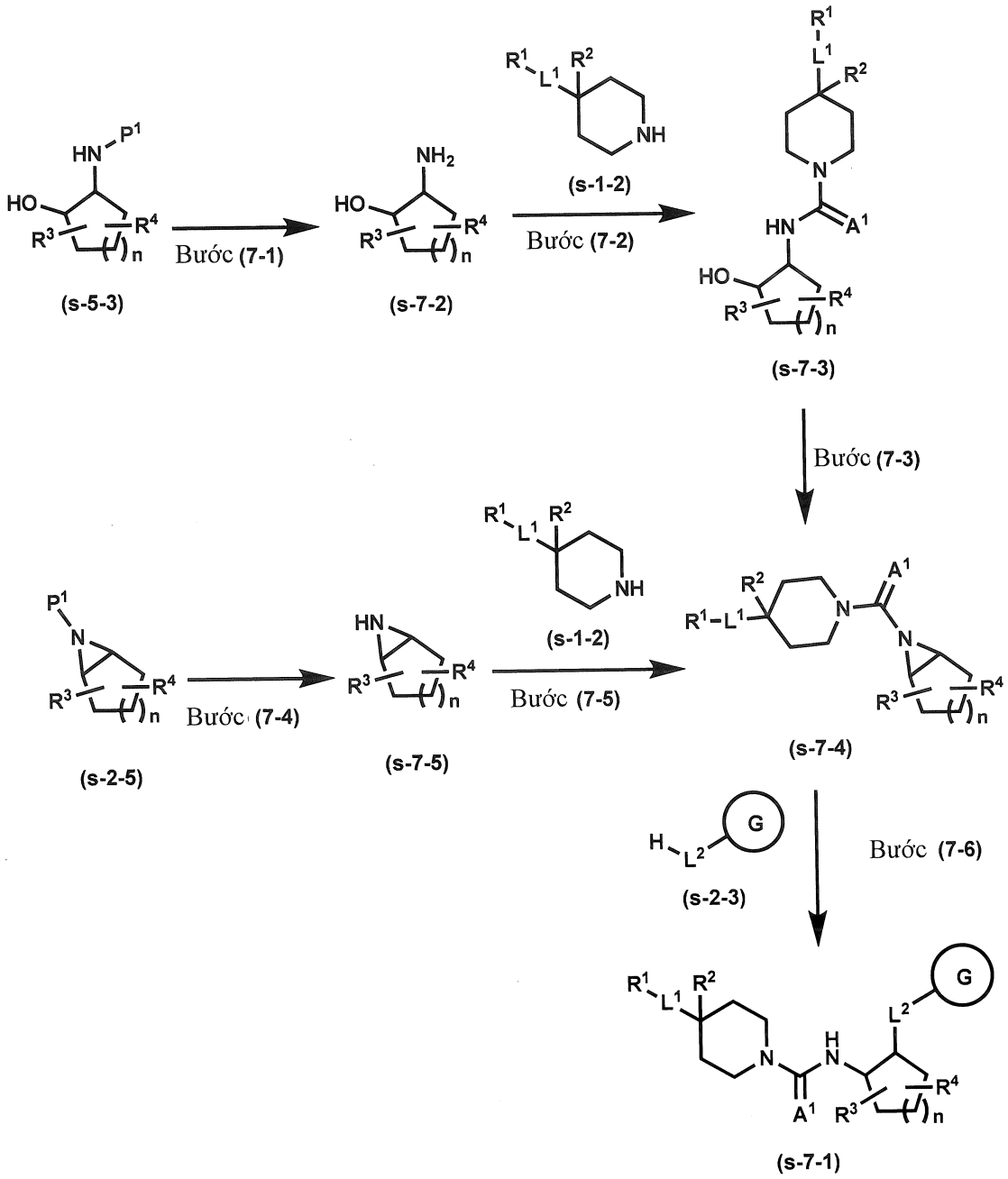
Bước (6-7):

Hợp chất (s-6-1) có thể được điều chế trong sự khử bảo vệ tương tự Bước (2-4) với hợp chất (s-6-6).

[0158]

<u>Quy trình điều chế 7:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (s-1-1), hợp chất có công thức (s-7-1) mà không có liên kết chưa bão hòa trong vòng có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^1 - R^4, L^1, L^2, n, Vòng G, và A^1 là như được định nghĩa trong Mục 1.

[0159]

Hợp chất (s-7-1) có thể được điều chế từ hợp chất (s-7-4) qua Bước (7-6). Và, hợp chất (s-7-4) có thể được điều chế từ hợp chất (s-5-3) qua Bước (7-1) - Bước (7-3), hoặc từ hợp chất (s-2-5) qua Bước (7-4) và Bước (7-5).

[0160]

Bước (7-1):

Hợp chất (s-7-2) có thể được điều chế trong sự khử bảo vệ tương tự Bước

(2-4) với hợp chất (s-5-3).

[0161]

Bước (7-2):

Hợp chất (s-7-3) có thể được điều chế theo sự ure hóa tương tự Bước (1-1) với hợp chất (s-7-2) và hợp chất (s-1-2). Trong bước này, nhóm hydroxy có thể được bảo vệ và được khử bảo vệ, nếu cần.

[0162]

Bước (7-3):

Hợp chất (s-7-4) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (5-3) và Bước (5-4) với hợp chất (s-7-3).

[0163]

Bước (7-4):

Hợp chất (s-7-5) có thể được điều chế trong sự khử bảo vệ tương tự Bước (2-4) với hợp chất (s-2-5).

[0164]

Bước (7-5):

Hợp chất (s-7-4) có thể được điều chế theo sự tạo thành ure tương tự Bước (1-1) với hợp chất (s-7-5) và hợp chất (s-1-2).

[0165]

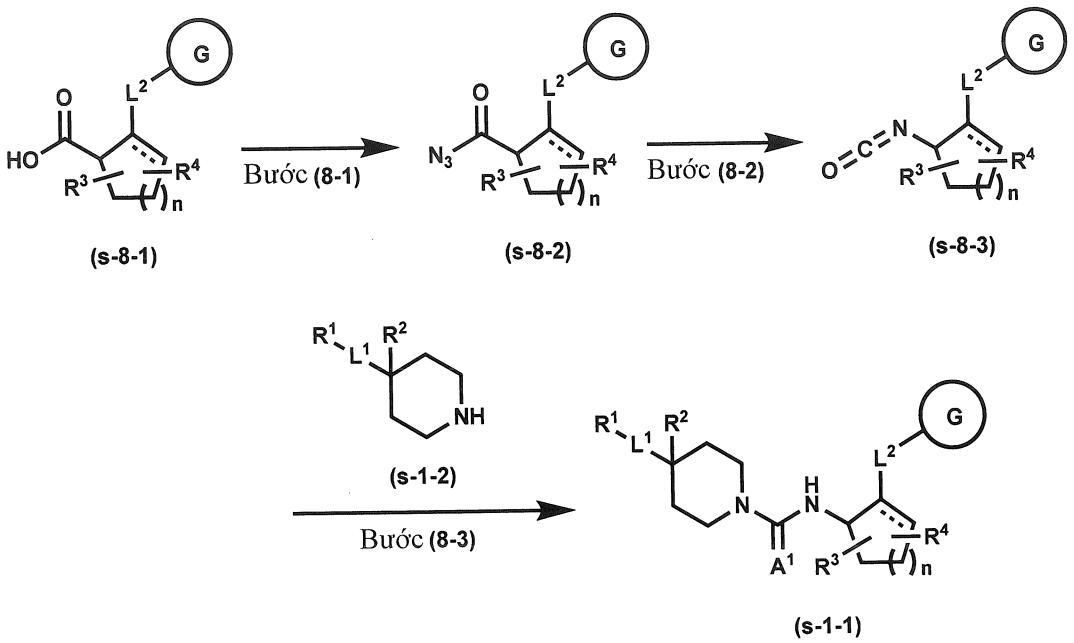
Bước (7-6):

Hợp chất (s-7-1) có thể được điều chế theo phản ứng mở vòng aziridin tương tự Bước (2-3) với hợp chất (s-7-4) và hợp chất (s-2-3).

[0166]

<u>Quy trình điều chế 8:</u>

Hợp chất có công thức (s-1-1) có thể cũng được điều chế từ hợp chất (s-8-1) qua Bước (8-1) - Bước (8-3).



trong đó R^1 - R^4, L^1, L^2, n, Vòng G, A^1, và liên kết kèm theo đường đứt nét là như được định nghĩa trong Mục 1.

[0167]

Bước (8-1):

Hợp chất (s-8-2) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-8-1) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của sự công thức hóa axyl azit. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng diphenylphosphoryl azit, hoặc chuyển đổi axit carboxylic thành axit halogenua của nó và sau đó azit hóa axit halogenua với azit kim loại. Dung môi trơ gồm dung môi ete như là dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen, dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat; dung môi phân cực không proton như là N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidinon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, và dimetyl sulfoxit. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0168]

Bước (8-2):

Hợp chất (s-8-3) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-8-2) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện của phản ứng sắp xếp lại Curtius. Hợp chất (s-8-2) được sử dụng ở đây có thể là sản phẩm chưa được tách riêng từ bước trước.

[0169]

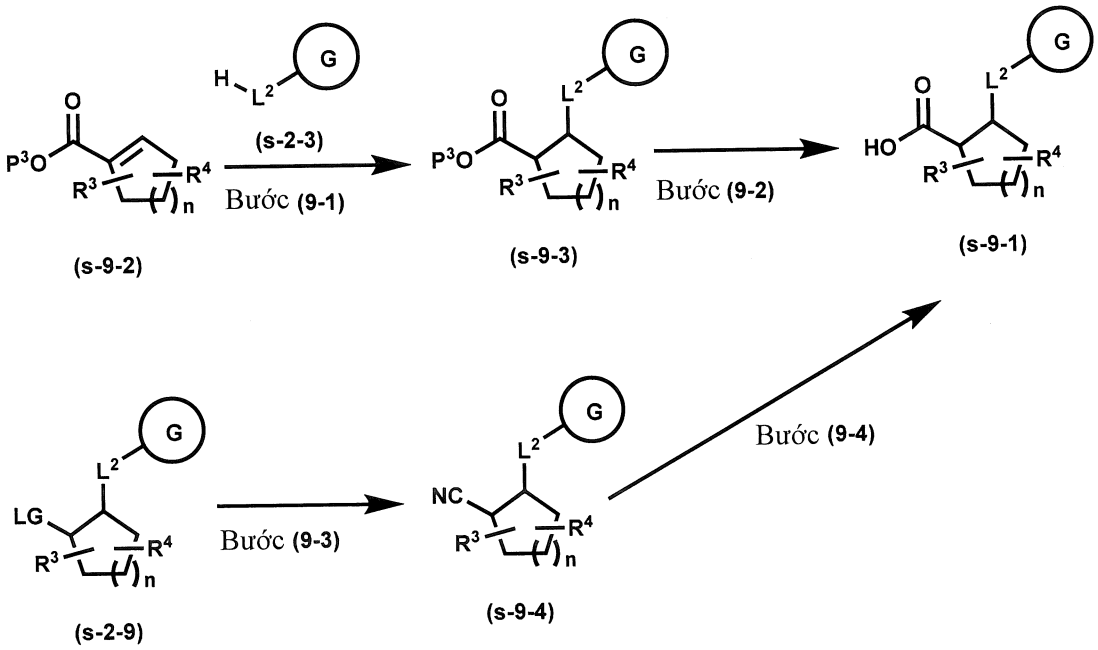
Bước (8-3):

Hợp chất (s-1-1) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-8-3) và hợp chất (s-1-2) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng cộng. Hợp chất (s-8-3) được sử dụng ở đây có thể là sản phẩm chưa được tách riêng từ bước trước.

[0170]

<u>Quy trình điều chế 9:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (s-8-1), hợp chất có công thức (s-9-1) mà không có liên kết chưa bão hòa trong vòng có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^3, R^4, L^2, n, và Vòng G là như được định nghĩa trong Mục 1; và P^3 là nhóm bảo vệ thích hợp hoặc alkyl C_{1-3}, các định nghĩa này được sử dụng dưới đây trừ phi được chỉ rõ theo cách khác.

[0171]

Hợp chất (s-9-1) có thể được điều chế từ hợp chất (s-9-2) qua Bước (9-1) và Bước (9-2).

[0172]

Bước (9-1):

Hợp chất (s-9-3) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-1) với hợp chất (s-9-2) và hợp chất (s-2-3).

[0173]

Bước (9-2):

Hợp chất (s-9-1) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (s-9-3) tới điều kiện chung của sự thủy phân hoặc khử bảo vệ.

[0174]

Hợp chất (s-9-1) có thể được điều chế từ hợp chất (s-2-9) qua Bước (9-3) và Bước (9-4).

[0175]

Bước (9-3):

Hợp chất (s-9-4) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-7) với hợp chất (s-2-9) và xyanua kim loại.

[0176]

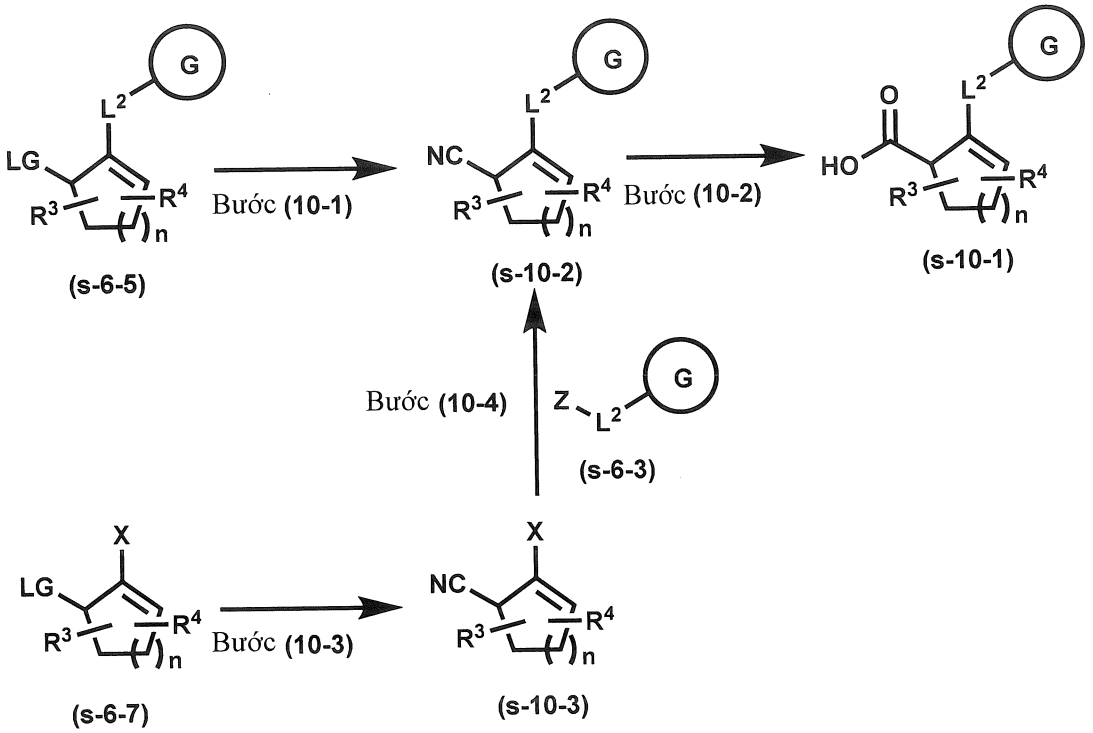
Bước (9-4):

Hợp chất (s-9-1) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-9-4) trong dung môi trơ thích hợp dưới điều kiện chung của sự thủy phân.

[0177]

<u>Quy trình điều chế 10:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (s-8-1), hợp chất có công thức (s-10-1) mà có liên kết chưa bão hòa trong vòng có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^3, R^4, L^2, n, và Vòng G là như được định nghĩa trong Mục 1; Z là axit boronic, boronat este, BF_3K, BF_3Na, trialkyl thiếc, kẽm halogenua, hoặc nguyên tử hydro; và X là halogen.

[0178]

Hợp chất (s-10-1) có thể được điều chế từ hợp chất (s-10-2) qua Bước (10-2). Và, hợp chất (s-10-2) có thể được điều chế từ hợp chất (s-6-5) qua Bước (10-1), hoặc từ hợp chất (s-6-7) qua Bước (10-3) và Bước (10-4).

[0179]

Bước (10-1):

Hợp chất (s-10-2) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (2-7) với hợp chất (s-6-5) và xyanua kim loại.

[0180]

Bước (10-2):

Hợp chất (s-10-1) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-10-2) trong dung môi trơ thích hợp dưới điều kiện chung của sự thủy phân.

[0181]

Bước (10-3):

Hợp chất (s-10-3) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (10-1) với hợp chất (s-6-7) và xyanua kim loại.

[0182]

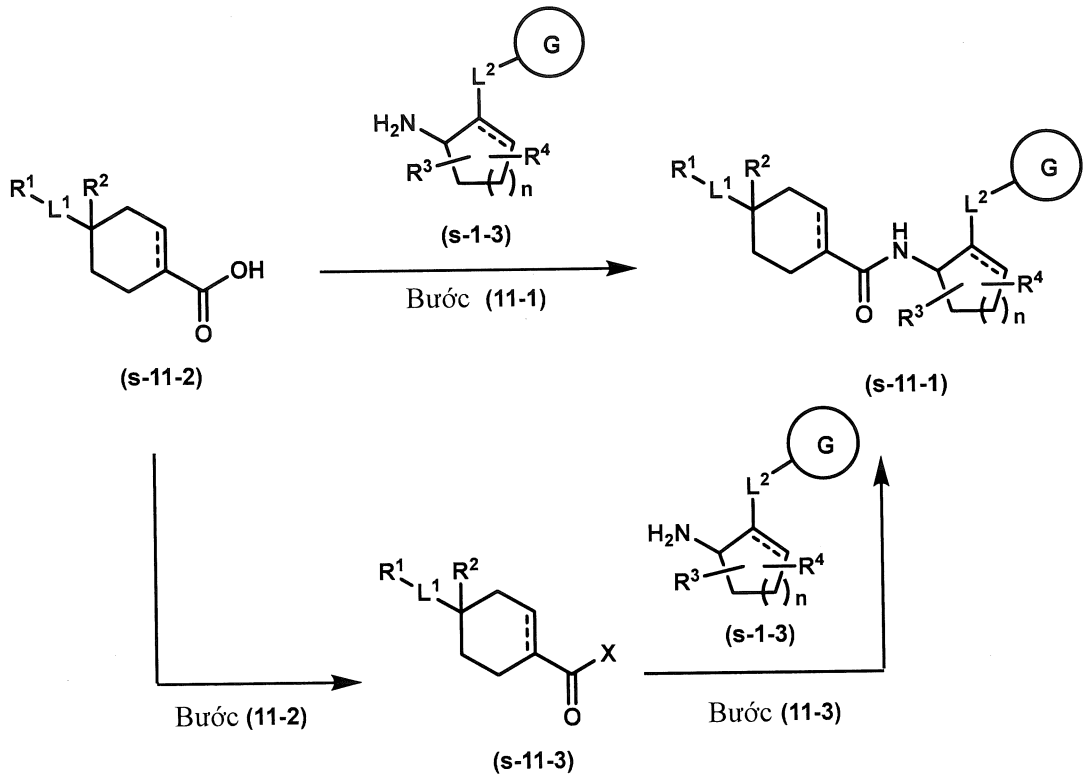
Bước (10-4):

Hợp chất (s-10-2) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (6-1) với hợp chất (s-10-3) và hợp chất (s-6-3).

[0183]

Quy trình điều chế 11:

Trong các hợp chất theo công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó, hợp chất có công thức (s-11-1) mà là hợp chất có công thức (1) trong đó A^3 là nguyên tử cacbon hoặc muối dược dụng của nó có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^1 - R^4, L^1, L^2, n, Vòng G, và liên kết kèm theo đường đứt nét là như được định nghĩa trong Mục 1.

[0184]

Bước (11-1):

Hợp chất (s-11-1) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-11-2) và hợp chất (s-1-3) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng công thức hóa liên kết amit. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng tác nhân ngưng tụ và bazơ, và tác nhân ngưng tụ được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, carbodiimit như là dixyclohexylcarbodiimit, 1,1'-carbonyldiimidazol, diphenylphosphoryl azit (DPPA), dietylphosphoryl xyanua (DEPC), dixyclohexylcarbodiimit (DCC), carbonyldiimidazol (CDI), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (EDC·HCl), O-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl-uronium tetrahydroborat (TBTU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat (HBTU), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N',-tetrametyluronium hexaflophosphat (HATU). Bazơ được sử dụng ở đây gồm bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, DBU, pyridin, và dimetylaminopyridin. Dung môi trơ gồm dung môi hydrocarbon được halogen hóa như là diclometan và clorofom; dung môi ete như là dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat; dung môi phân cực không proton như là N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidinon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, và dimetyl sulfoxit. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0185]

Hợp chất (s-11-1) có thể cũng được điều chế từ hợp chất (s-11-2) qua Bước (11-2) và Bước (11-3).

[0186]

Bước (11-2):

Hợp chất (s-11-3) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-11-2) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng

công thức hóa axit halogenua. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng tác nhân halogen hóa, và tác nhân halogen hóa được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, thionyl clorua, oxalyl clorua, phosphoryl clorua, sulfuryl clorua, phospho triclorua, phospho tribromua, và phospho pentaclorua. Dung môi trơ gồm dung môi hydrocarbon được halogen hóa như là diclometan và clorofom; dung môi ete như là dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0187]

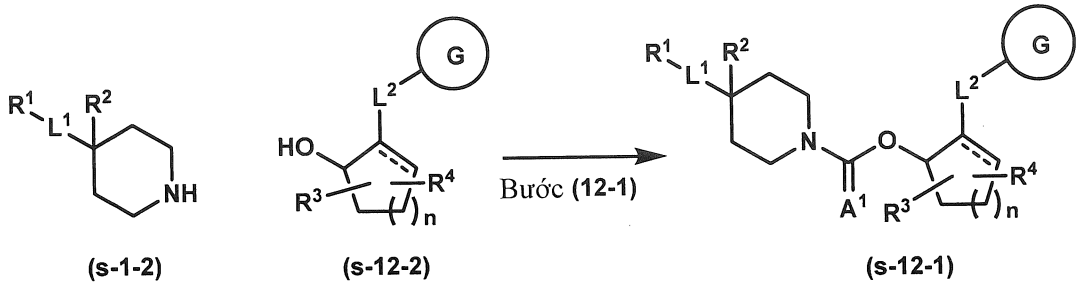
Bước (11-3):

Hợp chất (s-11-1) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-11-3) và hợp chất (s-1-3) trong dung môi trơ thích hợp với sự có mặt của bazơ. Bazơ được sử dụng ở đây gồm bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, DBU, pyridin, và dimetylaminopyridin; và bazơ vô cơ như là natri hydro carbonat, natri carbonat, và kali carbonat. Dung môi trơ gồm dung môi hydrocarbon được halogen hóa như là diclometan và clorofom; dung môi ete như là dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0188]

<u>Quy trình điều chế 12:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó, hợp chất có công thức (s-12-1) mà là hợp chất có công thức (1) trong đó A^2 là nguyên tử oxy hoặc muối dược dụng của nó có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^1 - R^4, L^1, L^2, n, Vòng G, A^1, và liên kết kèm theo đường đứt nét là như được định nghĩa trong Mục 1.

[0189]

Bước (12-1):

Hợp chất (s-12-1) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-1-2) và hợp chất (s-12-2) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng công thức hóa carbamat. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng triphosgen, 4-nitrophenyl clorofomat, hoặc thiophosgen. Bazơ được sử dụng trong phản ứng này, và bazơ được sử dụng ở đây gồm trietylamin và diisopropyletylamin. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0190]

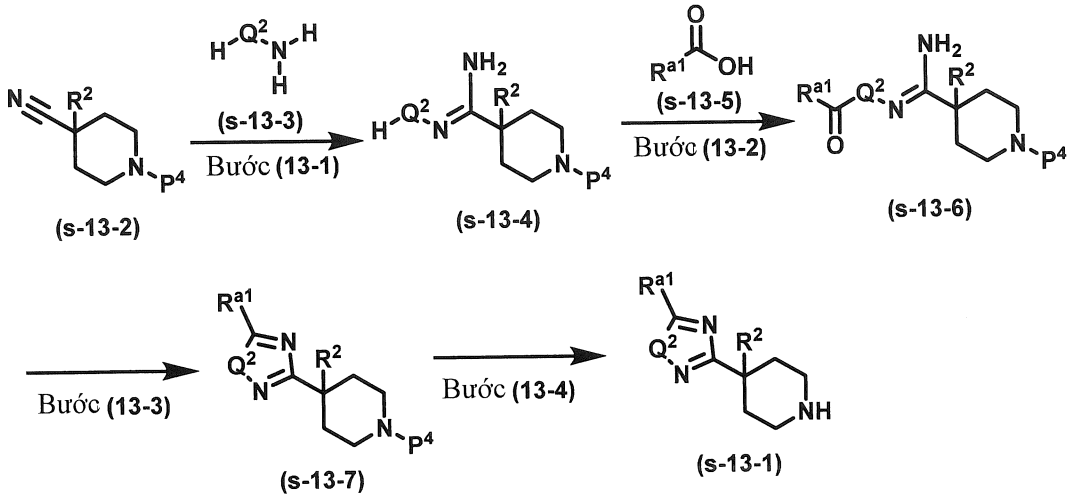
Hợp chất (s-12-2) mà không có liên kết chưa bão hòa trong vòng được điều chế trong Quy trình điều chế của hợp chất (s-2-8). Và, hợp chất (s-12-2) mà có liên kết chưa bão hòa trong vòng được điều chế trong Quy trình điều chế của hợp chất (s-6-4).

[0191]

<u>Quy trình điều chế 13:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (s-1-2), hợp chất có công thức (s-13-1)

có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^2 là như được định nghĩa trong Mục 1, R^{a1} và Q^2 là như được định nghĩa trong Mục 4; và P^4 là nhóm bảo vệ thích hợp, các định nghĩa này được sử dụng dưới đây trừ phi được chỉ rõ theo cách khác.

[0192]

Bước (13-1):

Hợp chất (s-13-4) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-13-2) và hợp chất (s-13-3) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng cộng. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; dung môi rượu như là metanol và etanol; và nước. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0193]

Bước (13-2):

Hợp chất (s-13-6) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-13-4) và hợp chất (s-13-5) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng ngưng tụ. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng HATU, DCC, hoặc CDI. Bazơ được sử dụng trong phản ứng này, và bazơ được

sử dụng ở đây gồm trietylamin và diisopropyletylamin. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0194]

Bước (13-3):

Hợp chất (s-13-7) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-13-6) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng loại nước. Trong phản ứng này, bazơ như là trietylamin và DBU có thể được sử dụng là thích hợp. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0195]

Bước (13-4):

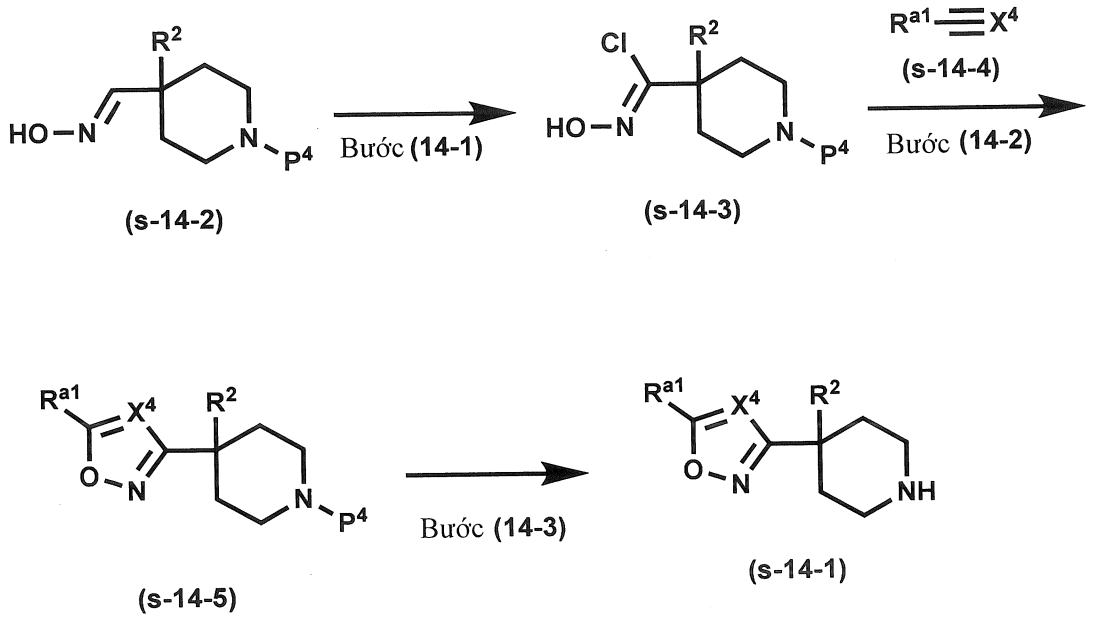
Hợp chất (s-13-1) có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất (s-13-7) theo cách đã biết (chẳng hạn, cách được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.), Comprehensive Organic Transformation, edited by R. C. Larock, VCH publisher Inc., 1989, v.v..) hoặc cách tương tự.

[0196]

<u>Quy trình điều chế 14:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (s-1-2), hợp chất có công thức (s-14-1) mà là hợp chất có công thức (s-1-2) trong đó L^1 là liên kết đơn và R^1 nhóm

heteroxyclyl thơm có 5 cạnh được thế tùy ý có thể cũng được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^2 là như được định nghĩa trong Mục 1, X^4 và R^{a1} là như được định nghĩa trong Mục 4.

[0197]

Hợp chất (s-14-1) có thể được điều chế từ hợp chất (s-14-2) qua Bước (14-1) - Bước (14-3).

[0198]

Bước (14-1):

Hợp chất (s-14-3) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-14-2) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng clo hóa. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng clo, N-sucxinimit, và trimetylbenzylamoni tetracloiodat. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; dung môi phân cực không proton như là N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidinon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon và dimetyl sulfoxit; nước; và hỗn hợp của chúng. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0199]

Bước (14-2):

Hợp chất (s-14-5) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-14-3) và hợp chất (s-14-4) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng thêm vòng1,3-lưỡng cực. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng bazơ, và bazơ được sử dụng ở đây gồm bazơ vô cơ như là kali carbonat, xesi carbonat, natri carbonat, natri hydro carbonat, natri metoxit, natri t-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và kali florua; và bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, DBN, DABCO, DBU, pyridin, dimetylaminopyridin, picolin, và NMM. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0200]

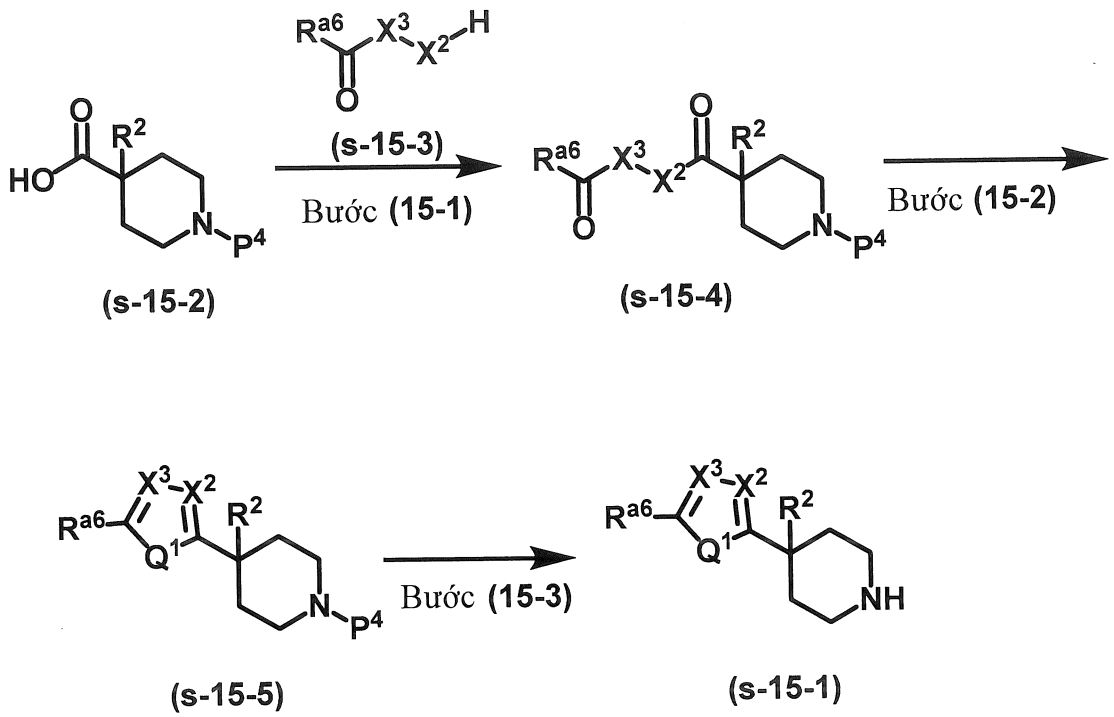
Bước (14-3):

Hợp chất (s-14-1) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (13-4) với hợp chất (s-14-5).

[0201]

<u>Quy trình điều chế 15:</u>

Trong các hợp chất theo công thức (s-1-2), hợp chất có công thức (s-15-1) có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^2 là như được định nghĩa trong Mục 1, X^1 - X^3, Q^1 và R^{a6} là như được định nghĩa trong Mục 4.

[0202]

Bước (15-1):

Hợp chất (s-15-4) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-15-2) và hợp chất (s-15-3) trong dung môi trơ thích hợp dưới phản ứng ngưng tụ giống Bước (13-2).

[0203]

Bước (15-2):

Hợp chất (s-15-5) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-15-4) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng loại nước, hoặc điều kiện tạo vòng sau khi xử lý với thuốc thử Lawesson hoặc tương tự.

[0204]

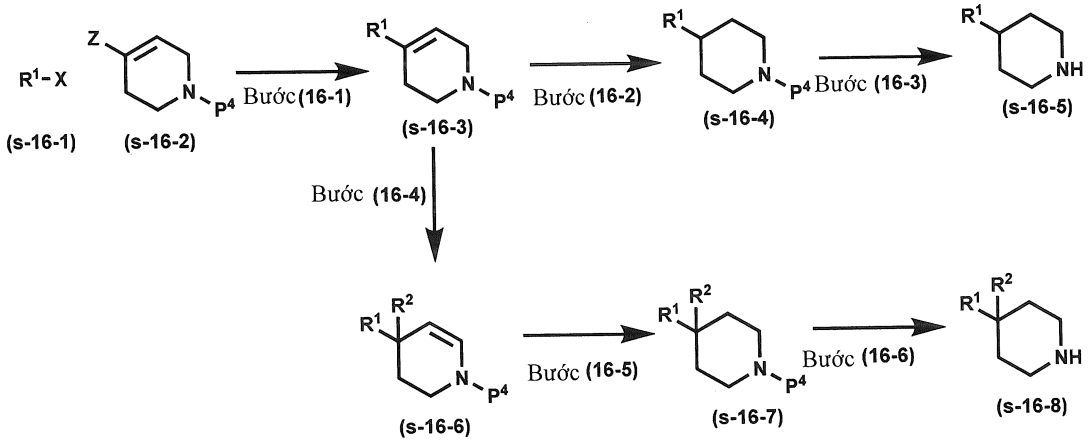
Bước (15-3):

Hợp chất (s-15-1) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (13-4) với hợp chất (s-15-5).

[0205]

Quy trình điều chế 16:

Trong các hợp chất theo công thức (s-1-2), hợp chất có công thức (s-16-5) hoặc hợp chất có công thức (s-16-8) mà là hợp chất có công thức (s-1-2) trong đó L^1 là liên kết đơn và R^1 là nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý hoặc nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.



trong đó R^1 và R^2 là như được định nghĩa trong Mục 1; Z được lấy làm ví dụ trong Bước (16-1) dưới đây; và X là halogen.

[0206]

Hợp chất (s-16-5) có thể được điều chế từ hợp chất (s-16-1) qua Bước (16-1) - Bước (16-3).

[0207]

Bước (16-1):

Hợp chất (s-16-3) có thể được điều chế bằng cách ghép đôi hợp chất (s-16-1) với hợp chất bo hữu cơ (chẳng hạn, Z là $B(OH)_2$ và tương tự), hợp chất kẽm hữu cơ (chẳng hạn, Z is ZnCl và tương tự), hợp chất alkenyl, hợp chất alkynyl, hợp chất hydroxy (chẳng hạn, Z là OH và tương tự), hợp chất amin (chẳng hạn, Z là NH_2 và tương tự), hoặc xyanua kim loại (chẳng hạn, Z là CuCN và tương tự), với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác kim loại. Bazơ được sử dụng ở đây gồm bazơ vô cơ như là kali carbonat, xesi carbonat, natri carbonat,

natri hydro carbonat, natri metoxit, natri t-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và kali florua; và bazơ hữu cơ như là trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, DBN, DABCO, DBU, pyridin, dimetylaminopyridin, picolin, và NMM. Đôi khi, bazơ không được sử dụng phụ thuộc vào dạng ghép đôi. Chất xúc tác kim loại được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, bis(tri-tert-butylphosphin)paladi, bis(tri-o-tolylphosphin)diclopaladi, bis(tri-o-tolylphosphin)paladi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(axetonitril)paladi, bis(tri-o-tolylphosphin)diclopaladi, [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, và PEPPSITM·IPr((1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliden) (3-clopyridyl)paladi(II)diclorua). Paladi axetat hoặc paladi clorua có thể được sử dụng ở đây, và phối tử được mô tả trong tài liệu Palladium reagents and catalysts, John Wiley & Sons Inc. (2004) hoặc phối tử tương tự có thể cũng được sử dụng thay cho axetat trong paladi axetat hoặc clorua trong paladi clorua. Dung môi được sử dụng ở đây gồm, chẳng hạn, dung môi ete như là dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, metyl xyclopentyl ete, anisol, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, clobenzen, và xylen; dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat; dung môi phân cực không proton như là N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidinon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, và dimetyl sulfoxit; nước; và hỗn hợp của chúng. Nhiệt độ phản ứng nên được xác định phụ thuộc vào hợp chất khởi đầu được sử dụng, mà thường là khoảng 0°C đến khoảng 250°C, ưu tiên là khoảng 20°C đến khoảng 200°C. Thời gian phản ứng thường là 30 phút tới 48 giờ, ưu tiên là 1 đến 24 giờ.

[0208]

Bước (16-2):

Hợp chất (s-16-4) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-16-3) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng khử alken, và trong môi trường hydro nếu cần. Điều kiện phản ứng này gồm,

chẳng hạn, sử dụng tác nhân khử như là paladi cacbon, paladi(II) hydroxit, platin trên cacbon, platin(IV) oxit, nicken Raney, ruteni cacbon, và tris(triphenylphosphin)rodi(I) clorua. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen; dung môi rượu như là metanol và etanol; và dung môi este như là etyl axetat và metyl axetat. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0209]

Bước (16-3):

Hợp chất (s-16-5) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (13-4) với hợp chất (s-16-4).

[0210]

Hợp chất (s-16-8) có thể được điều chế từ hợp chất (s-16-1) qua Bước (16-1), và Bước (16-4) - Bước (16-6).

[0211]

Bước (16-4):

Hợp chất (s-16-6) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-16-3), tác nhân alkyl hóa R^2-X, và bazơ trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện của phản ứng alkyl hóa. Bazơ được sử dụng ở đây gồm LDA, LHMDS, và n-butyllithi. Dung môi trơ gồm dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; và dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0212]

Bước (16-5):

Hợp chất (s-16-7) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-16-6) trong dung môi trơ thích hợp theo cách tương tự Bước (16-2) trong đó

tác nhân khử có thể gồm natri borohydrua, natri xyanoborohydrua, và natri triaxetoxyborohydrua.

[0213]

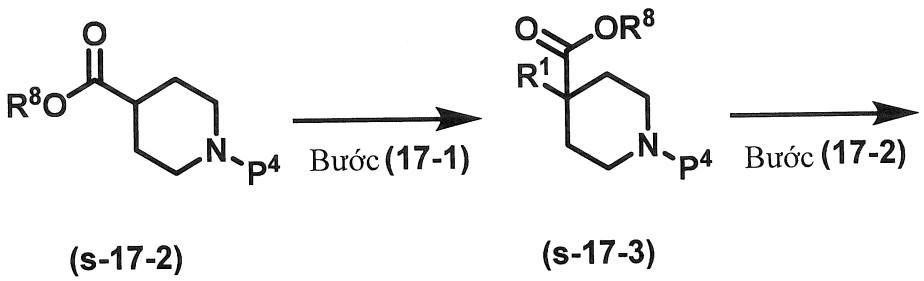
Bước (16-6):

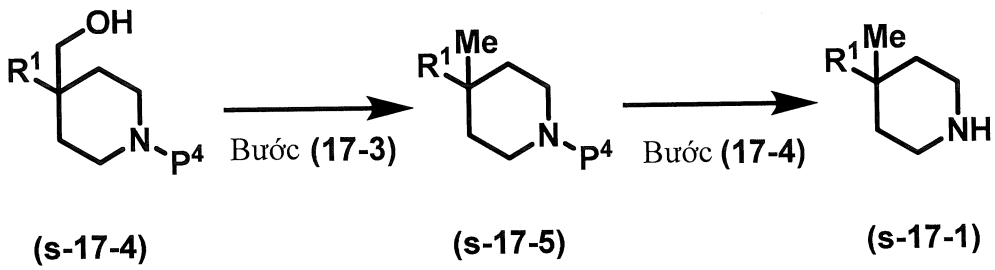
Hợp chất (s-16-8) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (13-4) với hợp chất (s-16-7).

[0214]

Quy trình điều chế 17:

Trong các hợp chất theo công thức (s-1-2), hợp chất có công thức (s-17-1) có thể được điều chế, chẳng hạn, bằng quy trình sau đây.





trong đó R^1 là như được định nghĩa trong Mục 1, và R^8 là alkyl C_{1-3}.

[0215]

Bước (17-1):

Hợp chất (s-17-3) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-17-2) và tác nhân alkyl hóa R^1-X trong đó X là halogen trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện của phản ứng alkyl hóa giống Bước (16-4).

[0216]

Bước (17-2):

Hợp chất (s-17-4) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-17-3) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện thông thường của phản ứng khử. Điều kiện phản ứng này gồm, chẳng hạn, sử dụng LAH hoặc DIBAL. Dung môi trơ gồm dung môi cacbon được halogen hóa như là clorofom và diclometan; dung môi ete như là dietyl ete, THF, và 1,4-dioxan; và dung môi hydrocarbon thơm như là benzen, toluen, và xylen. Thời gian phản ứng thường là khoảng 1 giờ đến 24 giờ, và nhiệt độ phản ứng là từ -20°C tới điểm sôi của dung môi được sử dụng ở đây.

[0217]

Bước (17-3):

Hợp chất (s-17-5) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất (s-17-4) trong dung môi trơ thích hợp ở điều kiện của sự khử oxy Barton-McCombie.

[0218]

Bước (17-4):

Hợp chất (s-17-1) có thể được điều chế theo cách tương tự Bước (13-4) với hợp chất (s-17-5).

Ví dụ thực hiện sáng chế

[0219]

Sáng chế được giải thích cụ thể hơn trong phần dưới đây bằng cách dựa vào các Ví dụ tham chiếu, các Ví dụ, và các Thử nghiệm; tuy nhiên, phạm vi kỹ thuật của sáng chế sẽ không bị giới hạn ở đó. Cần hiểu rằng các tên của các hợp chất được sử dụng trong các Ví dụ tham chiếu và các Ví dụ không cần theo danh pháp IUPAC.

[0220]

Trong bản mô tả này, các chữ viết tắt được thể hiện dưới đây có thể được sử dụng.

$CDCl_3$: deuteroclorofom

DMSO-d_6: deuterodimetylsulfoxit

Rt: thời gian lưu

min: phút

HATU: O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat

DCC: N,N'-dixyclohexylcarbodiimit

CDI: carbonyldiimidazol

THF: tetrahydrofuran

TFA: axit trifloaxetic

DMF: N,N-dimetylformamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

CPME: xyclopentyl metyl ete

Boc: *tert*-butoxycarbonyl

Ns: 2-nitrobenzensulfonyl

Tf: triflometansulfonyl

DBU: diazabixycloundexen

DBN: 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en

LDA: lithi diisopropylamit

LHMDS: lithi bis(trimetylsilyl)amit

mCPBA: axit meta-cloperbenzoic

DABCO: 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan

NMM: N-metylmorpholin

LAH: lithi nhôm hydrua

DIBAL: diisobutyl nhôm hydrua

Abs: Cấu hình tuyệt đối; mỗi cấu tạo hóa học của các hợp chất được mô tả cùng với dấu hiệu Abs được bao quanh với ngọn lửa hình vuông được thể hiện trong cấu hình tuyệt đối với liên kết lập thể. Tuy nhiên, không phải tất cả các hợp chất mà không có dấu Abs được thể hiện trong cấu hình không tuyệt đối, *tức là*, cấu

hình sẽ được đánh giá phù hợp dựa vào sự bộc lộ về hợp chất đối tượng trong phần mô tả này và ngữ cảnh của nó, và hiểu biết kỹ thuật của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, có hoặc không có dấu Abs.

[0221]

Trong sắc ký cột và sắc ký amino được sử dụng trong các Ví dụ tham chiếu và các Ví dụ, cột silicagel và cột amino được sản xuất bởi YAMAZEN CORPORATION được sử dụng. TLC (tấm silica gel) được sử dụng trong tinh chế TLC là Silica gel 60F254 (Merck), và TLC (tấm silicagel NH) được sử dụng ở đây là tấm TLC NH (FujiSilysia).

[0222]

Trong các Ví dụ tham chiếu và các Ví dụ, các bình phản ứng được thể hiện dưới đây được sử dụng. Dữ liệu hóa lý được mô tả trong các Ví dụ tham chiếu và các Ví dụ thu được bằng các thiết bị dưới đây.

Bình phản ứng vi sóng: Thiết bị khơi mào Biotage AB

^{1}H-NMR: JEOL JNM-AL400; JEOL JNM-ECS400; Máy đo phổ Brucker AVANCE 400

[0223]

Các ký hiệu được sử dụng trong NMR được định nghĩa như sau, s: đỉnh đơn, d: đỉnh đôi, dd: đỉnh đôi đỉnh đôi, ddd: đỉnh đôi đỉnh đôi đỉnh đôi, dddd: đỉnh đôi đỉnh đôi đỉnh đôi đỉnh đôi, t: đỉnh ba, td: đỉnh ba của các đỉnh đôi, q: đỉnh bốn, m: đa đỉnh, br: đỉnh đơn rộng hoặc đa đỉnh, và J: hằng số ghép đôi.

[0224]

Dữ liệu LC/MS của mỗi hợp chất trong các Ví dụ và các Ví dụ tham chiếu thu được bằng bất kỳ thiết bị nào trong số các thiết bị dưới đây.

<u>Phương pháp A</u>

Thiết bị phát hiện: Bộ phát hiện ACQUITY™ SQ (Waters Corporation)

HPLC: Hệ thống ACQUITY™ UPLC

Cột: Nước ACQUITY™ UPLC BEH C18 (1,7 μm, 2,1 mm × 30 mm)

Phương pháp B

Thiết bị phát hiện: Shimadzu LCMS-2020

Cột: Phenomenex Kinetex (C18, 1,7 μm, 2,1 mm × 50 mm)

Phương pháp C

Thiết bị phát hiện: Bộ phát hiện ACQUITY™ SQ (Waters Corporation)

HPLC: Hệ thống ACQUITY™ UPLC

Cột: Nước ACQUITY™ UPLC BEH C18 (1,7 μm, 2,1 mm × 30 mm)

[0225]

Máy đo phổ khối sắc ký lỏng hiệu năng cao; các điều kiện đo của LC/MS là như sau, trong đó [MS (m/z)] quan sát được được biểu thị bằng $[M+H]^+$ và thời gian lưu được biểu thị bằng Rt (phút). Mỗi loại được đo giá trị MS được thể hiện trong các ví dụ thực hiện được kèm theo bất kỳ ký hiệu nào trong số A - D mà là các phương pháp đo được sử dụng trong các phép đo thực tế.

Phương pháp A

Dung môi: A; 0,06% axit formic/H_2O, B; 0,06% axit formic/axetonitril

Điều kiện gradient: 0,0-1,3 phút (gradient tuyến tính từ B 2% tới B 96%)

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút; UV phát hiện: 220 nm và 254 nm; Nhiệt độ: 40°C

Dưới đây, dữ liệu LC-MS được thể hiện dưới đây được đo bằng Phương pháp A, trừ phi được chỉ ra theo cách khác.

Phương pháp B

Dung môi: A; 0,05% TFA/H_2O, B; axetonitril

Điều kiện gradient: 0,0-1,7 phút (gradient tuyến tính từ B 10% đến B 99%)

Tốc độ dòng: 0,5 mL/phút; UV phát hiện: 220 nm; Nhiệt độ: 40°C

Phương pháp C

Dung môi: A; 0,05% axit formic/H_2O, B; axetonitril

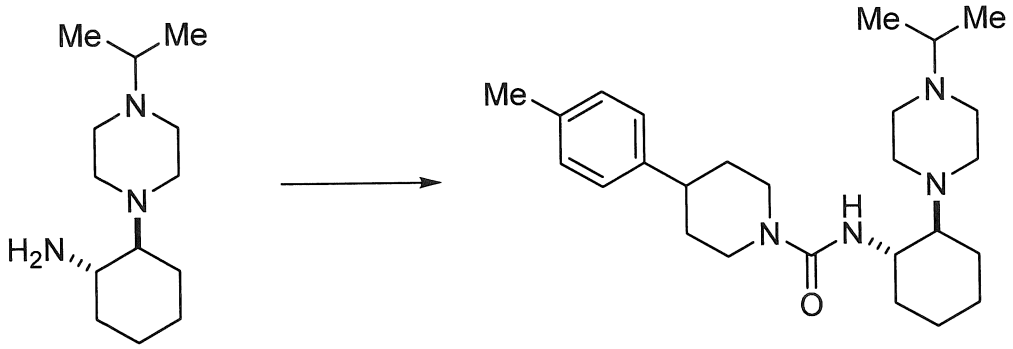
Điều kiện gradient: 0,0-1,3 phút (gradient tuyến tính từ B 10% tới B 95%) 1,3-1,5 phút (B 10%)

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút; UV phát hiện: 220 nm và 254 nm; Nhiệt độ: 40°C

[0226]

Ví dụ 1:

rac-4-(4-Metylphenyl)-N-{(1S,2S)-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}piperidin-1-carboxamit



Bổ sung 4-nitrophenyl clorofomat (208mg) ở 0°C vào hỗn hợp của Ví dụ tham chiếu 1 (211mg) (Nguyên liệu A), trietylamin (0,391mL), và clorofom (3mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 40 phút. Bổ sung 4-(4-metylphenyl)piperidin hydroclorua (238mg) (Nguyên liệu B) ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (346mg).

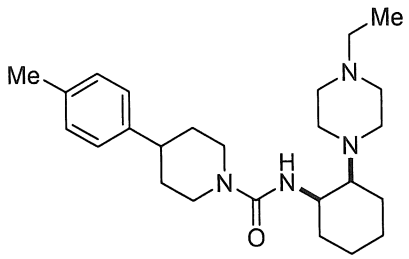
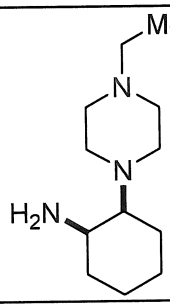
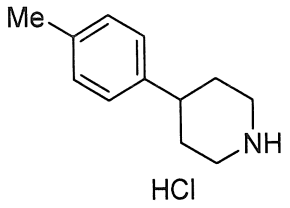
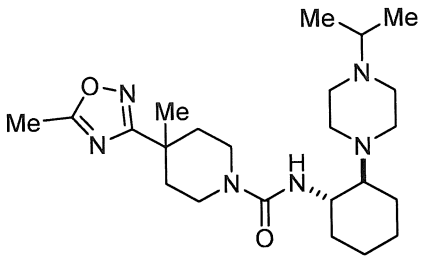
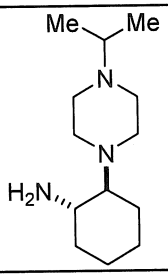
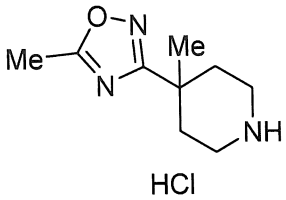
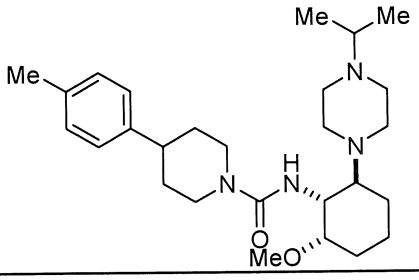
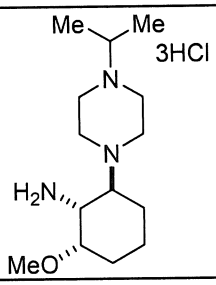
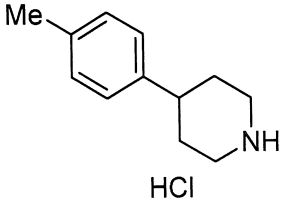
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,04-1,11 (1H, m), 1,12-1,40 (3H, m), 1,58-1,71 (3H, m), 1,76-1,93 (4H, m), 2,27 (1H, dd, J = 10,4, 3,6 Hz), 2,32 (3H, s), 2,35-2,54 (6H, m), 2,54-2,65 (3H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 2,78-2,91 (2H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 4,08-4,19 (2H, m), 5,76 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz).

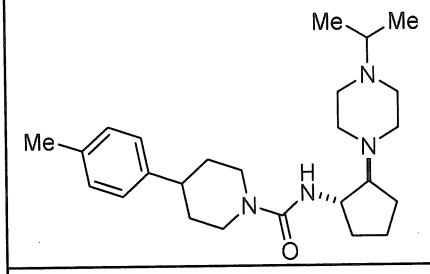
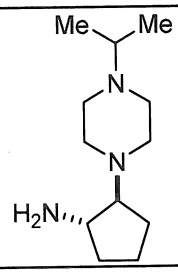
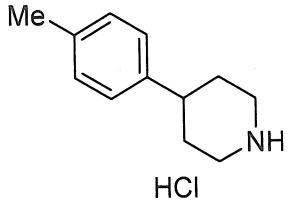
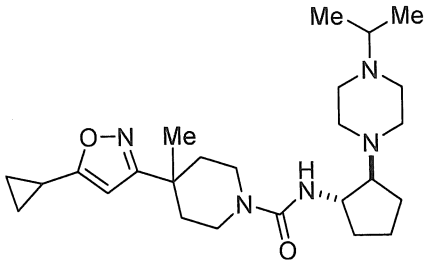
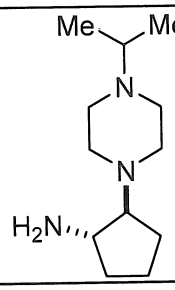
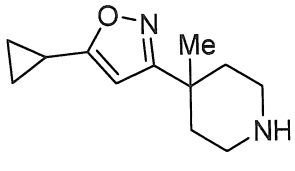
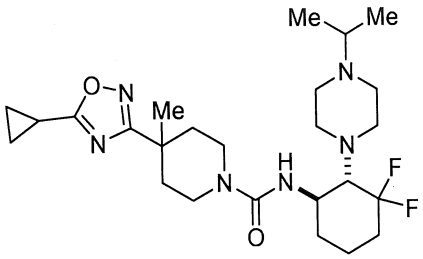
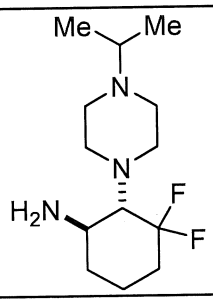
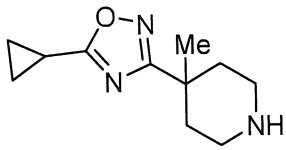
[0227]

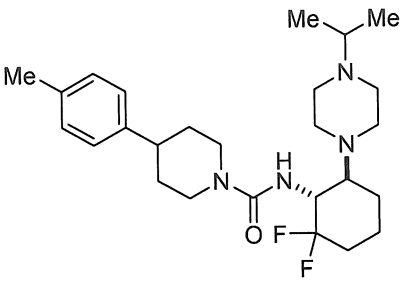
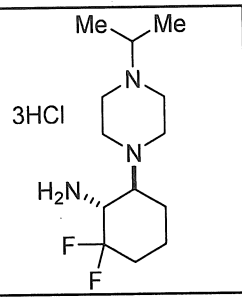
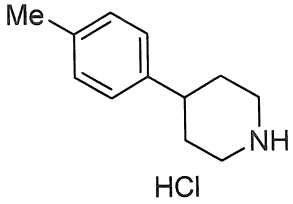
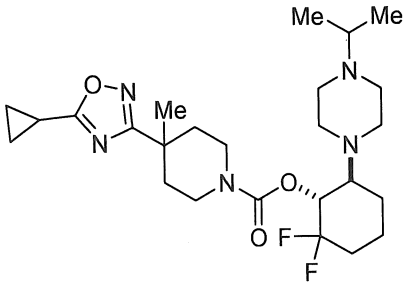
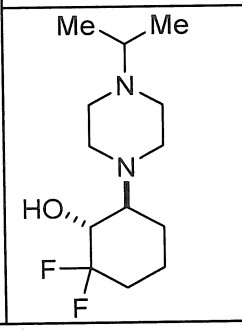
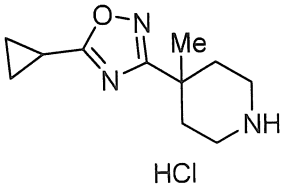
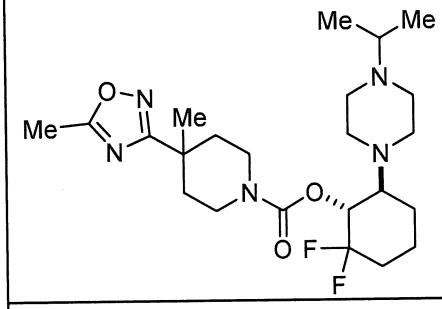
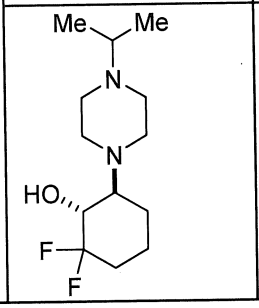
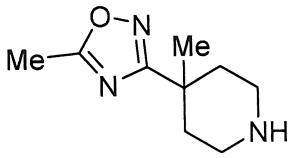
Các Ví dụ 2 đến 16:

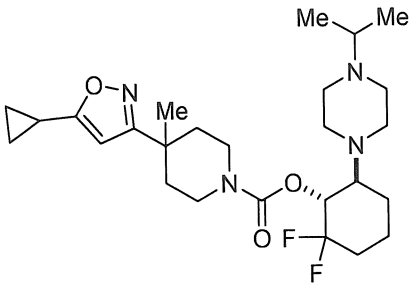
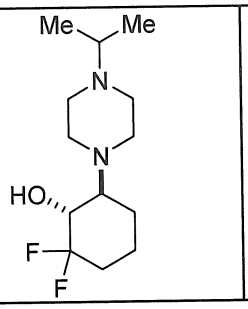
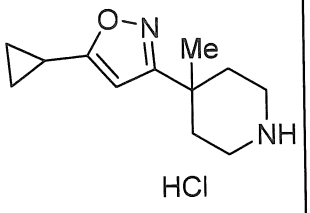
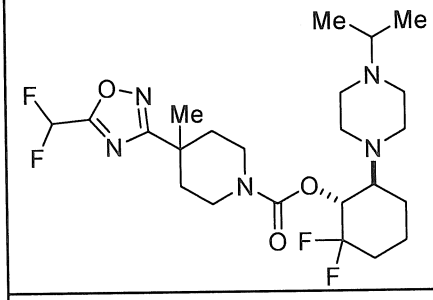
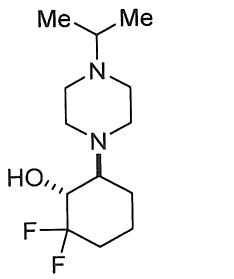
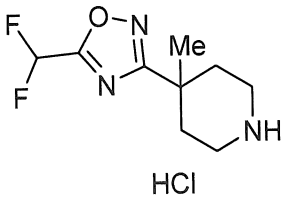
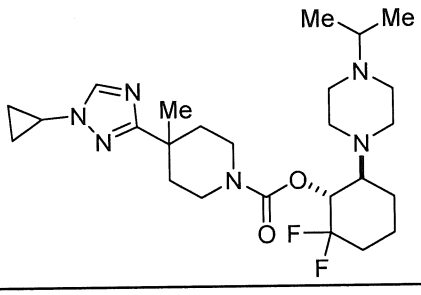
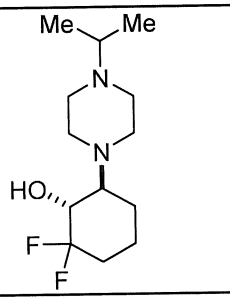
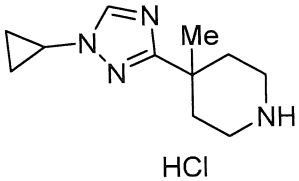
Các hợp chất của các Ví dụ 2 đến 16 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng các hợp chất có bán trên thị trường hoặc các hợp chất Ví dụ tham chiếu mà tương ứng với Nguyên

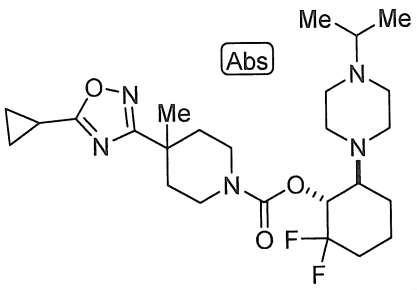
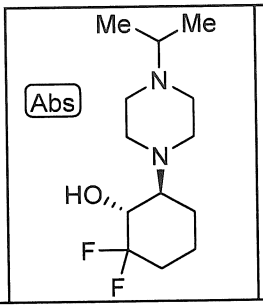
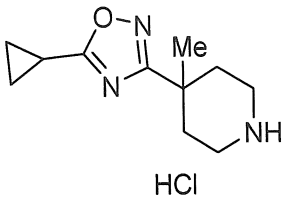
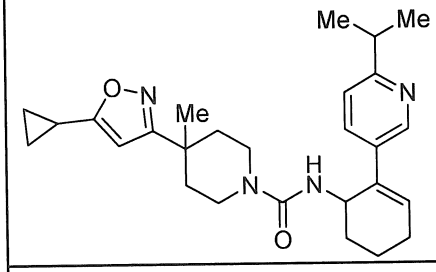
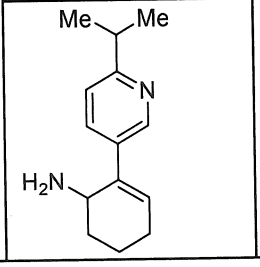
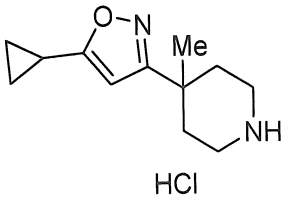
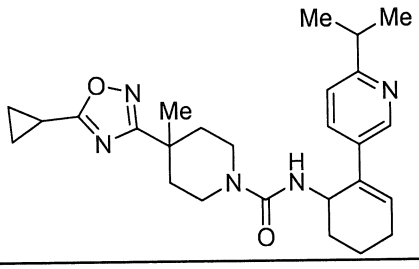
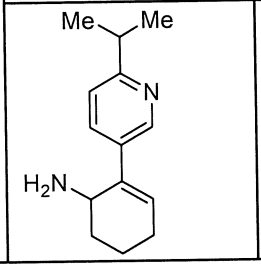
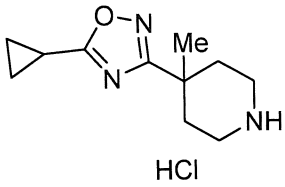
liệu A và Nguyên liệu B được mô tả trong Ví dụ 1.

Ví dụ	Cấu tạo	Nguyên liệu A	Nguyên liệu B
	Dữ liệu quang phổ		
2		Ví dụ tham chiếu 3 	Sản phẩm thương mại 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,12-1,35 (6H, m), 1,36-1,45 (2H, m), 1,56-1,69 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,30-2,58 (11H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,80-2,91 (2H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,07-4,15 (2H, m), 5,16 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz).		
3		Ví dụ tham chiếu 1 	Sản phẩm thương mại 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,03 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,14-1,28 (3H, m), 1,32 (3H, s), 1,58-1,68 (3H, m), 1,76-1,82 (1H, m), 1,83-1,91 (1H, m), 2,19-2,30 (3H, m), 2,34-2,53 (6H, m), 2,53-2,62 (6H, m), 2,62-2,71 (2H, m), 3,07 (2H, ddd, J = 13,2, 10,4, 2,8 Hz), 3,20-3,31 (1H, m), 3,63-3,74 (2H, m), 5,70 (1H, s).		
4		Ví dụ tham chiếu 4 	Sản phẩm thương mại 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,15-1,35 (4H, m), 1,42-1,58 (2H, m), 1,58-1,71 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,38-2,63 (8H, m), 2,63-2,71 (3H, m), 2,72-2,95 (3H, m), 3,35 (3H, s), 3,50-3,57 (1H, m), 4,01-4,06 (1H, m), 4,06-4,23 (2H, m), 5,53 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,2		

	Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,2 Hz).		
5		Ví dụ tham chiếu 5 	Sản phẩm thương mại 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,06 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,35-1,48 (1H, m), 1,48-1,73 (5H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 2,12-2,25 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,39-2,79 (12H, m), 2,79-2,93 (2H, m), 3,96-4,12 (3H, m), 4,63 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,9 Hz).		
6		Ví dụ tham chiếu 5 	Ví dụ tham chiếu 20 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,92-0,99 (2H, m), 0,99-1,09 (8H, m), 1,26 (3H, s), 1,35-1,45 (1H, m), 1,46-1,76 (6H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 1,94-2,10 (3H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,37-2,84 (9H, m), 3,08-3,17 (2H, m), 3,52-3,64 (2H, m), 3,98-4,08 (1H, m), 4,61 (1H, s), 5,77 (1H, s).		
7		Ví dụ tham chiếu 7 	Ví dụ tham chiếu 8 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,80-0,91 (1H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,18-1,23 (4H, m), 1,24-1,28 (2H, m), 1,31 (3H, s), 1,53-1,70 (2H, m), 1,92-2,28 (5H, m), 2,28-2,69 (7H, m), 2,73-2,81 (2H, m), 3,02-3,14 (4H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,63-3,75 (2H, m), 5,52 (1H, s).		
8		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,96-1,52 (11H, m), 1,70-1,93 (3H, m), 1,94-2,08 (2H, m), 2,13-2,26 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,42-3,27 (12H, m), 4,02-4,26 (3H, m), 4,61 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz).		
9		Ví dụ tham chiếu 6	Ví dụ tham chiếu 8
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,46-1,63 (6H, m), 1,12-1,24 (4H, m), 1,24-1,39 (5H, m), 1,39-1,50 (1H, m), 1,51-1,71 (3H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,07-2,29 (4H, m), 2,31-2,59 (6H, m), 2,59-2,74 (2H, m), 2,74-2,89 (2H, m), 2,93-3,17 (1H, m), 3,18-3,41 (1H, m), 3,62-3,83 (1H, m), 3,83-4,00 (1H, m), 4,82-5,00 (1H, m).		
10		Ví dụ tham chiếu 6	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,88-1,10 (6H, m), 1,23-1,39 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,40-1,51 (1H, m), 1,53-2,99 (2H, m), 1,73-1,83 (1H, m), 1,83-1,96 (1H, m), 2,06-2,31 (3H, m), 2,31-2,60 (9H, m), 2,60-2,86 (3H, m), 2,90-3,16 (1H, m), 3,16-3,42 (1H, m), 3,63-3,86 (1H, m), 3,86-4,03 (1H, m), 4,83-5,00 (1H, m).		
11		Ví dụ tham chiếu 6	Ví dụ tham chiếu 20

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90-1,10 (10H, m), 1,15-1,37 (5H, m), 1,37-1,50 (1H, m), 1,53-1,81 (4H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 1,95-2,24 (4H, m), 2,24-2,71 (7H, m), 2,71-2,87 (2H, m), 3,01-3,49 (2H, m), 3,60-3,81 (1H, m), 3,81-3,97 (1H, m), 4,83-5,00 (1H, m), 5,77 (1H, s).		
12		Ví dụ tham chiếu 6	Ví dụ tham chiếu 10
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82-1,12 (6H, m), 1,23-1,50 (5H, m), 1,56-1,83 (4H, m), 1,85-1,97 (1H, m), 2,10-2,33 (3H, m), 2,33-2,73 (8H, m), 2,73-2,88 (2H, m), 2,95-3,22 (1H, m), 3,21-3,48 (1H, m), 3,65-3,84 (1H, m), 3,86-4,04 (1H, m), 4,85-5,00 (1H, m), 6,79 (1H, t, J = 52,3 Hz).		
13		Ví dụ tham chiếu 6	Ví dụ tham chiếu 27
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,83-1,15 (10H, m), 1,18-1,34 (1H, m), 1,29 (3H, s), 1,34-1,50 (1H, m), 1,52-1,72 (3H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 1,83-1,97 (1H, m), 2,08-2,21 (1H, m), 2,21-2,60 (8H, m), 2,60-2,73 (2H, m), 2,73-2,89 (2H, m), 2,91-3,11 (1H, m), 3,14-3,37 (1H, m), 3,42-3,59 (1H, m), 3,59-3,83 (1H, m), 3,83-4,03 (1H, m), 4,79-5,02 (1H, m), 8,00 (1H, s).		
14		Ví dụ tham chiếu 42	Ví dụ tham chiếu 8

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,46-1,63 (6H, m), 1,12-1,24 (4H, m), 1,24-1,39 (5H, m), 1,39-1,50 (1H, m), 1,51-1,71 (3H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,07-2,29 (4H, m), 2,31-2,59 (6H, m), 2,59-2,74 (2H, m), 2,74-2,89 (2H, m), 2,93-3,17 (1H, m), 3,18-3,41 (1H, m), 3,62-3,83 (1H, m), 3,83-4,00 (1H, m), 4,82-5,00 (1H, m).		
15		Ví dụ tham chiếu 44	Ví dụ tham chiếu 20
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,89-0,98 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,18 (3H, s), 1,28 (6H, d, J = 7,3 Hz), 1,32-1,41 (1H, m), 1,41-1,54 (1H, m), 1,54-1,79 (2H, m), 1,79-2,05 (5H, m), 2,12-2,32 (2H, m), 2,91-3,09 (3H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,50-3,59 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,90-4,97 (1H, m), 5,72 (1H, s), 6,26 (1H, dd, J = 3,7, 3,7 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,0 Hz).		
16		Ví dụ tham chiếu 44	Ví dụ tham chiếu 8
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,15-1,20 (4H, m), 1,23 (3H, s), 1,24-1,32 (1H, m), 1,28 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,37 (1H, ddd, J = 14,1, 10,3, 3,6 Hz), 1,50 (1H, ddd, J = 14,1, 10,3, 3,8 Hz), 1,69-1,79 (1H, m), 1,79-1,97 (2H, m), 2,02-2,18 (3H, m), 2,18-2,34 (2H, m), 2,84-3,09 (3H, m), 3,39-3,48 (1H, m), 3,53-3,61 (1H, m), 4,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,91-4,98 (1H, m), 6,27 (1H, dd, J = 4,0, 4,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,1 Hz).		

[0228]

Các tên hóa học của Ví dụ 2 đến Ví dụ 16 được liệt kê dưới đây.

Ví dụ 2: *rac*-N-[(1R,2S)-2-(4-etylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 3: *rac*-4-metyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1S,2S)-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 4: *rac*-N-{(1R,2S,6S)-2-metoxy-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 5: *rac*-4-(4-metylphenyl)-N-{(1S,2S)-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclopentyl}piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 6: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-4-metyl-N-{(1S,2S)-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclopentyl}piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 7: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,2S)-3,3-diflo-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 8: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 9: *rac*-(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

Ví dụ 10: *rac*-(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl 4-metyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat

Ví dụ 11: *rac*-(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl 4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

Ví dụ 12: *rac*-(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl 4-[5-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-metylpiperidin-1-carboxylat

Ví dụ 13: *rac*-(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl 4-(1-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

Ví dụ 14: (1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

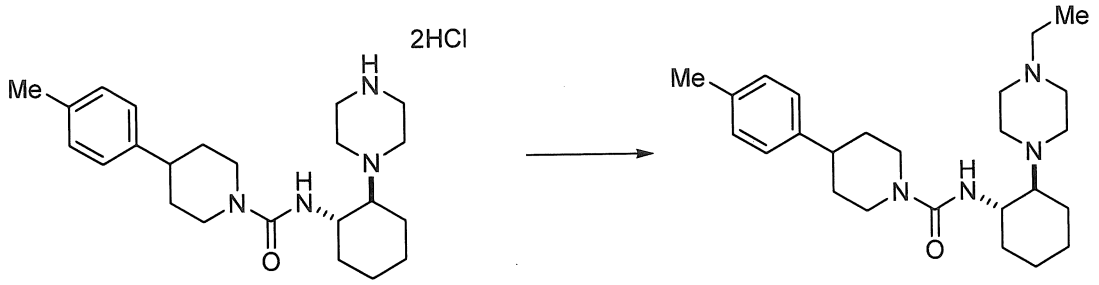
Ví dụ 15: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-4-metyl-N-{2-[6-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]xyclohex-2-en-1-yl}piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 16: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metyl-N-{2-[6-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]xyclohex-2-en-1-yl}piperidin-1-carboxamit

[0229]

<u>Ví dụ 17:</u>

rac-N-[(1S,2S)-2-(4-Etylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit

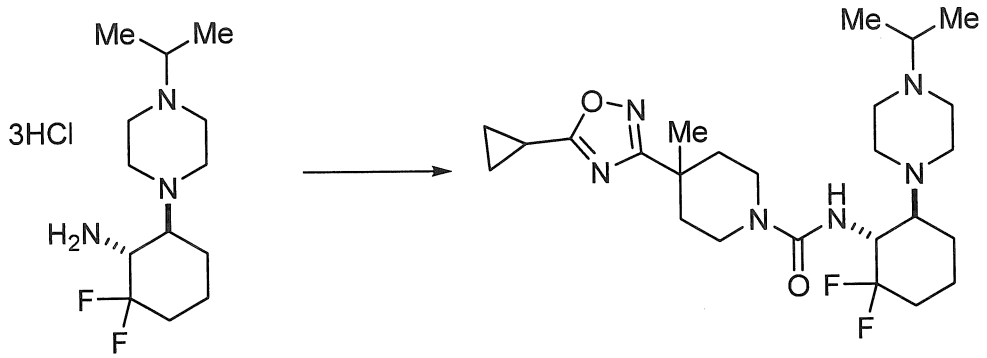


Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (122mg) ở 0°C vào hỗn hợp của Ví dụ tham chiếu 2 (73,7mg), natri axetat (18,9mg), axetaldehyt (0,054mL), và diclometan (2mL), và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1,5 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (24mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02-1,12 (1H, m), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,14-1,41 (3H, m), 1,57-1,71 (3H, m), 1,75-1,96 (5H, m), 2,16-2,78 (15H, m), 2,78-2,90 (2H, m), 3,24-3,39 (1H, m), 4,05-4,18 (2H, m), 5,72 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,9 Hz).

[0230]

2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



Bổ sung triphosgen (27,1mg) ở 0°C vào hỗn hợp của Ví dụ tham chiếu 14 (84,6mg) (Nguyên liệu A), trietylamin (0,318mL), và clorofom (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 40 phút. Bổ sung Ví dụ tham chiếu 8 (66,7mg) (Nguyên liệu B) ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề (99,1mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,17-1,22 (4H, m), 1,23-1,30 (1H, m), 1,30-1,48 (2H, m), 1,31 (3H, s), 1,57-1,70 (2H, m), 1,75-1,84 (1H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,10-2,27 (4H, m), 2,32-2,53 (7H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 2,68-2,78 (2H, m), 3,08 (1H, ddd, J = 13,6, 10,7, 3,1 Hz), 3,16 (1H, ddd, J = 13,6, 10,7, 3,1 Hz), 3,66 (1H, ddd, J = 13,6, 4,7, 4,1 Hz), 3,77 (1H, ddd, J = 13,6, 4,7, 4,1 Hz), 4,10-4,21 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 7,3 Hz).

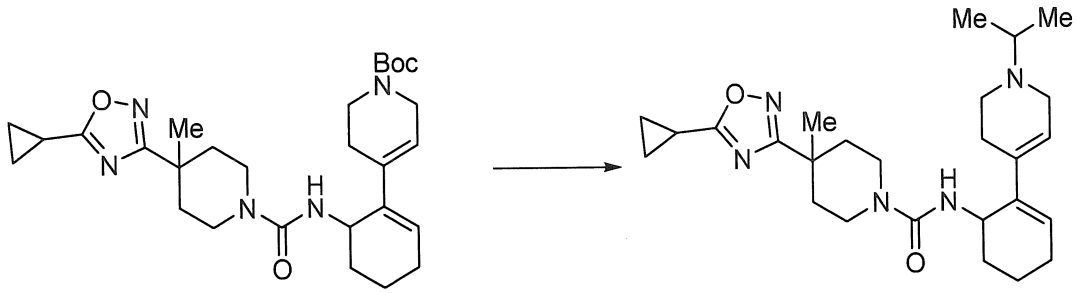
[0232]

<u>Các Ví dụ 20 đến 76:</u>

Các hợp chất của các Ví dụ 20 đến 76 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 19, bằng cách sử dụng các hợp chất có bán trên thị trường hoặc các hợp chất Ví dụ tham chiếu mà tương ứng với Nguyên liệu A và Nguyên liệu B được mô tả trong Ví dụ 19.

Ví dụ 18:

rac-4-(5-Xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metyl-N-{2-[1-(propan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]xyclohex-2-en-1-yl}piperidin-1-carboxamit



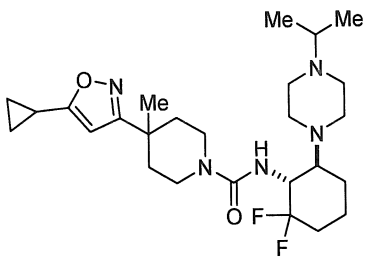
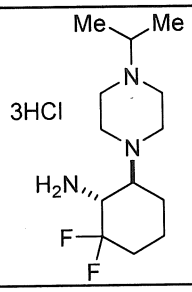
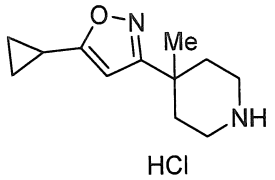
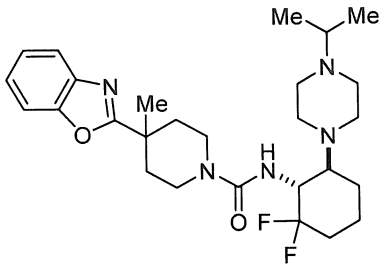
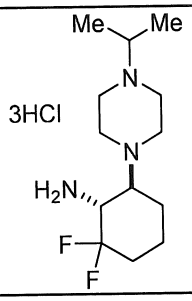
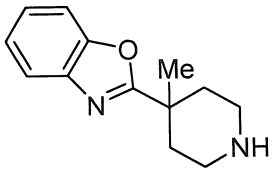
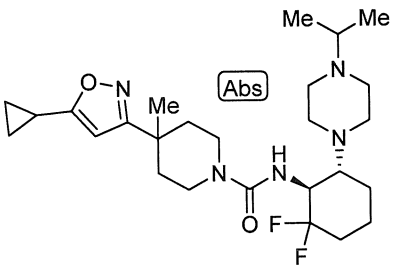
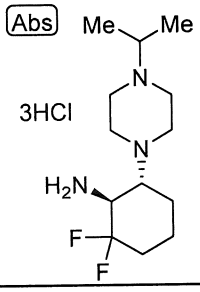
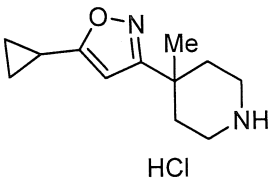
Bổ sung dung dịch hydro clorua/axit axetic (4M, 0,198mL) vào dung dịch của Ví dụ tham chiếu 13 (13,5mg) trong clorofom (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Bổ sung natri axetat (8,66mg), axeton (0,058mL), và clorofom (2mL) vào phần còn lại thu được. Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (33,6mg) ở 0°C vào hỗn hợp, và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (10mg).

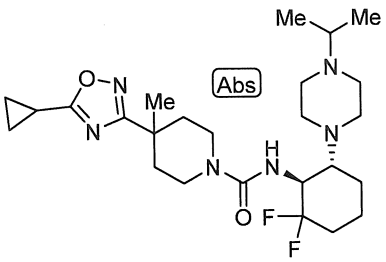
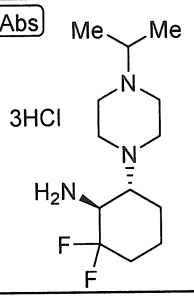
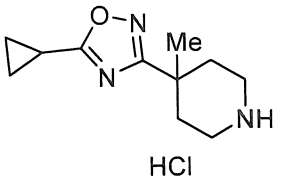
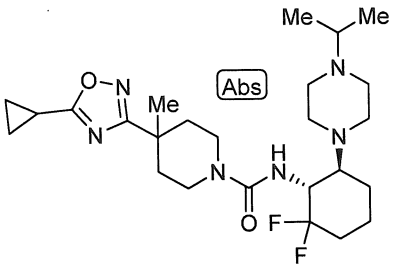
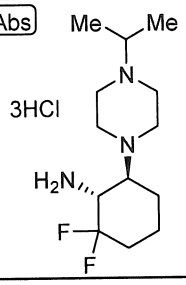
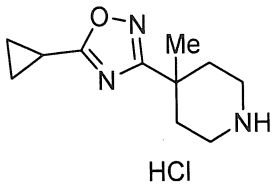
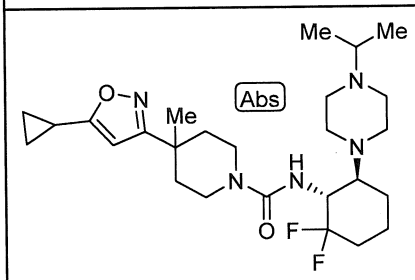
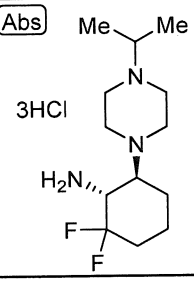
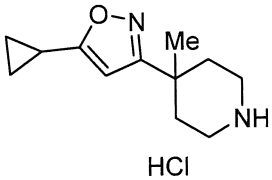
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,07 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,17-1,22 (4H, m), 1,23-1,32 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,43-1,66 (3H, m), 1,91-1,98 (1H, m), 2,08-2,26 (6H, m), 2,26-2,41 (1H, m), 2,50 (1H, ddd, J = 11,2, 7,2, 4,8 Hz), 2,63-2,76 (2H, m), 2,97-3,13 (3H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,52-3,63 (2H, m), 4,43 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,63-4,69 (1H, m), 5,78-5,84 (1H, m), 5,85-5,91 (1H, m).

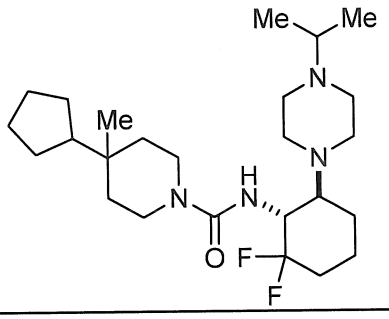
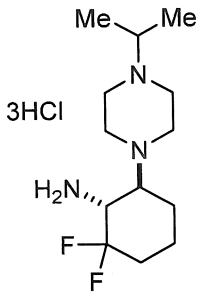
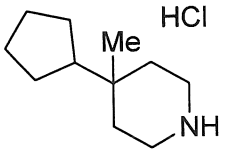
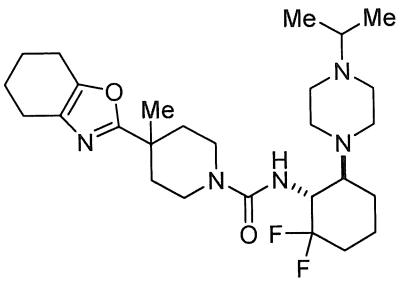
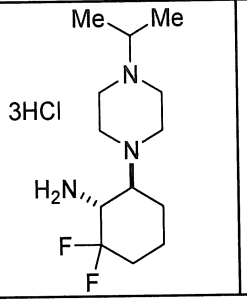
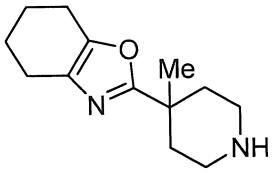
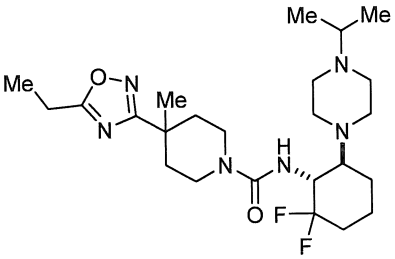
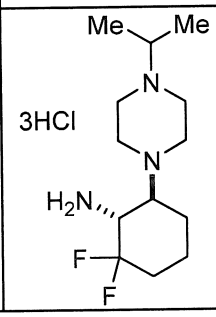
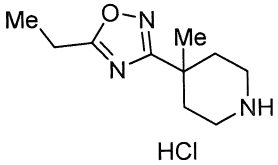
[0231]

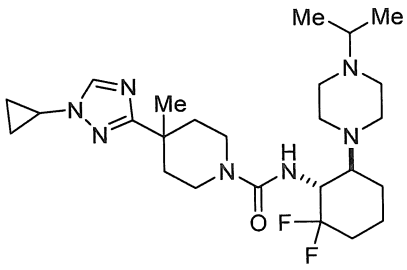
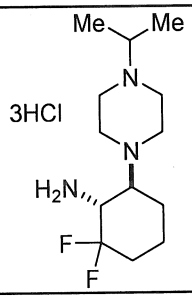
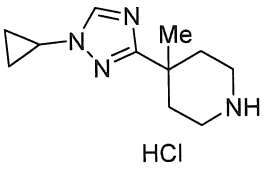
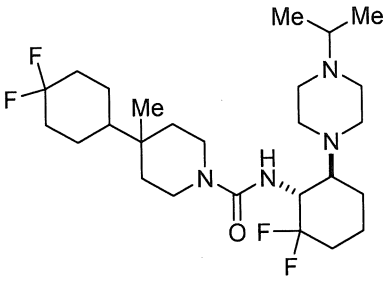
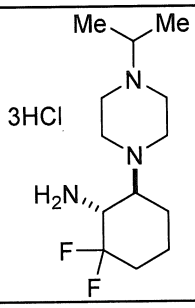
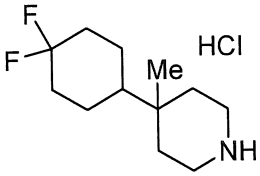
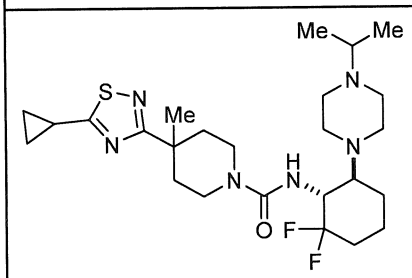
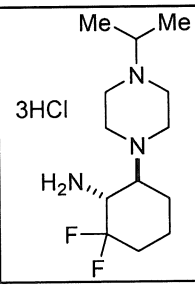
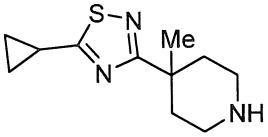
Ví dụ 19:

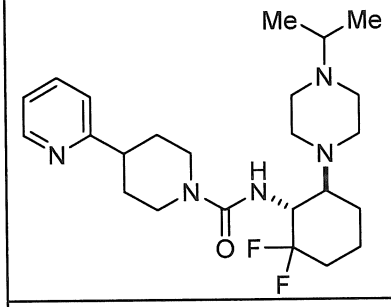
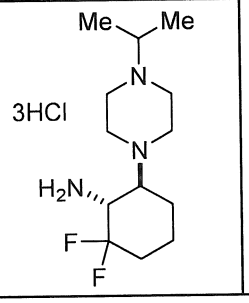
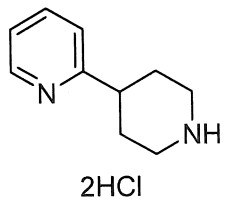
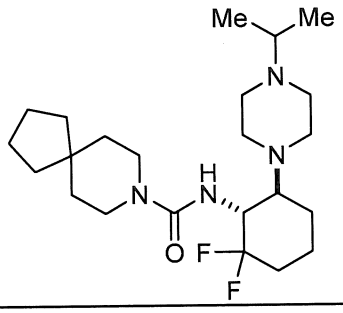
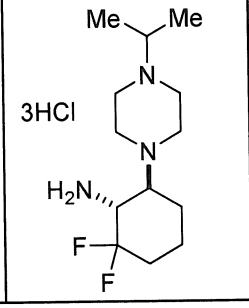
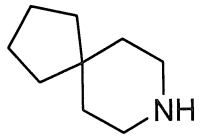
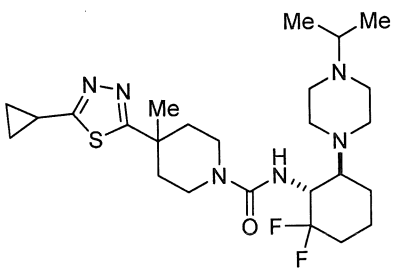
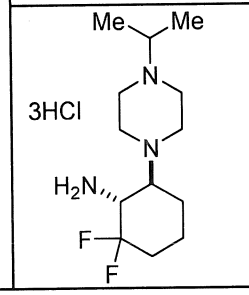
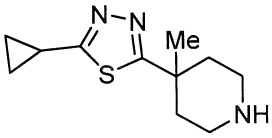
rac-4-(5-Xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-

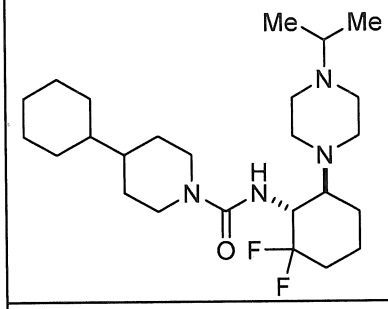
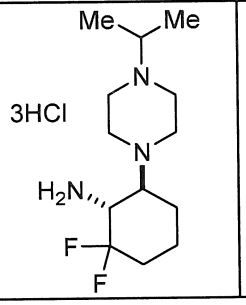
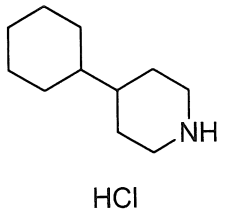
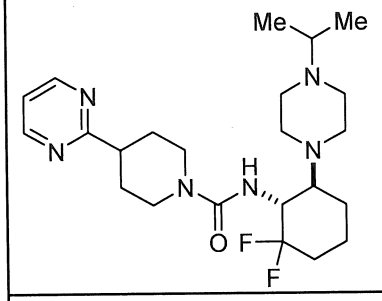
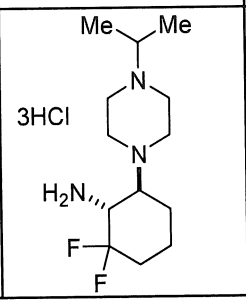
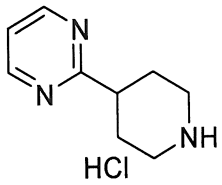
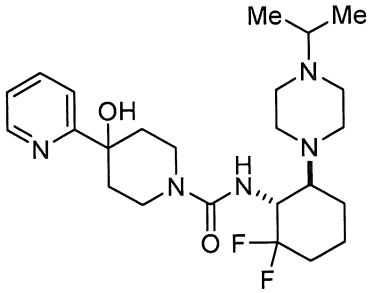
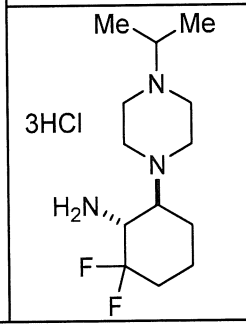
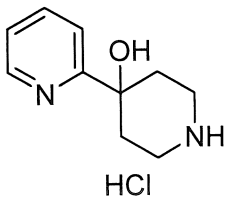
Ví dụ	Cấu tạo	Nguyên liệu A	Nguyên liệu B
	Dữ liệu quang phổ		
20		Ví dụ tham chiếu 14 	Ví dụ tham chiếu 20 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,92-1,19 (10H, m), 1,27 (3H, s), 1,30-1,74 (3H, m), 1,75-1,88 (3H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 2,05-2,27 (3H, m), 2,32-2,67 (8H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 3,12-3,29 (2H, m), 3,57-3,68 (1H, m), 3,68-3,80 (1H, m), 4,08-4,25 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,77 (1H, s).		
21		Ví dụ tham chiếu 14 	Ví dụ tham chiếu 21 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,22-1,43 (2H, m), 1,45 (3H, s), 1,63-1,86 (4H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 2,28-2,54 (10H, m), 2,68-2,78 (2H, m), 3,11-3,26 (2H, m), 3,76 (1H, ddd, J = 13,5, 4,1, 4,0 Hz), 3,84 (1H, ddd, J = 13,5, 4,1, 4,0 Hz), 4,09-4,22 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,29-7,35 (2H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,67-7,72 (1H, m).		
22		Ví dụ tham chiếu 15' 	Ví dụ tham chiếu 20 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,92-0,98 (2H, m), 1,00-1,08 (2H, m), 1,13 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,28 (3H, s), 1,28-1,47 (3H, m), 1,47-1,88 (5H, m), 1,90-2,25 (5H, m), 2,25-3,07 (8H, m), 3,13-3,03 (2H, m),		

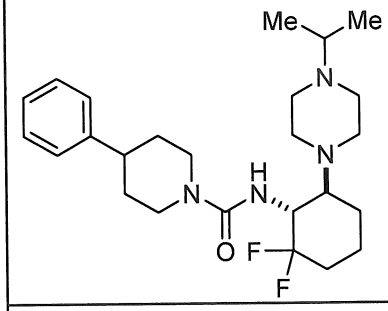
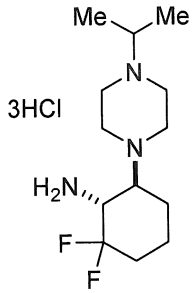
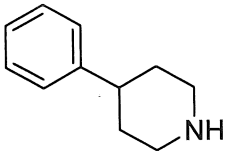
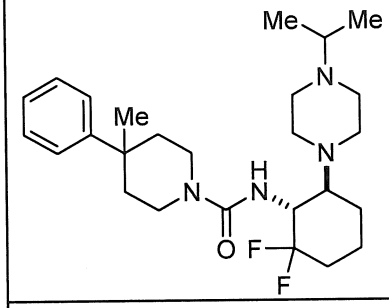
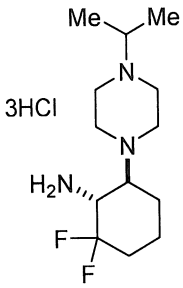
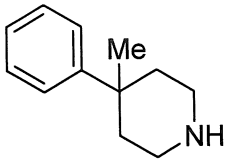
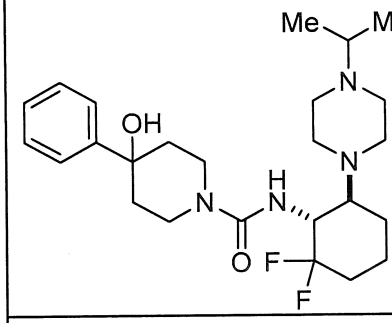
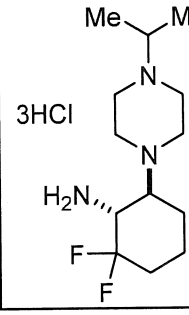
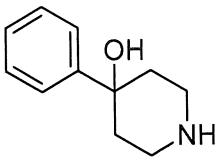
	3,58-3,74 (2H, m), 4,07-4,23 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,78 (1H, s).		
23		Ví dụ tham chiếu 15'	Ví dụ tham chiếu 8
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,97-1,16 (6H, m), 1,16-1,26 (4H, m), 1,26-1,44 (3H, m), 1,31 (3H, s), 1,47-1,75 (5H, m), 1,75-1,88 (2H, m), 1,88-2,03 (1H, m), 2,09-2,28 (4H, m), 2,28-3,01 (6H, m), 3,01-3,26 (2H, m), 3,58-3,84 (2H, m), 4,06-4,26 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 8,0 Hz).		
24		Ví dụ tham chiếu 15	Ví dụ tham chiếu 8
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,17-1,22 (4H, m), 1,23-1,30 (1H, m), 1,30-1,48 (2H, m), 1,31 (3H, s), 1,57-1,70 (2H, m), 1,75-1,84 (1H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,10-2,27 (4H, m), 2,32-2,53 (7H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 2,68-2,78 (2H, m), 3,08 (1H, ddd, J = 13,6, 10,7, 3,1 Hz), 3,16 (1H, ddd, J = 13,6, 10,7, 3,1 Hz), 3,66 (1H, ddd, J = 13,6, 4,7, 4,1 Hz), 3,77 (1H, ddd, J = 13,6, 4,7, 4,1 Hz), 4,10-4,21 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 7,3 Hz).		
25		Ví dụ tham chiếu 15	Ví dụ tham chiếu 20
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,92-1,19 (10H, m), 1,27 (3H, s), 1,30-1,74 (3H, m), 1,75-1,88 (3H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 2,05-2,27 (3H, m), 2,32-2,67 (8H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 3,12-		

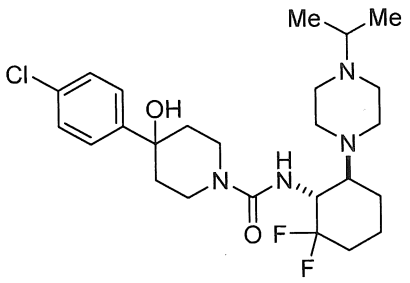
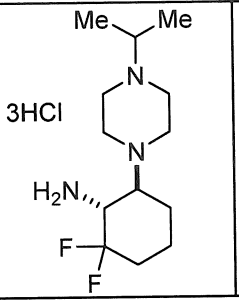
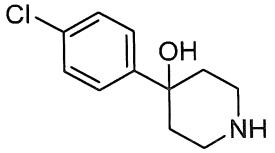
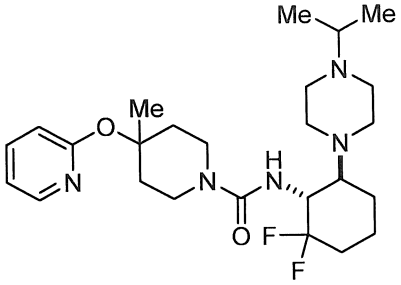
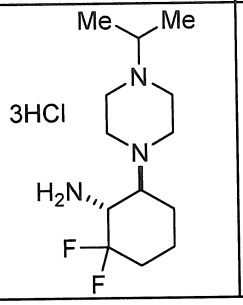
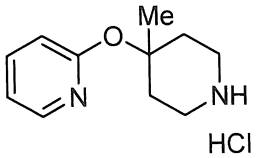
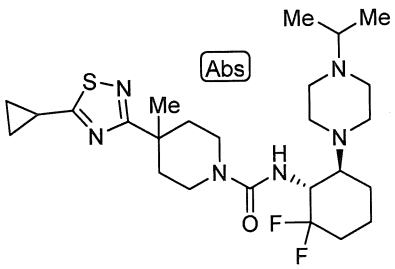
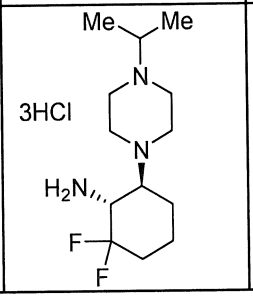
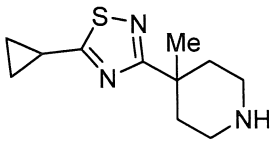
	3,29 (2H, m), 3,57-3,68 (1H, m), 3,68-3,80 (1H, m), 4,08-4,25 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,77 (1H, s).		
26		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 22
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,84-0,91 (4H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,20-1,31 (3H, m), 1,31-1,41 (2H, m), 1,45 (3H, s), 1,46-1,59 (3H, m), 1,66-1,85 (3H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,35-2,55 (7H, m), 2,55-2,66 (1H, m), 2,67-2,79 (2H, m), 2,98-3,13 (2H, m), 3,18 (1H, ddd, J = 13,8, 10,5, 3,6 Hz), 3,59 (1H, ddd, J = 13,8, 4,6, 3,6 Hz), 3,63-3,79 (2H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 7,9 Hz).		
27		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 19
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,28-1,46 (2H, m), 1,32 (3H, s), 1,57-1,66 (2H, m), 1,74-1,88 (6H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,35-2,54 (9H, m), 2,54-2,63 (3H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 3,09 (1H, ddd, J = 13,8, 10,5, 2,9 Hz), 3,17 (1H, ddd, J = 13,8, 10,5, 2,9 Hz), 3,65 (1H, ddd, J = 13,8, 4,1, 4,1 Hz), 3,79 (1H, ddd, J = 13,8, 4,1, 4,1 Hz), 4,08-4,22 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 7,9 Hz).		
28		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 9
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,0		

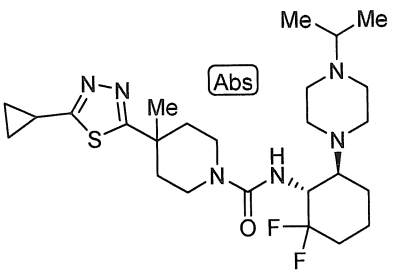
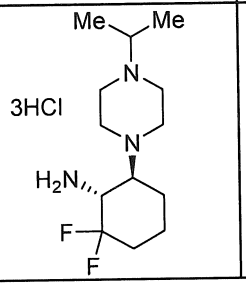
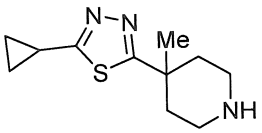
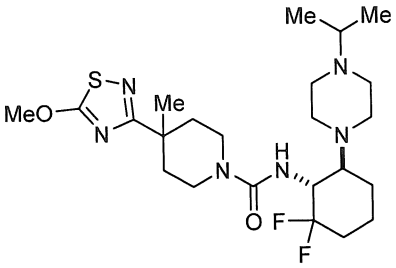
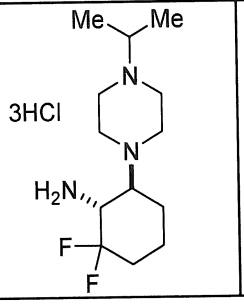
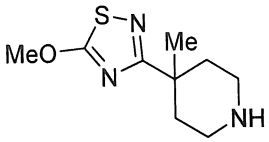
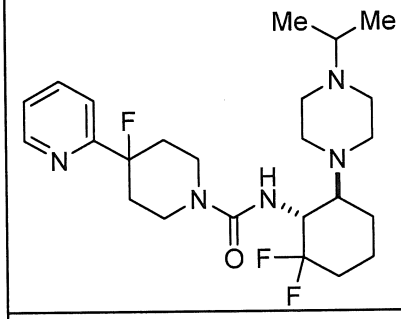
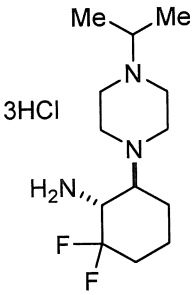
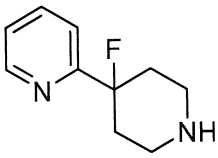
	Hz), 1,20-1,43 (3H, m), 1,33 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,61-1,74 (2H, m), 1,75-1,86 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,34-2,54 (7H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,70-2,78 (2H, m), 2,89 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,09 (1H, ddd, J = 13,8, 10,7, 3,1 Hz), 3,17 (1H, ddd, J = 13,8, 10,7, 3,1 Hz), 3,66 (1H, ddd, J = 13,6, 4,4, 4,4 Hz), 3,79 (1H, ddd, J = 13,6, 4,4, 4,4 Hz), 4,08-4,22 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 7,9 Hz).		
29		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 27
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,94-1,15 (10H, m), 1,16-1,47 (3H, m), 1,29 (3H, s), 1,52-1,87 (5H, m), 1,87-1,99 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,23-2,36 (2H, m), 2,37-2,92 (8H, m), 2,97-3,08 (1H, m), 3,08-3,19 (1H, m), 3,43-3,65 (2H, m), 3,72-3,84 (1H, m), 4,07-4,23 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,00 (1H, s).		
30		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 23
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,03 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,10-1,21 (1H, m), 1,22--1,51 (9H, m), 1,54-1,86 (5H, m), 1,61 (3H, s), 1,89-1,98 (1H, m), 2,08-2,23 (3H, m), 2,32-2,55 (7H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,68-2,79 (2H, m), 3,01-3,19 (2H, m), 3,66 (1H, ddd, J = 13,6, 4,4, 3,2 Hz), 3,78 (1H, ddd, J = 13,6, 4,4, 3,2 Hz), 4,09-4,23 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 7,3 Hz).		
31		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 28
			

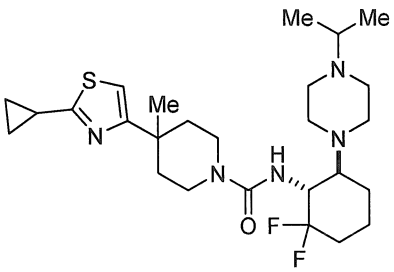
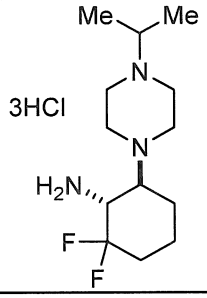
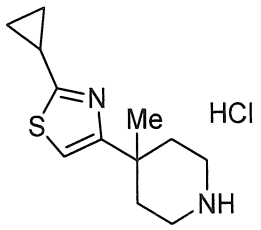
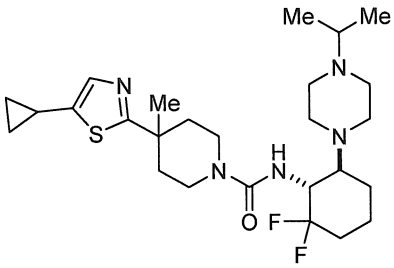
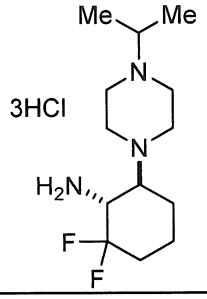
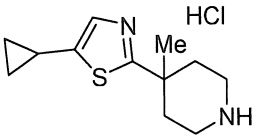
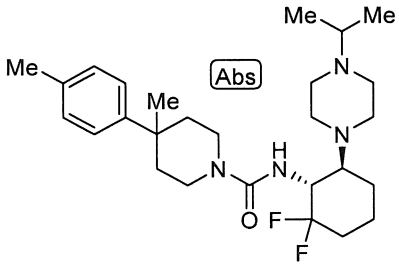
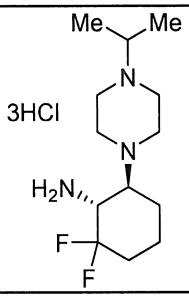
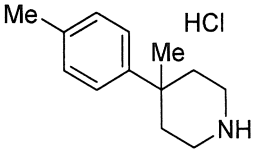
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,11-1,18 (2H, m), 1,22-1,35 (4H, m), 1,30 (3H, s), 1,35-1,47 (1H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,31-2,62 (11H, m), 2,67-2,78 (2H, m), 3,01 (1H, ddd, J = 13,8, 10,7, 3,1 Hz), 3,10 (1H, ddd, J = 13,8, 10,7, 3,1 Hz), 3,65 (1H, ddd, J = 14,0, 4,3, 4,3 Hz), 3,79 (1H, ddd, J = 14,0, 4,3, 4,3 Hz), 4,08-4,22 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 7,3 Hz).		
32		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,21-1,49 (2H, m), 1,62-1,88 (4H, m), 1,89-2,06 (3H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 2,34-2,66 (8H, m), 2,70-2,83 (2H, m), 2,85-3,07 (3H, m), 4,05-4,30 (3H, m), 4,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10-7,18 (2H, m), 7,62 (1H, ddd, J = 8,0, 8,0, 1,6 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz).		
33		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,03 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,20-1,53 (10H, m), 1,54-1,66 (4H, m), 1,66-1,86 (3H, m), 1,88-1,98 (1H, m), 2,08-2,24 (1H, m), 2,26-2,56 (6H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 2,69-2,82 (2H, m), 3,20-3,51 (4H, m), 4,06-4,25 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 8,0 Hz).		
34		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 24
			

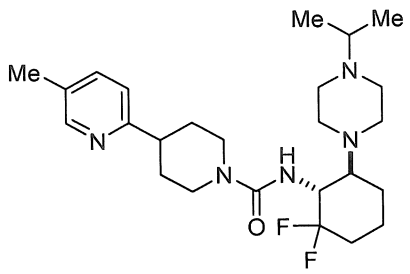
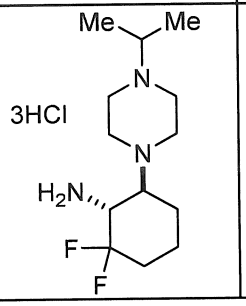
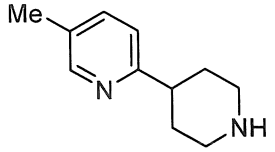
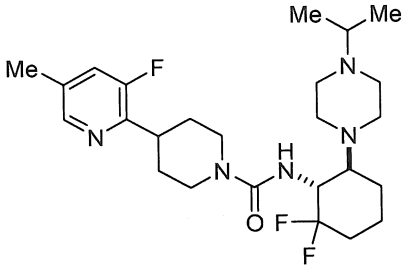
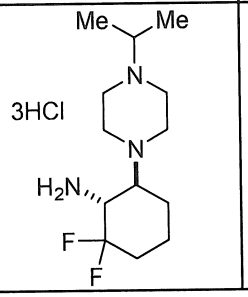
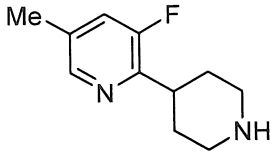
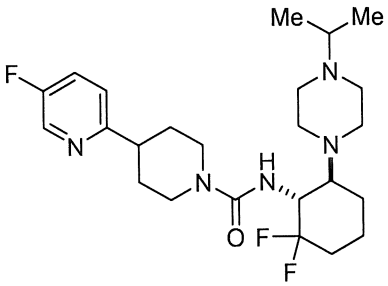
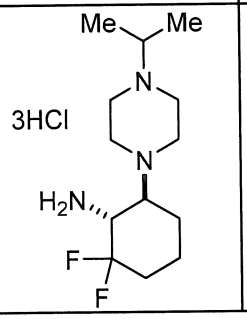
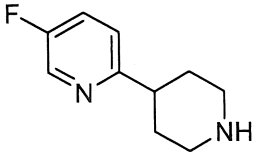
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01-1,23 (10H, m), 1,23-1,46 (4H, m), 1,43 (3H, s), 1,60-1,74 (1H, m), 1,74-1,87 (3H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,11-2,29 (3H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 2,40-3,14 (8H, m), 3,26-3,38 (2H, m), 3,58-3,71 (2H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 7,9 Hz).		
35		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82-1,07 (3H, m), 1,03 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,07-1,49 (11H, m), 1,49-1,86 (6H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,09-2,25 (1H, m), 2,34-2,56 (7H, m), 2,56-2,67 (1H, m), 2,67-2,87 (4H, m), 3,89-3,99 (1H, m), 4,05-4,27 (2H, m), 4,49 (1H, d, J = 8,0 Hz).		
36		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,21-1,49 (2H, m), 1,61-2,00 (5H, m), 2,01-2,12 (2H, m), 2,12-2,24 (1H, m), 2,29-2,64 (8H, m), 2,68-2,81 (2H, m), 2,87-3,00 (1H, m), 3,00-3,14 (2H, m), 3,97-4,09 (1H, m), 4,09-4,29 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,13 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,67 (2H, d, J = 4,8 Hz).		
37		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,03 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,22-1,51 (2H, m), 1,59-1,90 (4H, m), 1,90-2,07 (3H, m), 2,10-2,24 (1H, m), 2,34-		

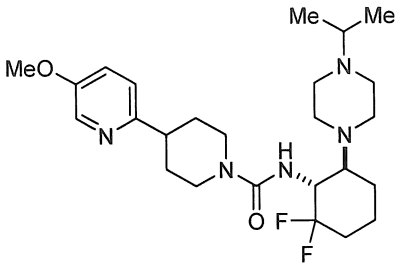
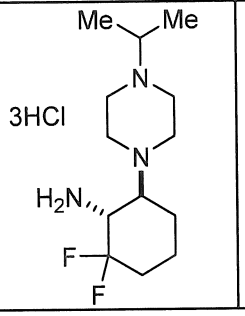
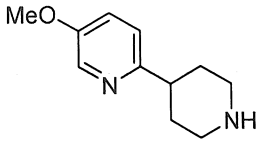
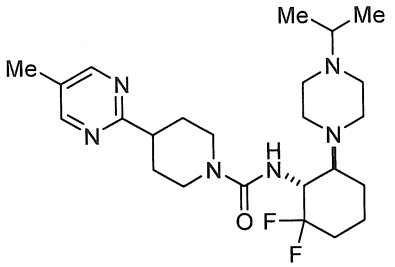
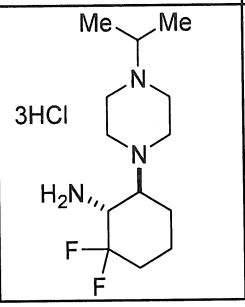
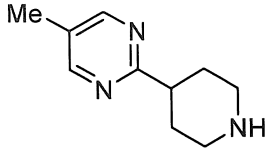
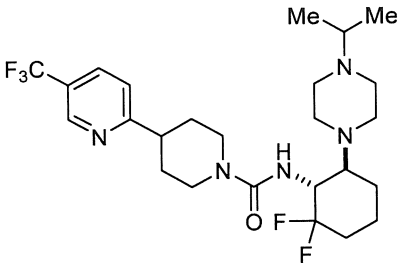
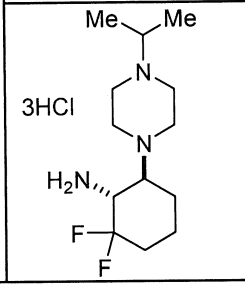
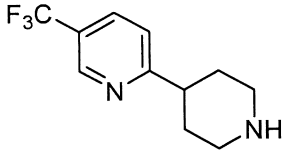
	2,65 (8H, m), 2,69-2,82 (2H, m), 3,33-3,50 (2H, m), 3,92-4,10 (2H, m), 4,13-4,28 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,30 (1H, bs), 7,23 (1H, ddd, J = 8,0, 8,0, 1,6 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,71 (1H, ddd, J = 8,0, 8,0, 1,6 Hz), 8,51-8,55 (1H, m).		
38		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,22-1,50 (2H, m), 1,61-1,77 (3H, m), 1,77-2,00 (4H, m), 2,11-2,24 (1H, m), 2,31-2,64 (8H, m), 2,65-2,82 (3H, m), 2,83-3,04 (2H, m), 4,02-4,13 (1H, m), 4,13-4,33 (2H, m), 4,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,17-7,24 (3H, m), 7,27-7,34 (2H, m).		
39		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,18-1,48 (4H, m), 1,60-1,86 (5H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,07-2,23 (3H, m), 2,25-2,55 (8H, m), 2,66-2,78 (2H, m), 3,28-3,62 (4H, m), 4,07-4,24 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16-7,24 (1H, m), 7,28-7,38 (4H, m).		
40		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,22-1,49 (2H, m), 1,56-1,88 (5H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,01-2,24 (3H, m), 2,29-2,61 (8H, m), 2,68-2,81 (2H, m), 3,30-3,47 (2H, m), 3,85-4,05		

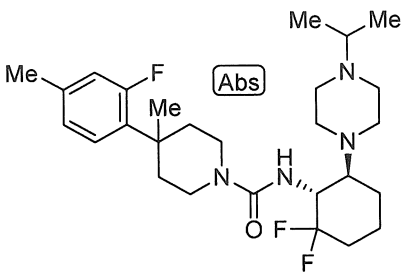
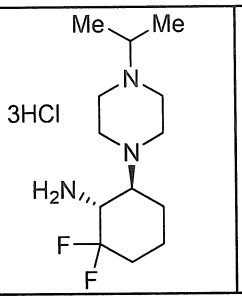
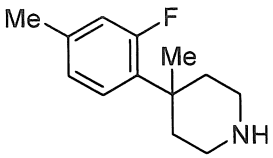
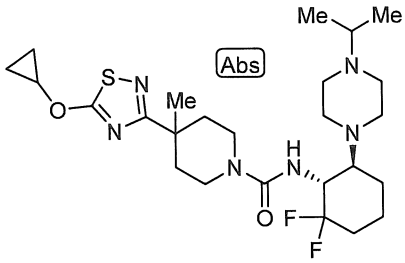
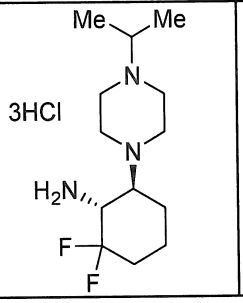
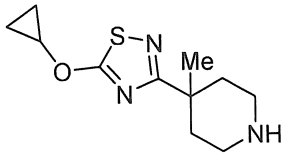
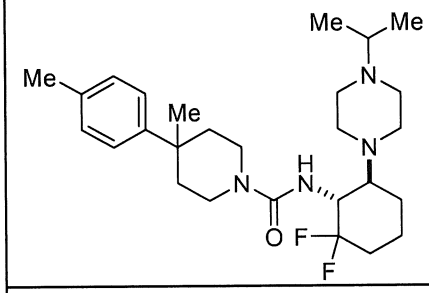
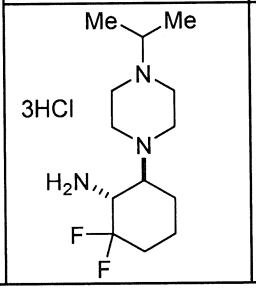
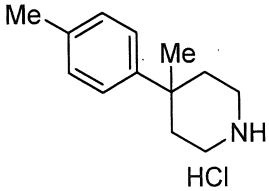
	(2H, m), 4,11-4,27 (1H, m), 4,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,25-7,31 (1H, m), 7,36 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz).		
41		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,21-1,49 (2H, m), 1,60-1,88 (5H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 1,97-2,09 (2H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 2,27-2,61 (8H, m), 2,66-2,80 (2H, m), 3,25-3,43 (2H, m), 3,84-4,03 (2H, m), 4,07-4,24 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,8 HZ), 7,41 (2H, d, J = 8,8 Hz).		
42		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 31
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,19-1,47 (3H, m), 1,65 (3H, s), 1,67-1,84 (3H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,36-2,53 (9H, m), 2,55-2,66 (1H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 3,19-3,36 (2H, m), 3,66 (1H, ddd, J = 13,0, 4,1, 3,5 Hz), 3,76 (1H, ddd, J = 13,0, 4,1, 3,5 Hz), 4,11-4,26 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 6,7, 5,5 Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J = 5,5, 1,7 Hz).		
43		Ví dụ tham chiếu 15	Ví dụ tham chiếu 28
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,11-1,18 (2H, m), 1,22-1,35 (4H, m), 1,30 (3H, s), 1,35-1,47 (1H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,31-2,62 (11H, m), 2,67-2,78 (2H, m), 3,01		

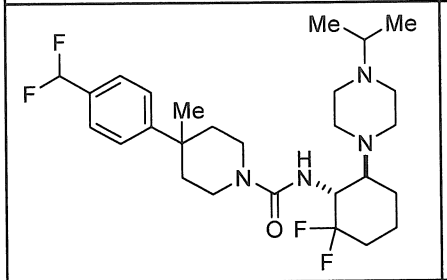
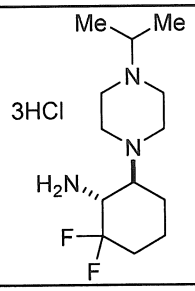
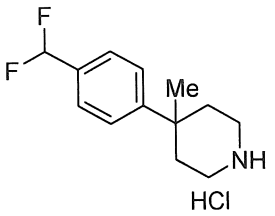
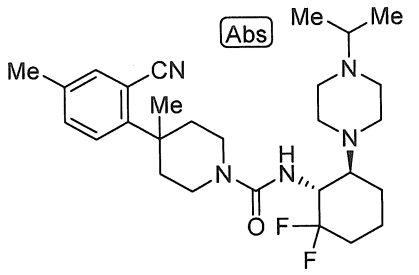
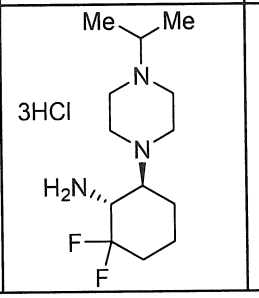
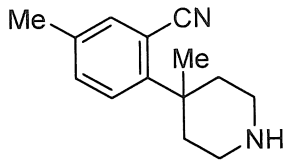
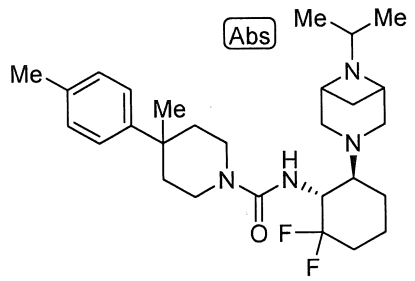
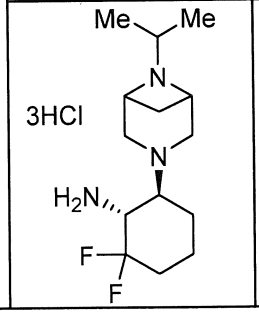
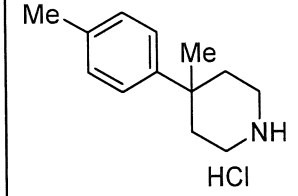
	(1H, ddd, J = 13,8, 10,7, 3,1 Hz), 3,10 (1H, ddd, J = 13,8, 10,7, 3,1 Hz), 3,65 (1H, ddd, J = 14,0, 4,3, 4,3 Hz), 3,79 (1H, ddd, J = 14,0, 4,3, 4,3 Hz), 4,08-4,22 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 7,3 Hz).		
44		Ví dụ tham chiếu 15 	Ví dụ tham chiếu 24 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01-1,23 (10H, m), 1,23-1,46 (4H, m), 1,43 (3H, s), 1,60-1,74 (1H, m), 1,74-1,87 (3H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,11-2,29 (3H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 2,40-3,14 (8H, m), 3,26-3,38 (2H, m), 3,58-3,71 (2H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 7,9 Hz).		
45		Ví dụ tham chiếu 14 	Ví dụ tham chiếu 29 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,04-1,19 (6H, m), 1,21-1,47 (3H, m), 1,31 (3H, s), 1,53-1,87 (3H, m), 1,89-2,01 (1H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 2,28-2,40 (2H, m), 2,40-2,74 (7H, m), 2,74-3,03 (3H, m), 3,05-3,22 (2H, m), 3,58-3,77 (2H, m), 4,05-4,22 (1H, m), 4,14 (3H, s), 4,53 (1H, s).		
46		Ví dụ tham chiếu 14 	Sản phẩm thương mại 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,22-1,49 (2H, m), 1,62-1,88 (2H, m), 1,88-2,01 (3H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 2,23-2,66 (10H, m), 2,70-2,83 (2H, m), 3,20-3,43 (2H, m), 3,89-4,01 (1H, m), 4,06-4,27 (2H, m), 4,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 (1H, ddd, J = 8,0, 4,8, 1,2 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,72 (1H,		

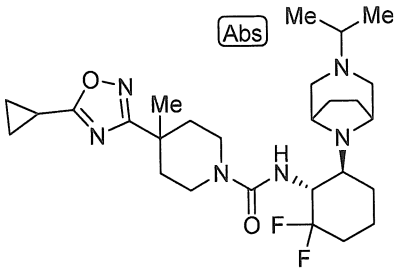
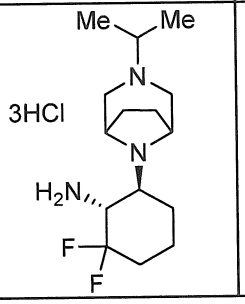
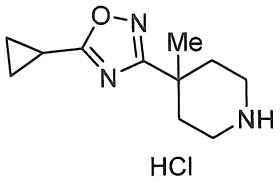
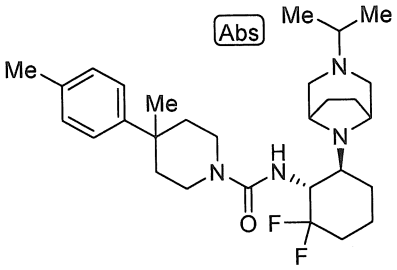
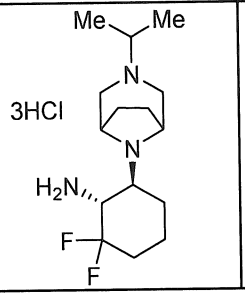
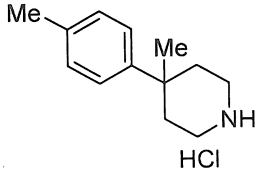
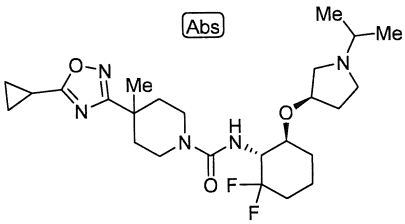
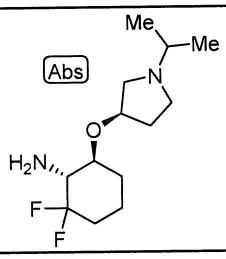
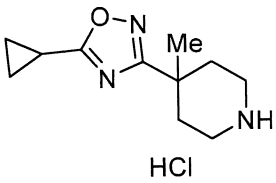
	ddd, J = 8,0, 8,0, 1,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz).		
47		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 26
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,96-1,02 (2H, m), 0,99 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,05-1,16 (2H, m), 1,18-1,48 (3H, m), 1,28 (3H, s), 1,62-1,76 (3H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,08-2,23 (3H, m), 2,24-2,32 (1H, m), 2,32-2,63 (8H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 3,24 (1H, ddd, J = 13,1, 9,2, 3,7 Hz), 3,34 (1H, ddd, J = 13,1, 9,2, 3,7 Hz), 3,43-3,52 (1H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 4,07-4,22 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,63 (1H, s).		
48		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 25
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,68-0,78 (2H, m), 0,95-1,16 (8H, m), 1,22-1,50 (3H, m), 1,35 (3H, s), 1,62-1,86 (3H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,10-2,30 (3H, m), 2,32-2,66 (8H, m), 2,68-2,86 (2H, m), 3,23 (1H, ddd, J = 13,6, 9,6, 3,2 Hz), 3,32 (1H, ddd, J = 13,6, 9,6, 3,2 Hz), 3,55-3,66 (1H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,32 (1H, s).		
49		Ví dụ tham chiếu 15	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,19-1,47 (3H, m), 1,25 (3H, s), 1,61-1,85 (3H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,06-2,22 (3H, m), 2,28-2,53 (8H, m), 2,32 (3H, s), 2,67-2,76 (2H, m), 3,32 (1H, ddd, J = 11,6, 8,0, 3,6 Hz), 3,40-3,49 (2H, m), 3,56 (1H, ddd, J =		

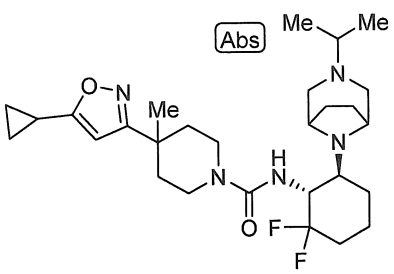
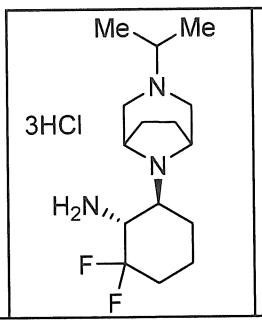
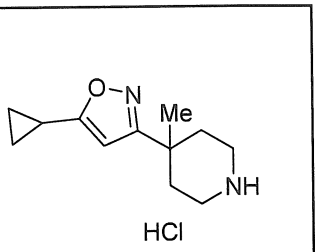
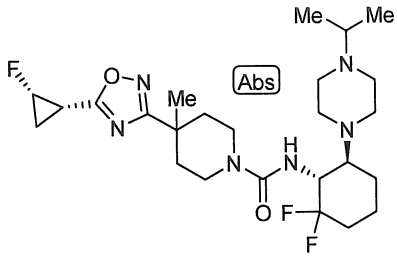
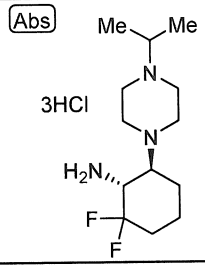
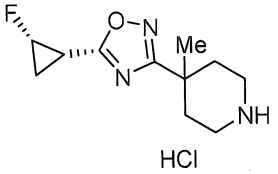
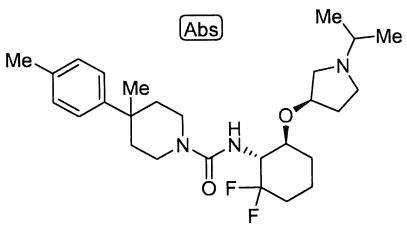
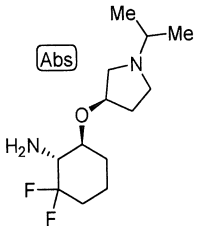
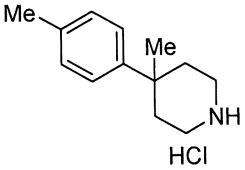
	11,6, 8,0, 3,6 Hz), 4,09-4,22 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz).		
50		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,21-1,49 (2H, m), 1,62-1,89 (4H, m), 1,89-2,06 (3H, m), 2,09-2,23 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,34-2,63 (8H, m), 2,67-2,80 (2H, m), 2,80-3,06 (3H, m), 4,03-4,29 (3H, m), 4,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz).		
51		Ví dụ tham chiếu 14	Ví dụ tham chiếu 41
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,21-1,48 (2H, m), 1,61-1,88 (4H, m), 1,88-2,04 (3H, m), 2,09-2,24 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,35-2,66 (8H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 2,85-3,09 (2H, m), 3,10-3,23 (1H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,10-4,33 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 11,2 Hz), 8,14 (1H, s).		
52		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,22-1,50 (2H, m), 1,62-1,87 (4H, m), 1,90-2,06 (3H, m), 2,10-2,23 (1H, m), 2,33-2,65 (8H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 2,85-3,06 (3H, m), 4,04-4,30 (3H, m), 4,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,4, 4,4 Hz), 7,33 (1H, ddd, J = 8,4, 8,4, 2,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,8 Hz).		

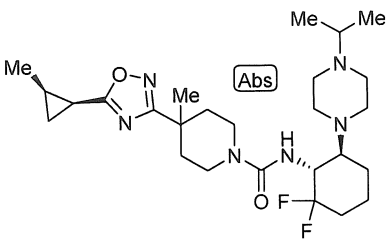
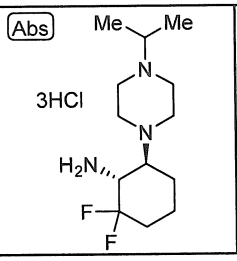
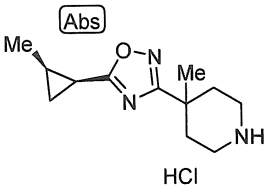
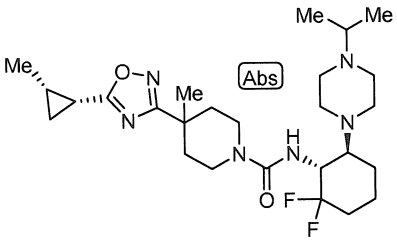
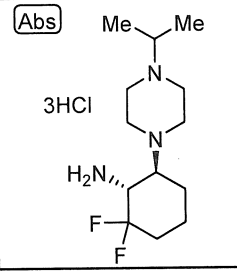
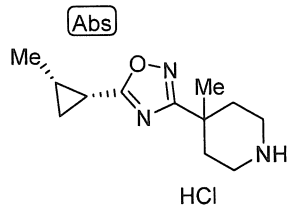
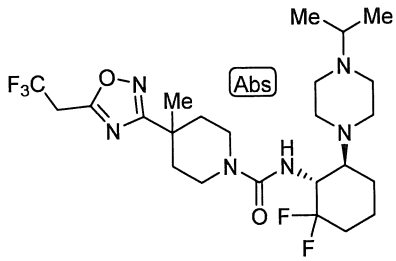
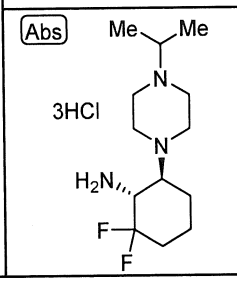
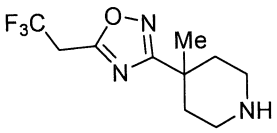
53		Ví dụ tham chiếu 14 	Sản phẩm thương mại 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,21-1,49 (2H, m), 1,63-1,87 (4H, m), 1,88-2,03 (3H, m), 2,09-2,23 (1H, m), 2,34-2,64 (8H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 2,80-3,06 (3H, m), 3,84 (3H, s), 4,03-4,29 (3H, m), 4,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,8 Hz).		
54		Ví dụ tham chiếu 14 	Sản phẩm thương mại 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,21-1,49 (2H, m), 1,60-1,99 (5H, m), 1,99-2,10 (2H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,30-2,63 (8H, m), 2,67-2,81 (2H, m), 2,85-3,11 (2H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,09-4,26 (3H, m), 4,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,48 (2H, s).		
55		Ví dụ tham chiếu 14 	Sản phẩm thương mại 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,22-1,50 (2H, m), 1,63-1,90 (4H, m), 1,90-2,06 (3H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,31-2,65 (8H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 2,89-3,08 (3H, m), 4,06-4,32 (3H, m), 4,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,79 (1H, s).		
56		Ví dụ tham chiếu 15	Ví dụ tham chiếu 32

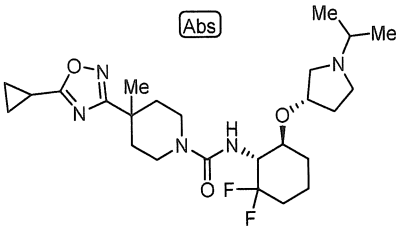
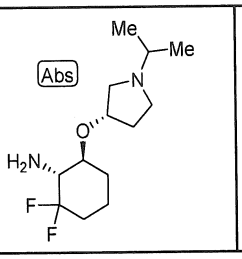
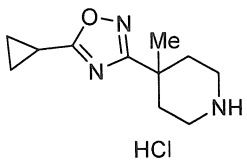
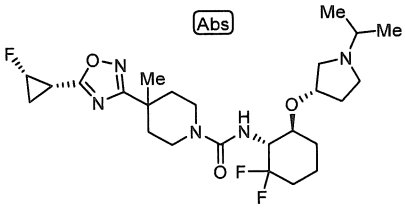
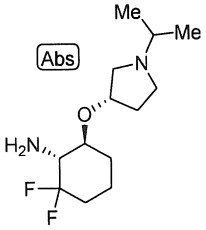
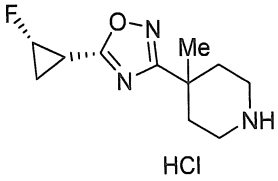
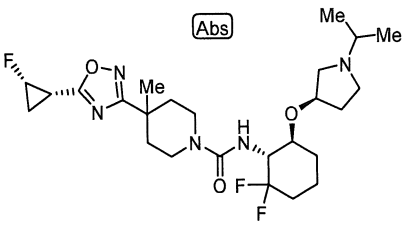
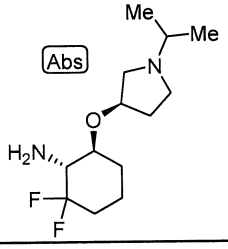
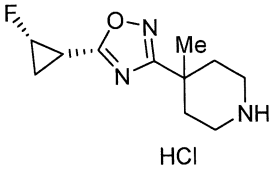
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,94 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,23-1,47 (3H, m), 1,34 (3H, s), 1,67-1,86 (3H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,10-2,23 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,31-2,52 (8H, m), 2,67-2,76 (2H, m), 3,36 (1H, ddd, J = 11,6, 8,0, 3,6 Hz), 3,40-3,52 (2H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 4,07-4,23 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,81-6,91 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz).		
57		Ví dụ tham chiếu 15	Ví dụ tham chiếu 30
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,86-0,93 (2H, m), 0,94-1,07 (2H, m), 1,00 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,20-1,48 (3H, m), 1,30 (3H, s), 1,54-1,85 (3H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,09-2,22 (1H, m), 2,31-2,54 (9H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,68-2,79 (2H, m), 3,06 (1H, ddd, J = 13,8, 10,7, 3,1 Hz), 3,16 (1H, ddd, J = 13,8, 10,7, 3,1 Hz), 3,58-3,68 (1H, m), 3,74-3,84 (1H, m), 4,09-4,23 (2H, m), 4,53 (1H, d, J = 7,9 Hz).		
58		Ví dụ tham chiếu 14	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,19-1,47 (3H, m), 1,25 (3H, s), 1,61-1,85 (3H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,06-2,22 (3H, m), 2,28-2,53 (8H, m), 2,32 (3H, s), 2,67-2,76 (2H, m), 3,32 (1H, ddd, J = 11,6, 8,0, 3,6 Hz), 3,40-3,49 (2H, m), 3,56 (1H, ddd, J = 11,6, 8,0, 3,6 Hz), 4,09-4,22 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz).		
59		Ví dụ tham	Ví dụ tham

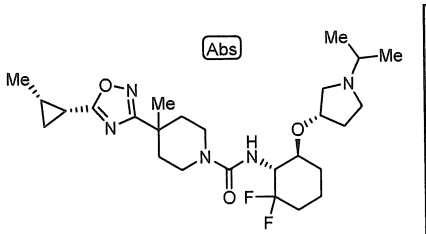
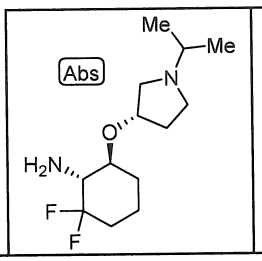
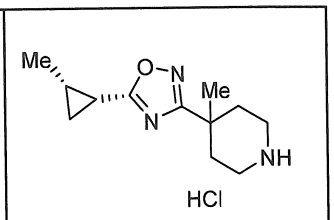
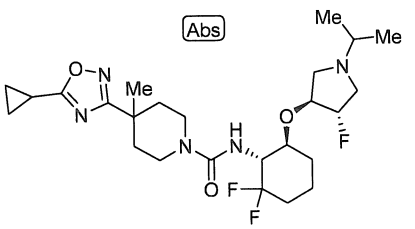
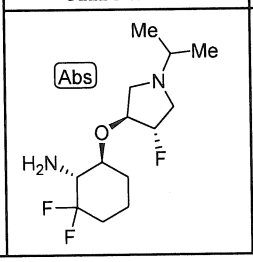
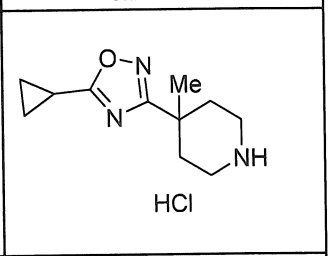
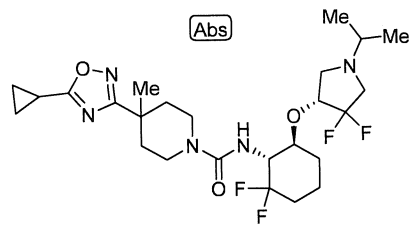
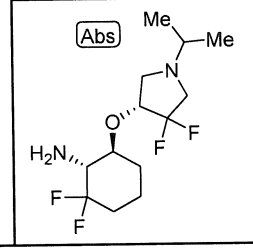
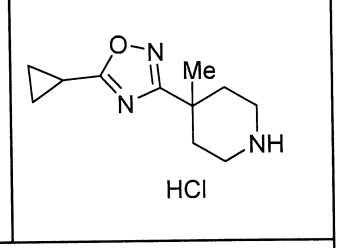
		chiếu 14	chiếu 33
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,22-1,46 (3H, m), 1,29 (3H, s), 1,64-1,85 (3H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 2,06-2,22 (3H, m), 2,25-2,54 (8H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 3,36 (1H, ddd, J = 11,2, 7,6, 3,6 Hz), 3,41-3,59 (3H, m), 4,08-4,22 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,63 (1H, t, J = 56,5 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 7,9 Hz).		
60		Ví dụ tham chiếu 15	Ví dụ tham chiếu 34
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,23-1,48 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,59-1,74 (1H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,21-2,32 (2H, m), 2,32-2,58 (8H, m), 2,35 (3H, s), 2,69-2,80 (2H, m), 3,43 (1H, ddd, J = 13,1, 9,2, 3,7 Hz), 3,48-3,61 (3H, m), 4,09-4,23 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,29-7,36 (2H, m), 7,51 (1H, s).		
61		Ví dụ tham chiếu 16	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,95-1,14 (6H, m), 1,17-1,31 (2H, m), 1,24 (3H, s), 1,33-1,80 (5H, m), 1,80-1,88 (1H, m), 2,05-2,25 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,53-2,63 (1H, m), 2,63-2,73 (1H, m), 2,78-2,88 (1H, m), 2,89-3,14 (2H, m), 3,20-3,34 (3H, m), 3,34-3,54 (3H, m), 3,84-3,98 (2H, m), 4,22-4,37 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz).		
62		Ví dụ tham	Ví dụ tham

		chiếu 17 	chiếu 8 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,89 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,15-1,22 (4H, m), 1,22-1,35 (1H, m), 1,29 (3H, s), 1,35-1,44 (1H, m), 1,44-1,53 (1H, m), 1,61-1,70 (3H, m), 1,70-1,85 (5H, m), 2,04-2,19 (3H, m), 2,20-2,29 (3H, m), 2,41-2,57 (4H, m), 3,03-3,19 (3H, m), 3,19-3,24 (1H, m), 3,68-3,83 (2H, m), 3,94-4,07 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 7,3 Hz).		
63		Ví dụ tham chiếu 17 	Sản phẩm thương mại 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,84 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,19-1,35 (1H, m), 1,24 (3H, s), 1,35-1,43 (1H, m), 1,43-1,53 (1H, m), 1,59-1,85 (7H, m), 2,02-2,18 (4H, m), 2,21-2,27 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,34-2,59 (5H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,34-3,45 (2H, m), 3,46-3,59 (2H, m), 3,94-4,08 (1H, m), 4,73 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,13 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,9 Hz).		
64		Ví dụ tham chiếu 38 	Ví dụ tham chiếu 8 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,06 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,18-1,24 (4H, m), 1,30 (3H, s), 1,35-1,48 (2H, m), 1,56-1,68 (2H, m), 1,68-1,78 (3H, m), 1,93-2,27 (6H, m), 2,31-2,41 (2H, m), 2,46-2,58 (1H, m), 2,63-2,72 (1H, m), 2,92-3,24 (4H, m), 3,63-3,75 (2H, m), 4,08-4,28 (2H, m), 4,51-4,60 (1H, m).		
65		Ví dụ tham chiếu 17	Ví dụ tham chiếu 20

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,88 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,91-0,99 (2H, m), 0,99-1,07 (2H, m), 1,20-1,35 (1H, m), 1,25 (3H, s), 1,35-1,42 (1H, m), 1,42-1,53 (1H, m), 1,58-1,84 (8H, m), 1,95-2,03 (1H, m), 2,03-2,16 (4H, m), 2,24-2,29 (1H, m), 2,41-2,57 (4H, m), 3,04-3,10 (1H, m), 3,10-3,30 (3H, m), 3,67 (1H, ddd, J = 13,6, 4,5, 4,5 Hz), 3,75 (1H, ddd, J = 13,6, 4,5, 4,5 Hz), 3,93-4,07 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,75 (1H, s).		
66		Ví dụ tham chiếu 15	Ví dụ tham chiếu 11
			
	^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,18-1,36 (2H, m), 1,26 (3H, s), 1,47-1,66 (3H, m), 1,66-1,88 (4H, m), 1,95-2,11 (3H, m), 2,17-2,40 (6H, m), 2,43-2,63 (5H, m), 2,95-3,19 (2H, m), 3,55-3,77 (2H, m), 3,98-4,18 (1H, m), 5,16 (1H, dddd, J = 65,0, 6,0, 6,0, 3,2 Hz), 5,88 (1H, d, J = 8,0 Hz).		
67		Ví dụ tham chiếu 38	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 7,3 Hz), 1,21-1,30 (1H, m), 1,25 (3H, s), 1,35-1,48 (2H, m), 1,65-1,84 (3H, m), 1,98-2,19 (6H, m), 2,25-2,36 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 16,4, 8,0 Hz), 2,59-2,69 (1H, m), 2,94 (1H, dd, J = 10,1, 6,4 Hz), 3,14-3,23 (1H, m), 3,27-3,42 (2H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 4,07-4,28 (2H, m), 4,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,2 Hz).		
68		Ví dụ tham chiếu 15	Ví dụ tham chiếu 12'

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,95-1,06 (8H, m), 1,13 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,21-1,57 (7H, m), 1,58-1,73 (2H, m), 1,73-1,87 (1H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,08-2,30 (4H, m), 2,31-2,66 (8H, m), 2,66-2,83 (2H, m), 3,01-3,19 (2H, m), 3,61-3,72 (1H, m), 3,74-3,85 (1H, m), 4,03-4,24 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 8,0 Hz).		
69		Ví dụ tham chiếu 15	Ví dụ tham chiếu 12
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,97-1,06 (8H, m), 1,13 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,22-1,58 (7H, m), 1,58-1,73 (2H, m), 1,73-1,87 (1H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,08-2,30 (4H, m), 2,31-2,66 (8H, m), 2,66-2,84 (2H, m), 3,00-3,22 (2H, m), 3,61-3,72 (1H, m), 3,74-3,85 (1H, m), 4,03-4,23 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 8,0 Hz).		
70		Ví dụ tham chiếu 15	Sản phẩm thương mại
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,97-1,04 (6H, m), 1,20-1,48 (7H, m), 1,62-1,87 (3H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,21-2,31 (2H, m) 2,31-2,54 (6H, m) 2,58 (1H, sept, J = 6,4 Hz), 2,68-2,80 (2H, m), 3,10 (1H, ddd, J = 12,8, 10,0, 2,4 Hz), 3,17 (1H, ddd, J = 13,2, 10,4, 2,8 Hz), 3,63-3,73 (1H, m) 3,73-3,83 (3H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 8,0 Hz).		
71		Ví dụ tham chiếu 37	Ví dụ tham chiếu 8

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,17-1,23 (4H, m), 1,30 (3H, s), 1,36-1,47 (2H, m), 1,56-1,81 (5H, m), 1,98 (1H, ddd, J = 16,0, 13,6, 8,0 Hz), 2,03-2,26 (5H, m), 2,31-2,42 (2H, m), 2,51 (1H, dd, J = 16,0, 8,0 Hz), 2,60-2,67 (1H, m), 2,97 (1H, dd, J = 10,1, 6,4 Hz), 3,04-3,23 (3H, m), 3,63-3,75 (2H, m), 4,07-4,27 (2H, m), 4,55 (1H, d, J = 9,2 Hz).		
72		Ví dụ tham chiếu 37	Ví dụ tham chiếu 11
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,33 (3H, s), 1,35-1,53 (3H, m), 1,57-1,82 (5H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 2,03-2,20 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,30-2,41 (3H, m), 2,50 (1H, dd, J = 18,4, 8,4 Hz), 2,64 (1H, ddd, J = 8,5, 8,4, 4,6 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 10,1, 6,4 Hz), 3,03-3,25 (3H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 4,06-4,27 (2H, m), 4,55 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,7, 6,4, 6,4, 4,0 Hz).		
73		Ví dụ tham chiếu 38	Ví dụ tham chiếu 11
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,61 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,89 (3H, s), 1,92-2,10 (3H, m), 2,15-2,41 (5H, m), 2,47-2,77 (4H, m), 2,78-2,86 (2H, m), 2,86-2,97 (3H, m), 3,01-3,13 (1H, m), 3,17-3,27 (1H, m), 3,53 (1H, ddd, J = 19,8, 9,9, 6,5 Hz), 3,59-3,81 (3H, m), 4,20-4,34 (2H, m), 4,64-4,86 (2H, m), 5,07-5,17 (1H, m), 5,48 (1H, dddd, J = 63,7, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
74		Ví dụ tham chiếu 37	Ví dụ tham chiếu 12

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,06-1,12 (1H, m), 1,13 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,24-1,38 (11H, m), 1,39-1,55 (3H, m), 1,56-1,66 (2H, m), 1,67-1,79 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,04-2,19 (3H, m), 2,19-2,28 (3H, m), 2,78-2,84 (1H, m), 2,88 (1H, ddd, J = 10,4, 10,4, 6,8 Hz), 3,02-3,19 (3H, m), 3,20-3,36 (2H, m), 3,56-3,73 (3H, m), 4,12-4,28 (2H, m), 4,74 (1H, d, J = 9,2 Hz).		
75		Ví dụ tham chiếu 39	Ví dụ tham chiếu 8
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01-1,09 (6H, m), 1,17-1,23 (4H, m), 1,30 (3H, s), 1,37-1,50 (2H, m), 1,55-1,67 (2H, m), 1,67-1,81 (2H, m), 2,05-2,27 (6H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,54-2,69 (1H, m), 2,93-3,36 (5H, m), 3,63-3,76 (2H, m), 4,06-4,31 (2H, m), 4,59-4,68 (1H, m), 4,76-4,96 (1H, m).		
76		Ví dụ tham chiếu 40	Ví dụ tham chiếu 8
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,04 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,17-1,23 (4H, m), 1,30 (3H, s), 1,32-1,51 (2H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 1,71-1,87 (2H, m), 2,11-2,26 (5H, m), 2,35-2,50 (2H, m), 2,61-2,74 (1H, m), 3,04-3,27 (4H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 3,62-3,75 (2H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,19-4,32 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 8,5 Hz).		

[0233]

Các tên hóa học của Ví dụ 20 đến Ví dụ 76 được liệt kê dưới đây.

Ví dụ 20: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 21: *rac*-4-(1,3-benzoxazol-2-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 22: 4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 23: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 24: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 25: 4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 26: *rac*-4-xyclopentyl-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 27: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzoxazol-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 28: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(5-etyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 29: *rac*-4-(1-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 30: *rac*-4-(4,4-difloxyclohexyl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 31: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 32: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 33: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-

yl]xyclohexyl}-8-azaspiro[4.5]decane-8-carboxamit

Ví dụ 34: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 35: *rac*-4-xyclohexyl-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 36: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(pyrimidin-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 37: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-hydroxy-4-(pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 38: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-phenylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 39: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-phenylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 40: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 41: *rac*-4-(4-clophenyl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-hydroxypiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 42: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-[(pyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 43: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 44: 4-(5-xyclopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 45: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(5-metoxy-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 46: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-

yl]xyclohexyl}-4-flo-4-(pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 47: *rac*-4-(2-xyclopropyl-1,3-thiazol-4-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 48: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 49: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 50: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(5-metylpyridin-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 51: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 52: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(5-flopyridin-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 53: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(5-metoxypyridin-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 54: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 55: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 56: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-(2-flo-4-metylphenyl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 57: 4-[5-(xyclopropyloxy)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 58: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 59: *rac*-4-[4-(diflometyl)phenyl]-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 60: 4-(2-cyano-4-metylphenyl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 61: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[6-(propan-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 62: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 63: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 64: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 65: 4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 66: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 67: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 68: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-{5-[(1S,2R)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 69: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-{5-[(1R,2S)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 70: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-[5-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 71: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 72: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 73: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 74: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metyl-4-{5-[(1R,2S)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit

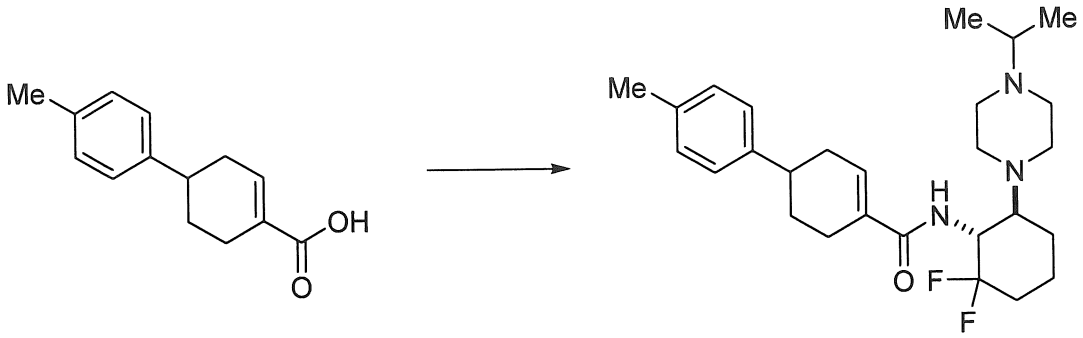
Ví dụ 75: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S,4S)-4-flo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 76: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-6-{[(3R)-4,4-diflo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

[0234]

<u>Ví dụ 77:</u>

rac-N-{(1R,6S)-2,2-Diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4'-metyl-1,2,3,6-tetrahydro[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit



Bổ sung oxalyl clorua (0,036mL) và DMF (5 μL) vào dung dịch của axit 4-(4-metylphenyl)-xyclohex-1-ene-carboxylic (64,3mg) trong clorofom (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và clorofom (2mL), trietylamin (0,120mL), và Ví dụ tham chiếu 14 (53,3mg) được bổ sung vào phần còn lại của phản ứng. Hỗn hợp được khuấy. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (55,6mg).

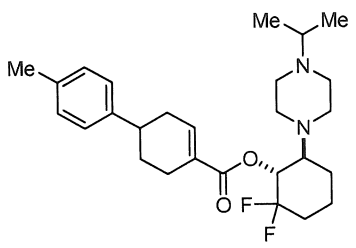
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,23-1,50 (2H, m), 1,71-1,91 (4H, m), 1,93-2,11 (2H, m), 2,13-2,68 (14H, m), 2,69-2,89 (4H, m), 4,27-4,44 (1H, m), 5,68-5,77 (1H, m), 6,67-6,77 (1H, m), 7,09-7,20 (4H, m).

[0235]

<u>Ví dụ 78:</u>

rac-(1R,6S)-2,2-Diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl 4'-metyl-1,2,3,6-tetrahydro[1,1'-biphenyl]-4-carboxylat

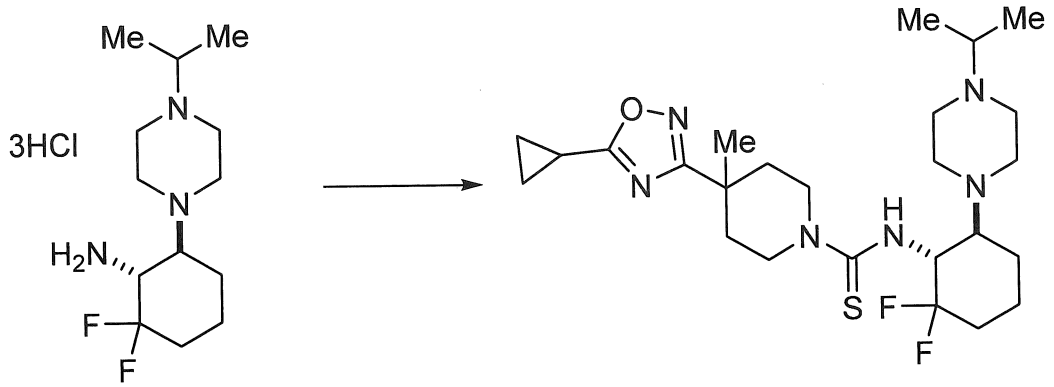
Hợp chất của Ví dụ 78 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 77, bằng cách sử dụng Ví dụ tham chiếu 6 thay cho Ví dụ tham chiếu 14 trong Ví dụ 77.

Ví dụ	Cấu tạo	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
78		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,29-1,53 (2H, m), 1,58-1,85 (4H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 2,25-2,53 (11H, m), 2,53-2,66 (2H, m), 2,67-2,83 (4H, m), 5,04-5,16 (1H, m), 7,09-7,16 (5H, m).

[0236]

Ví dụ 79:

rac-4-(5-Xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carbothioamit



Bổ sung thiophosgen (4,40mg) ở 0°C vào hỗn hợp của Ví dụ tham chiếu 14 (10,0mg) (Nguyên liệu A), N,N-diisopropylamin (0,034mL), và clorofom (0,2mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 40 phút. Bổ sung Ví dụ tham chiếu 8 (66,7mg) (Nguyên liệu B) ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (9,6mg).

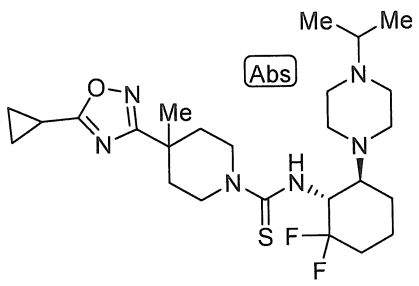
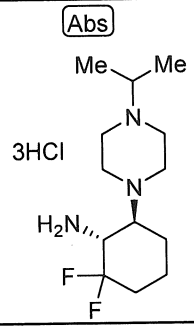
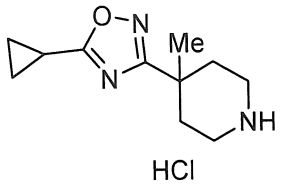
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 5,6 Hz), 1,14-1,27 (4H, m), 1,27-1,50 (2H, m), 1,50-1,91 (8H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 2,08-2,24 (2H, m), 2,24-2,35 (2H, m), 2,35-2,55 (5H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 2,79-3,00 (2H, m), 3,33 (1H, t, J = 11,2 Hz), 3,49 (1H, t, J = 11,2 Hz), 4,16 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,49 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,02-5,26 (1H, m), 5,42 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0237]

Ví dụ 80:

4-(5-Xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carbothioamit

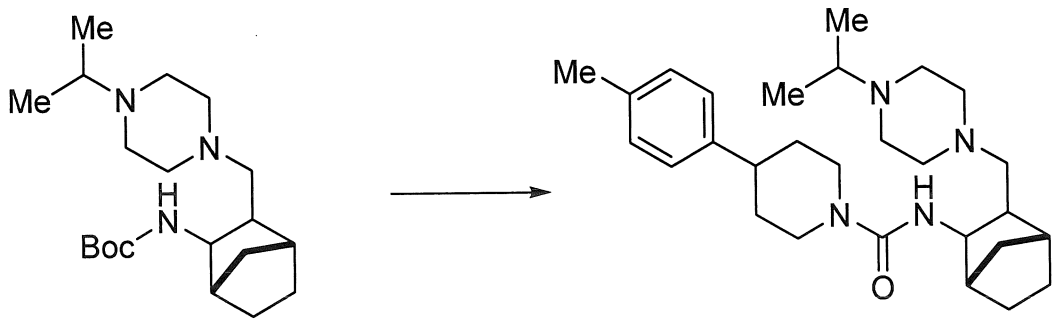
Hợp chất của Ví dụ 80 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 79, bằng cách sử dụng Ví dụ tham chiếu 15 tương ứng với Nguyên liệu A trong Ví dụ 79 và Ví dụ tham chiếu 8 tương ứng với Nguyên liệu B trong Ví dụ 79.

Ví dụ	Cấu tạo	Nguyên liệu A	Nguyên liệu B
	Dữ liệu quang phổ		
		Ví dụ tham chiếu 15	Ví dụ tham chiếu 8
80			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02 (6H, d, J = 5,6 Hz), 1,14-1,27 (4H, m), 1,27-1,50 (2H, m), 1,50-1,91 (8H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 2,08-2,24 (2H, m), 2,24-2,35 (2H, m), 2,35-2,55 (5H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 2,79-3,00 (2H, m), 3,33 (1H, t, J = 11,2 Hz), 3,49 (1H, t, J = 11,2 Hz), 4,16 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,49 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,02-5,26 (1H, m), 5,42 (1H, d, J = 8,0 Hz).		

[0238]

Ví dụ 81:

rac-4-(4-Metylphenyl)-N-[(1S,4R)-3-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]piperidin-1-carboxamit



Bổ sung TFA (0,057mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của Ví dụ

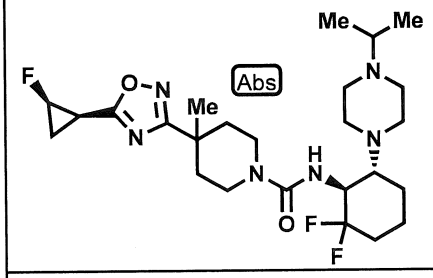
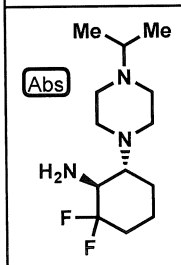
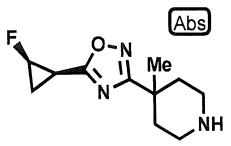
tham chiếu 40 (20mg) trong clorofom (0,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong một giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat). Phần còn lại thu được được hòa tan trong clorofom (0,284mL). Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (36,8mg) và triphosgen (8,4mg) ở 0°C vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong một giờ. Sau đó, 4-(4-metylphenyl)piperidin (0,057mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề (8mg).

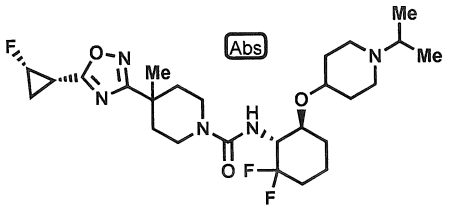
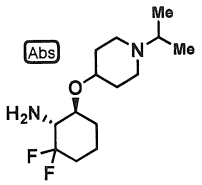
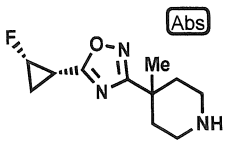
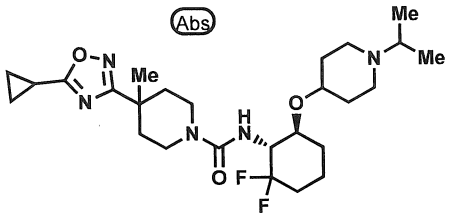
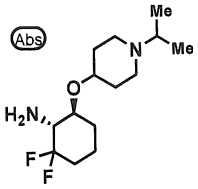
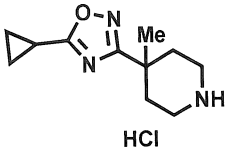
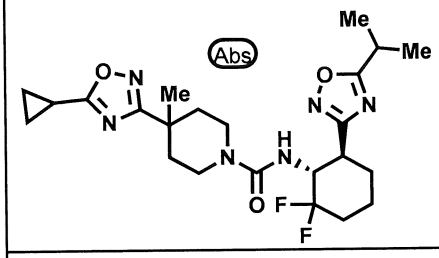
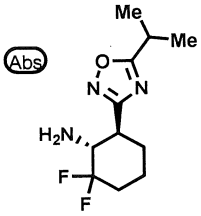
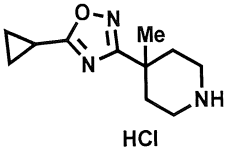
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,24 (6H, d, J = 7,3 Hz), 1,31-1,49 (7H, m), 1,54-1,67 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,24 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,63 (2H, m), 2,80-2,99 (4H, m), 3,06-3,49 (8H, m), 4,05-4,14 (3H, m), 7,07-7,13 (4H, m).

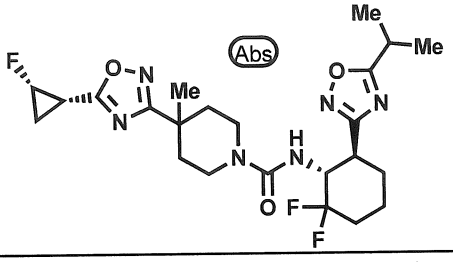
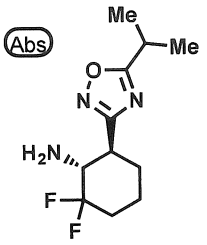
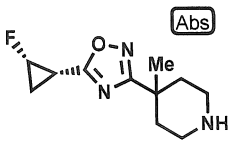
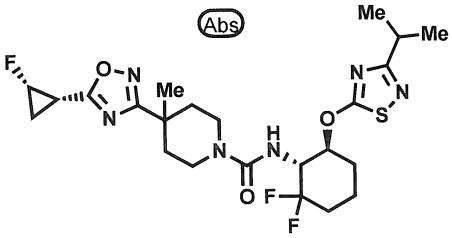
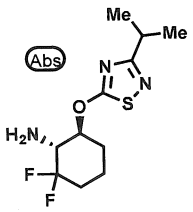
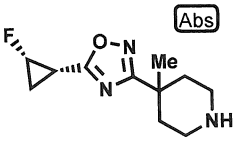
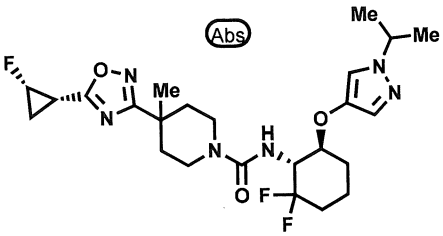
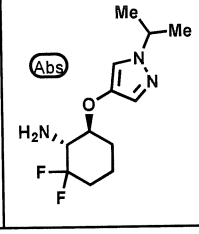
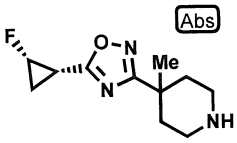
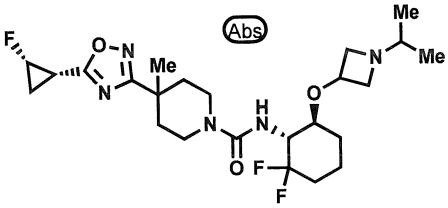
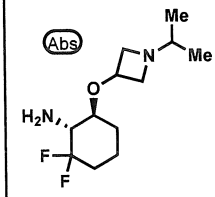
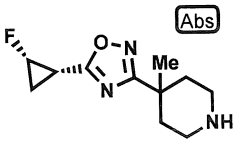
[0239]

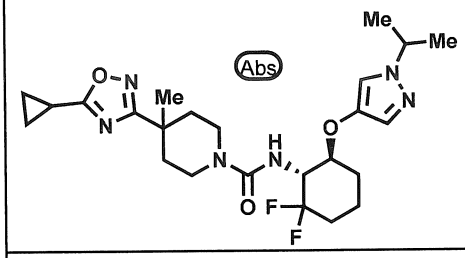
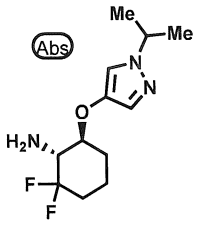
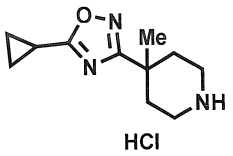
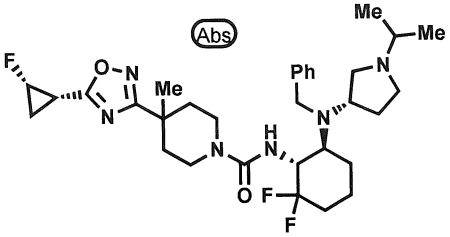
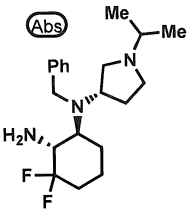
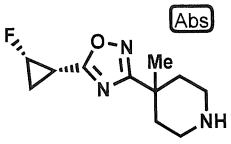
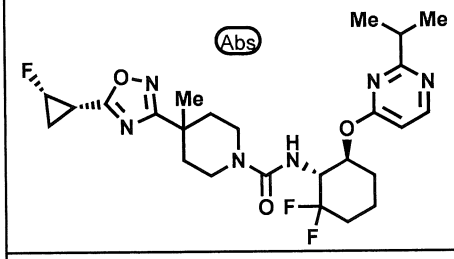
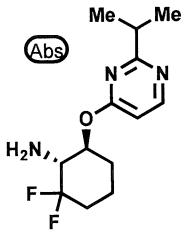
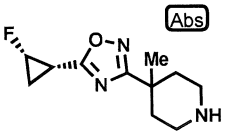
Các Ví dụ 82 - 156:

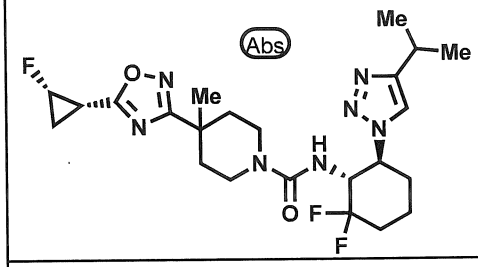
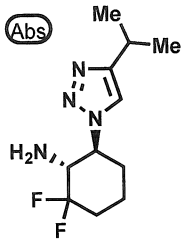
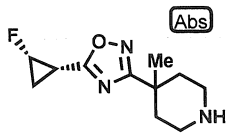
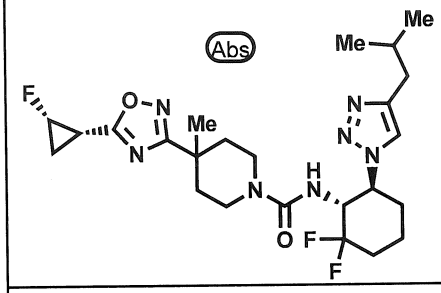
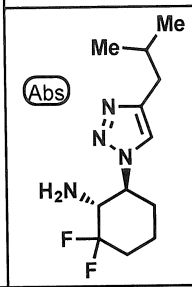
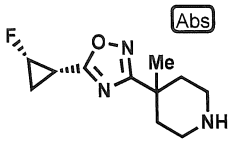
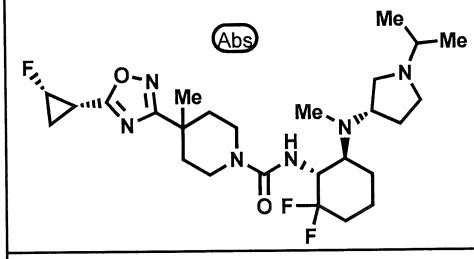
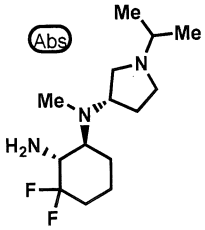
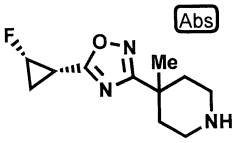
Các hợp chất của các Ví dụ 82 đến 156 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 19, bằng cách sử dụng các hợp chất có bán trên thị trường hoặc các hợp chất Ví dụ tham chiếu mà tương ứng với Nguyên liệu A và Nguyên liệu B được mô tả trong Ví dụ 19.

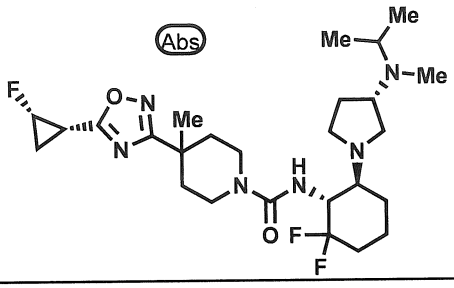
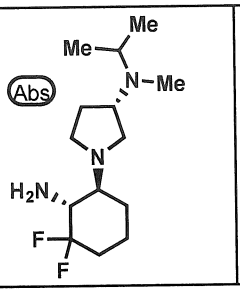
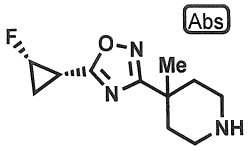
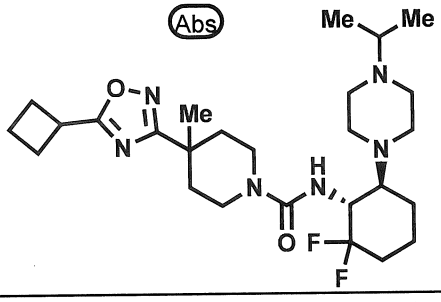
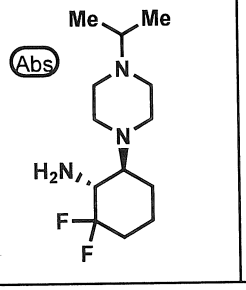
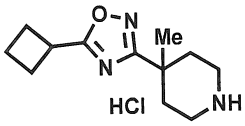
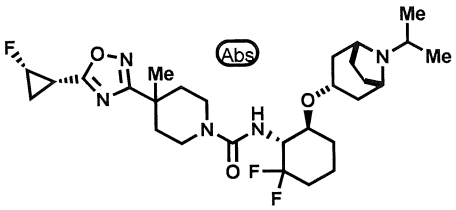
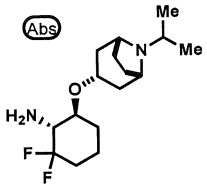
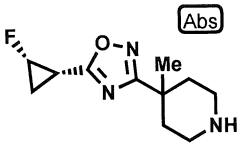
Ví dụ	Cấu tạo	Nguyên liệu A	Nguyên liệu B
	Dữ liệu quang phổ		
82		Ví dụ tham chiếu 58 	Ví dụ tham chiếu 116 
	^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ: 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,18-1,36 (2H, m), 1,26 (3H, s), 1,47-1,66 (3H, m), 1,66-1,88 (4H, m), 1,95-2,11 (3H, m), 2,17-2,40 (6H, m), 2,43-2,63 (5H, m), 2,95-3,19 (2H, m), 3,55-3,77 (2H, m), 3,98-4,18 (1H, m), 5,16 (1H, dddd, J = 65,0,		

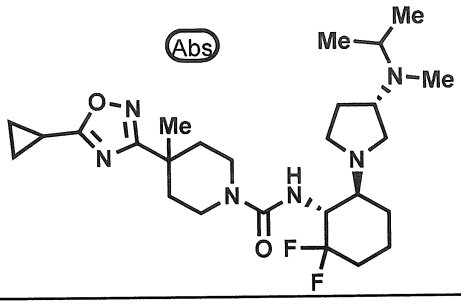
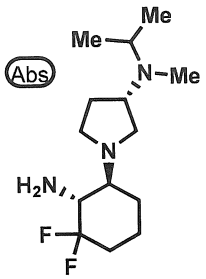
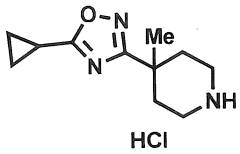
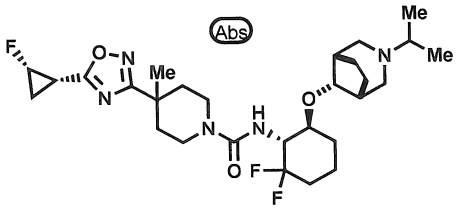
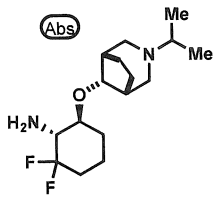
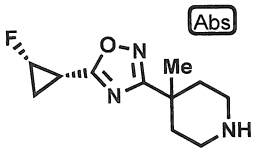
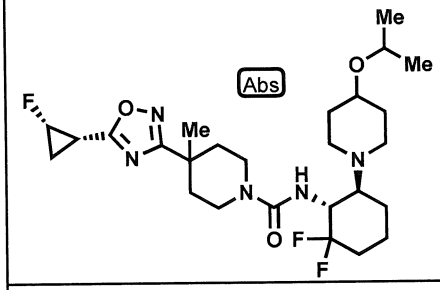
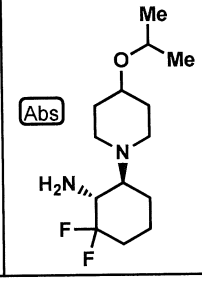
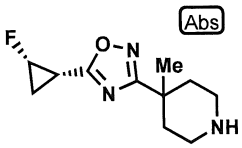
	6,0, 6,0, 3,2 Hz), 5,88 (1H, d, J = 8,0 Hz).		
83		Ví dụ tham chiếu 96 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (5H, d, J = 6,4 Hz), 1,13 (1H, d, J = 6,4 Hz), 1,33 (3H, s), 1,38-1,85 (9H, m), 1,90-2,30 (8H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,60-2,74 (4H, m), 3,03-3,15 (2H, m), 3,17-3,28 (1H, m), 3,33-3,44 (1H, m), 3,65- 3,76 (2H, m), 4,13-4,30 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
84		Ví dụ tham chiếu 96 	Ví dụ tham chiếu 8 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, dd, J = 6,8, 1,2 Hz), 1,17-1,25 (4H, m), 1,30 (3H, s), 1,38-1,46 (2H, m), 1,50-1,69 (4H, m), 1,69-1,85 (4H, m), 2,00-2,30 (7H, m), 2,60-2,74 (3H, m), 3,03-3,15 (2H, m), 3,17-3,28 (1H, m), 3,33-3,42 (1H, m), 3,64- 3,74 (2H, m), 4,13-4,30 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 9,2 Hz).		
85		Ví dụ tham chiếu 91 	Ví dụ tham chiếu 8 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,16-1,23 (4H, m), 1,27 (3H, s), 1,36 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,44-1,58 (2H, m), 1,58-1,75 (1H, m), 1,80-2,06 (4H, m), 2,09-2,23 (3H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 2,88-3,08 (3H, m), 3,11-3,25 (1H, m), 3,48-3,67 (2H, m), 4,41-4,57 (1H, m), 4,57-4,67 (1H, m).		
86		Ví dụ tham chiếu 91	Ví dụ tham chiếu 115

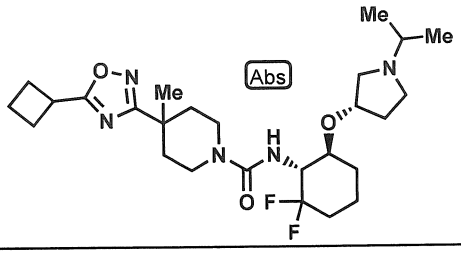
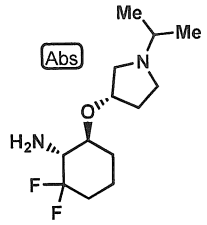
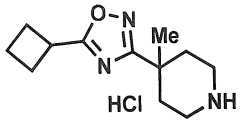
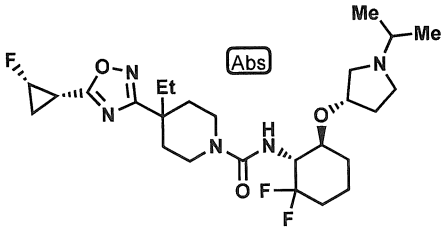
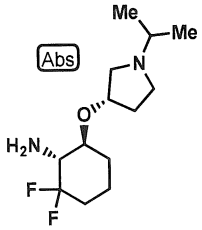
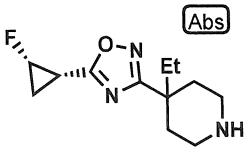
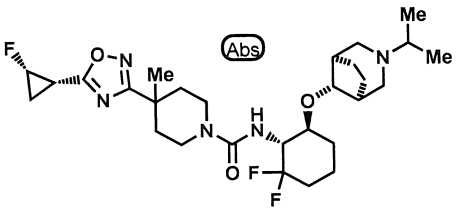
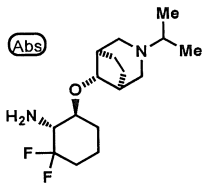
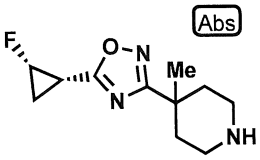
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, s), 1,35 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,42-1,62 (3H, m), 1,62-1,75 (1H, m), 1,80-2,07 (5H, m), 2,11-2,22 (2H, m), 2,22-2,41 (2H, m), 2,89-3,08 (3H, m), 3,11-3,24 (1H, m), 3,50-3,66 (2H, m), 4,41-4,56 (1H, m), 4,58-4,67 (1H, m), 4,93 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
87		Ví dụ tham chiếu 97 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,25 (3H, s), 1,26-1,37 (1H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,31 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,39-1,74 (4H, m), 1,74-2,01 (3H, m), 2,10-2,19 (2H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 14,0, 11,0, 3,1 Hz), 2,96-3,08 (2H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 3,63-3,72 (1H, m), 4,46-4,60 (1H, m), 4,78-4,86 (1H, m), 4,41 (1H, dddd, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Hz), 5,06-5,15 (1H, m).		
88		Ví dụ tham chiếu 98 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, s), 1,41-1,89 (14H, m), 1,90-2,02 (1H, m), 2,13-2,30 (4H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,99-3,13 (2H, m), 3,60-3,78 (2H, m), 4,32-4,50 (2H, m), 4,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz), 7,17 (1H, s), 7,21 (1H, s).		
89		Ví dụ tham chiếu 99 	Ví dụ tham chiếu 115 

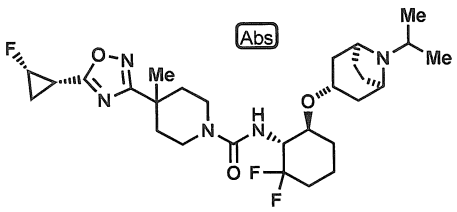
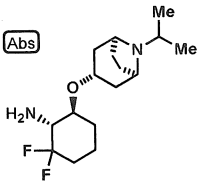
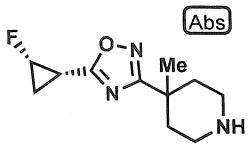
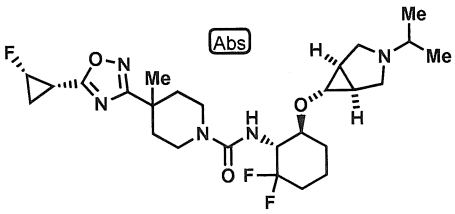
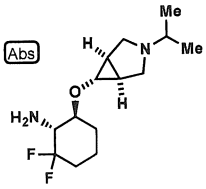
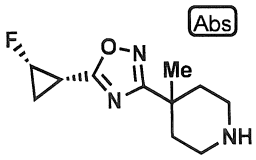
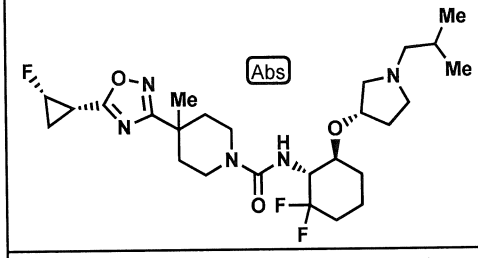
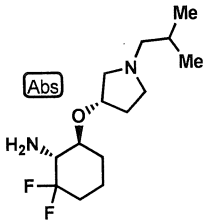
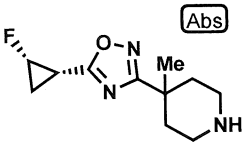
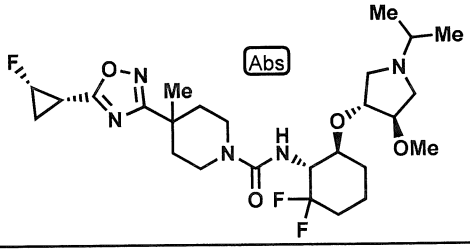
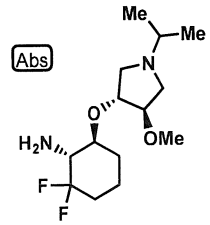
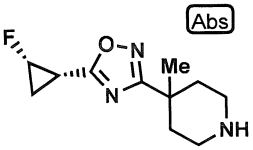
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,13 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,42-1,83 (5H, m), 1,87-2,04 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 2,18-2,28 (4H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,60-2,73 (1H, m), 2,88-3,17 (5H, m), 3,30-3,80 (6H, m), 4,80-5,04 (1H, m).		
90		Ví dụ tham chiếu 98	Ví dụ tham chiếu 8
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,17-1,23 (4H, m), 1,27 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,45 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,46-1,65 (4H, m), 1,69-1,91 (2H, m), 2,12-2,30 (5H, m), 2,99-3,12 (2H, m), 3,59-3,69 (2H, m), 3,69-3,77 (1H, m), 4,31-4,50 (2H, m), 4,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,16 (1H, s), 7,20 (1H, s).		
91		Ví dụ tham chiếu 89	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,09-1,43 (11H, m), 1,43-1,56 (2H, m), 1,56-1,76 (3H, m), 1,76-2,24 (7H, m), 2,24-2,48 (5H, m), 2,48-2,75 (1H, m), 2,75-3,06 (1H, m), 3,06-3,45 (4H, m), 3,45-3,71 (1H, m), 3,71-3,87 (1H, m), 3,87-4,13 (1H, m), 4,13-4,50 (1H, m), 4,94 (1H, dddd, J = 64,4, 6,0, 6,0, 4,0 Hz), 7,13-7,44 (5H, m), 11,97 (1H, brs).		
92		Ví dụ tham chiếu 119	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,18-1,29 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,31 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,40-1,53 (3H, m), 1,58-1,71 (1H, m), 1,78-2,03 (3H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 2,81 (1H, ddd, J = 13,6, 10,8, 2,9 Hz), 2,93-3,06 (2H, m), 3,37-3,47 (1H, m), 3,54-3,61 (1H, m), 4,41-4,54 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz), 5,40-5,48 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,35 (1H, d, J = 5,5		

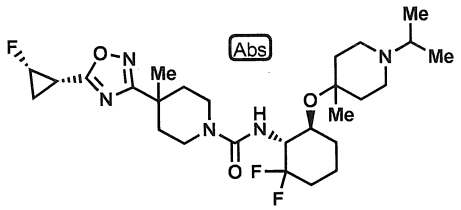
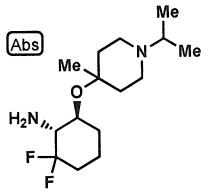
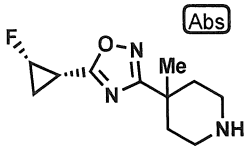
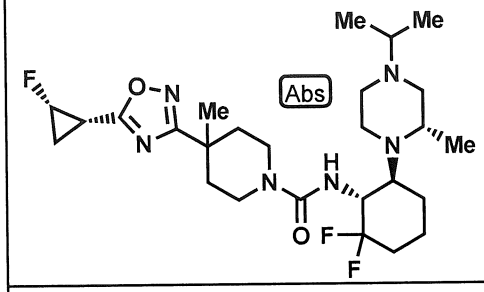
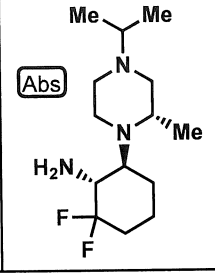
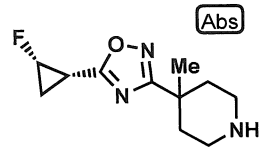
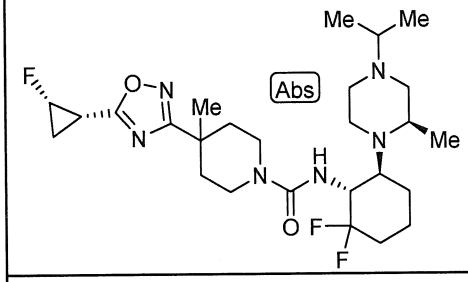
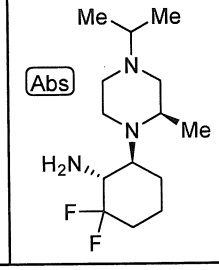
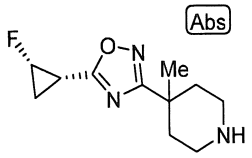
	Hz).		
93		Ví dụ tham chiếu 92 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,24-1,30 (9H, m), 1,35-1,53 (3H, m), 1,65-2,04 (6H, m), 2,07-2,20 (2H, m), 2,27-2,40 (2H, m), 2,83 (1H, ddd, J = 14,0, 11,6, 3,2 Hz), 2,95-3,10 (2H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 4,60-4,71 (3H, m), 4,90 (1H, dddd, J = 64,0, 6,0, 6,0, 4,0 Hz), 7,42 (1H, s).		
94		Ví dụ tham chiếu 93 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,89 (6H, t, J = 6,8 Hz), 1,27 (3H, s), 1,36-1,53 (3H, m), 1,64-2,04 (6H, m), 2,07-2,20 (2H, m), 2,27-2,40 (3H, m), 2,48-2,63 (2H, m), 2,84 (1H, ddd, J = 14,0, 11,2, 3,2 Hz), 2,98 (1H, ddd, J = 14,0, 11,2, 3,2 Hz), 3,40-3,50 (1H, m), 3,54-3,65 (1H, m), 4,60-4,76 (3H, m), 4,90 (1H, dddd, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Hz), 7,43 (1H, s).		
95		Ví dụ tham chiếu 81 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00-1,11 (6H, m), 1,15-1,54 (7H, m), 1,54-1,75 (4H, m), 1,75-2,07 (5H, m), 2,15 (3H, s), 2,20-2,30 (3H, m), 2,30-2,42 (2H, m), 2,42-2,57 (1H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,73-2,85 (1H, m), 2,90 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,02-3,18 (2H, m), 3,23 (1H, tt, J = 15,2, 7,2 Hz), 3,63- 3,79 (2H, m), 4,07-4,22 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
96		Ví dụ tham chiếu 59	Ví dụ tham chiếu 115

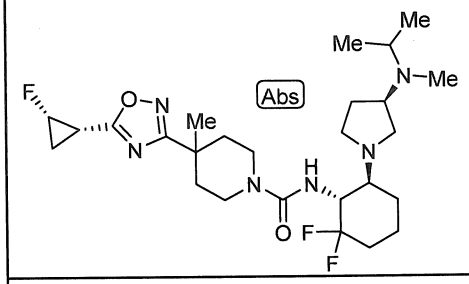
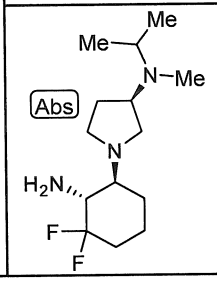
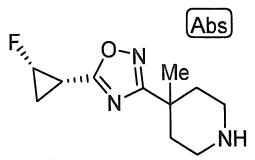
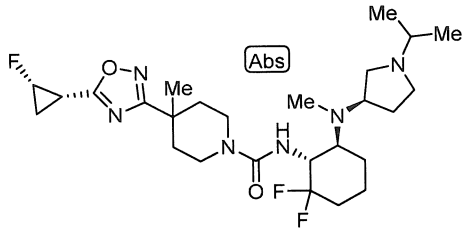
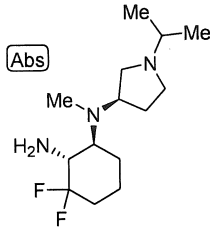
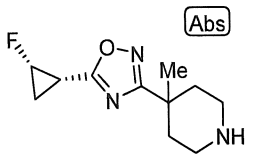
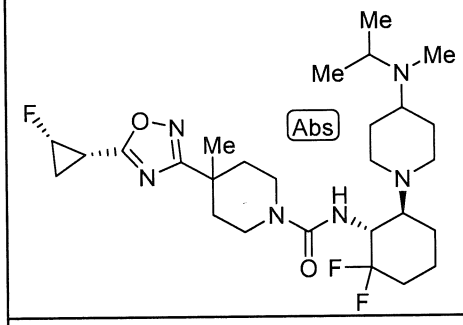
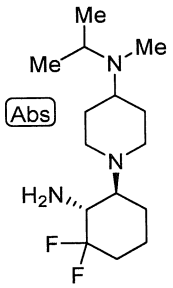
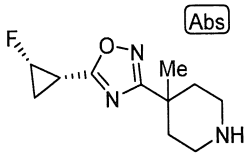
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,92-1,02 (6H, m), 1,20-1,54 (6H, m), 1,54-2,03 (8H, m), 2,08 (3H, s), 2,10-2,27 (3H, m), 2,32-2,48 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,76-3,23 (6H, m), 3,62-3,77 (2H, m), 4,07-4,22 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 64,0 6,4, 6,4, 3,6 Hz).		
97		Ví dụ tham chiếu 18 	Ví dụ tham chiếu 117 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,22-1,48 (2H, m), 1,34 (3H, s), 1,49-1,60 (1H, m), 1,61-1,75 (2H, m), 1,75-1,87 (1H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 1,98-2,22 (3H, m), 2,22-2,33 (2H, m), 2,33-2,54 (11H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,68-2,81 (2H, m), 3,14 (2H, dddd, J = 32,4, 14,0, 10,8, 3,2 Hz), 3,62-3,84 (3H, m), 4,16 (1H, dddd, J = 23,6, 11,2, 8,0, 3,6 Hz), 4,54 (1H, d, J = 8,0 Hz).		
98		Ví dụ tham chiếu 100 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00-1,11 (6H, m), 1,33 (3H, s), 1,36-1,84 (13H, m), 1,85-2,07 (4H, m), 2,07-2,20 (1H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,90 (1H, sep, J = 6,4 Hz), 3,03-3,26 (3H, m), 3,42-3,52 (2H, m), 3,59- 3,78 (3H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
99		Ví dụ tham chiếu 59	Ví dụ tham chiếu 8

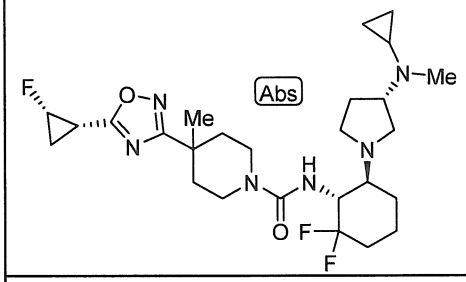
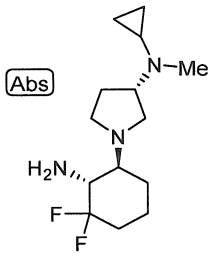
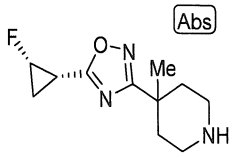
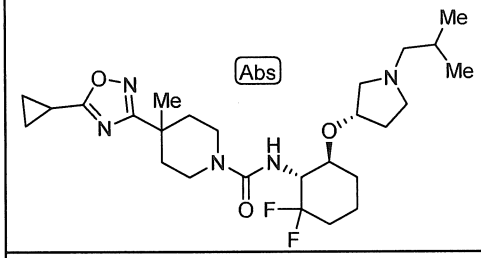
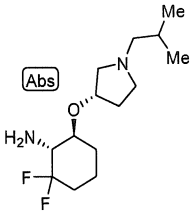
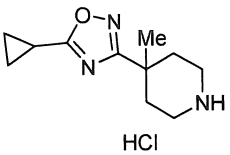
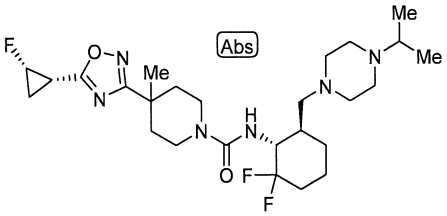
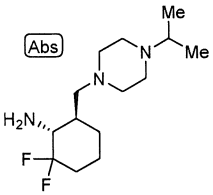
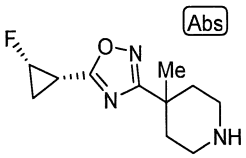
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,92-1,00 (6H, m), 1,13 (2H, d, J = 6,0 Hz), 1,17-1,24 (4H, m), 1,30 (3H, s), 1,32-1,50 (2H, m), 1,56-1,70 (2H, m), 1,70-1,86 (1H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,11-2,26 (4H, m), 2,44 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,60-2,70 (2H, m), 2,76-2,86 (1H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 2,92-3,17 (3H, m), 3,60-3,77 (2H, m), 4,07-4,23 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 7,6 Hz).		
100		Ví dụ tham chiếu 101 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,91-0,97 (6H, m), 1,32 (3H, s), 1,37-1,86 (11H, m), 1,90-2,04 (3H, m), 2,07-2,21 (2H, m), 2,21-2,41 (5H, m), 2,49 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 2,62 (2H, dd, J = 15,6, 10,8 Hz), 3,02-3,16 (2H, m), 3,21-3,32 (1H, m), 3,59 (1H, t, J = 4,4 Hz), 3,63- 3,78 (2H, m), 4,22-4,37 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 4,0 Hz).		
101		Ví dụ tham chiếu 60 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,11 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,20-1,54 (8H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 1,74-1,85 (4H, m), 1,85-2,04 (2H, m), 2,09-2,20 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,46-2,63 (3H, m), 2,76-2,85 (1H, m), 3,01-3,17 (2H, m), 3,28 (1H, sep, J = 4,4 Hz), 3,61-3,82 (3H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,92 (1H, dddd, J =64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
102		Ví dụ tham chiếu 37	Ví dụ tham chiếu 117

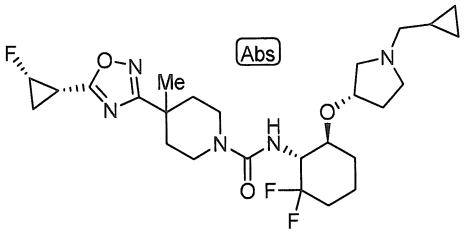
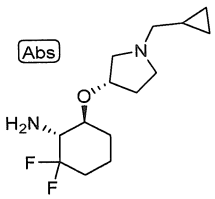
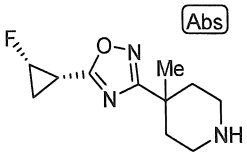
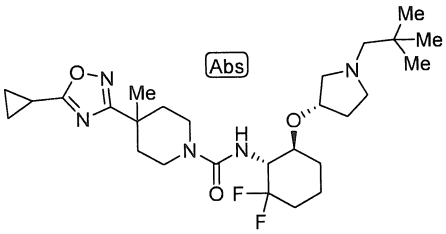
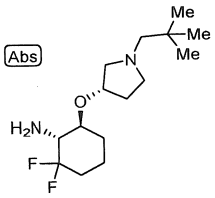
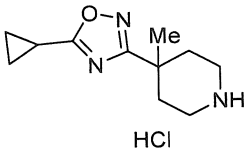
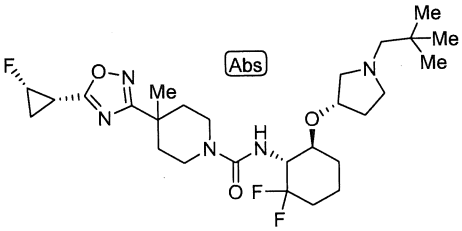
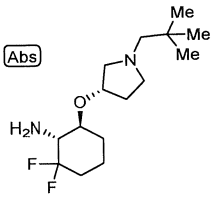
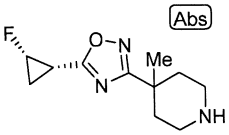
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,33 (3H, s), 1,36-1,51 (2H, m), 1,59-1,86 (5H, m), 1,92-2,12 (5H, m), 2,69 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,31-2,40 (2H, m), 2,40-2,55 (5H, m), 2,61-2,73 (1H, m), 2,95-3,27 (4H, m), 3,62-3,80 (3H, m), 4,06-4,30 (2H, m), 4,54 (1H, d, J = 9,2 Hz).		
103		Ví dụ tham chiếu 37 	Ví dụ tham chiếu 118 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,71 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,32-1,54 (3H, m), 1,54-1,87 (7H, m), 1,91-2,04 (2H, m), 2,04-2,21 (2H, m), 2,30 (2H, d, J = 18,0 Hz), 2,33-2,42 (3H, m), 2,47 (1H, dd, J = 16,4, 8,0 Hz), 2,60-2,76 (1H, m), 2,88-3,11 (3H, m), 3,14-3,26 (1H, m), 3,79 (2H, d, J = 13,6 Hz), 4,06-4,29 (2H, m), 4,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
104		Ví dụ tham chiếu 102 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,29-1,87 (12H, m), 1,33 (3H, s), 1,90-2,04 (1H, m), 2,04-2,31 (8H, m), 2,31-2,43 (1H, m), 2,52-2,67 (2H, m), 3,00-3,31 (3H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,63-3,79 (2H, m), 4,12-4,29 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,80-5,02 (1H, m).		
105		Ví dụ tham chiếu 103	Ví dụ tham chiếu 115

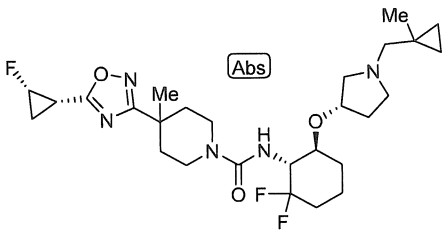
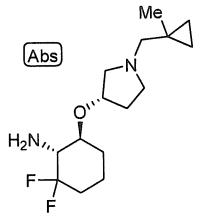
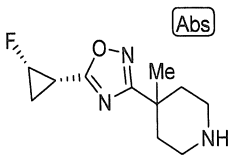
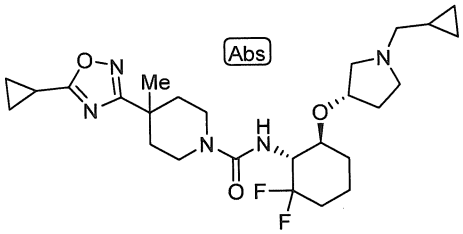
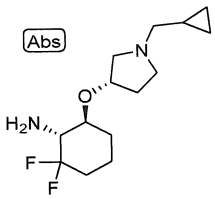
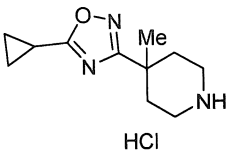
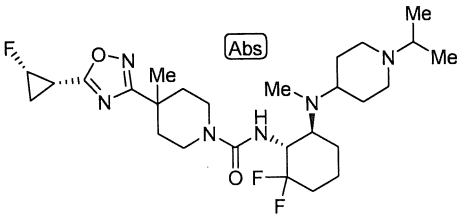
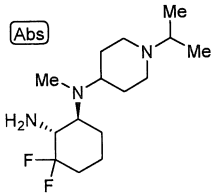
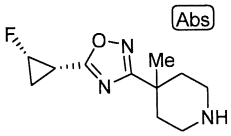
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,12 (6H, br s), 1,29-1,42 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,42-1,53 (2H, m), 1,54-1,85 (8H, m), 1,90-2,21 (6H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,59-2,71 (1H, m), 3,03-3,20 (3H, m), 3,25-3,60 (2H, m), 3,61-3,74 (3H, m), 4,17-4,30 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
106		Ví dụ tham chiếu 104 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 5,5 Hz), 1,24-1,84 (8H, m), 1,33 (3H, s), 1,90-2,03 (1H, m), 2,07-2,30 (5H, m), 2,30-2,47 (4H, m), 2,96-3,17 (4H, m), 3,22-3,30 (1H, m), 3,49-3,57 (1H, m), 3,66-3,75 (2H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
107		Ví dụ tham chiếu 105 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,92 (3H, d, J = 4,3 Hz), 0,94 (3H, d, J = 4,3 Hz), 1,34 (3H, s), 1,36-1,54 (3H, m), 1,58-1,84 (7H, m), 1,91-2,21 (4H, m), 2,22-2,46 (6H, m), 2,46-2,58 (1H, m), 2,97-3,24 (4H, m), 3,65-3,74 (2H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
108		Ví dụ tham chiếu 106 	Ví dụ tham chiếu 115 

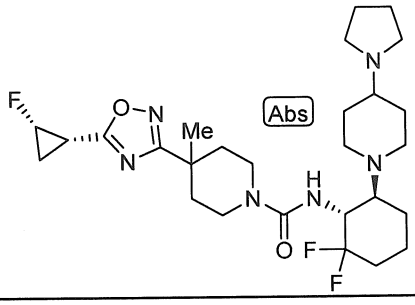
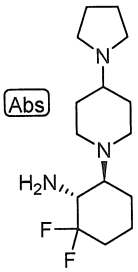
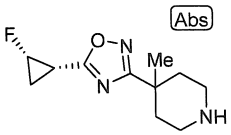
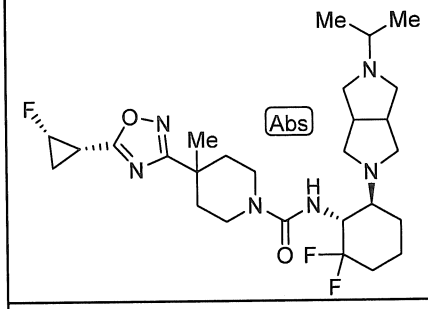
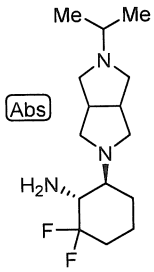
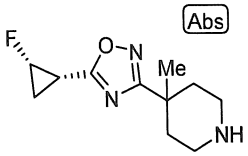
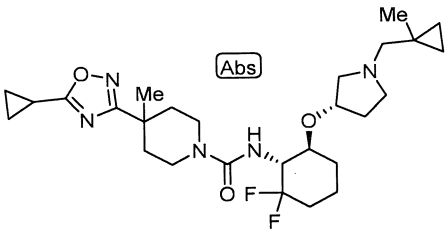
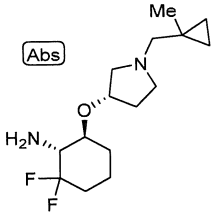
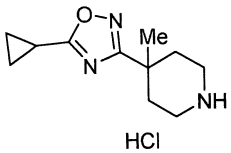
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,10 (6H, br s), 1,34 (3H, s), 1,39-1,54 (3H, m), 1,54-1,85 (6H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 2,04-2,21 (2H, m), 2,21-2,31 (2H, m), 2,32-2,58 (2H, m), 2,62-2,80 (1H, m), 3,05-3,19 (3H, m), 3,24-3,35 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,61-3,79 (3H, m), 3,92-4,01 (1H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
109		Ví dụ tham chiếu 107 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,94-1,29 (8H, m), 1,33 (3H, s), 1,38-1,86 (14H, m), 1,89-2,18 (2H, m), 2,18-2,31 (2H, m), 2,31-2,75 (4H, m), 2,98-3,51 (4H, m), 3,57-3,79 (2H, m), 4,08-4,26 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,4, 6,4, 4,0 Hz).		
110		Ví dụ tham chiếu 61 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,93-1,04 (9H, m), 1,23-1,53 (6H, m), 1,61-1,75 (2H, m), 1,75-1,87 (4H, m), 1,90-2,04 (2H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,22-2,30 (2H, m), 2,30-2,41 (2H, m), 2,54 (1H, sep, J = 6,4 Hz), 2,62-2,81 (4H, m), 2,88 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,02-3,12 (1H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 3,74-3,84 (1H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 7,4 Hz), 4,91 (1H, dddd, J =63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
111		Ví dụ tham chiếu 62 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,92-1,00 (6H, m), 1,09 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,33 (3H, s), 1,42-1,54 (3H, m), 1,60-1,89 (5H, m), 1,90-2,22 (3H, m), 2,22-2,42 (4H, m), 2,42-2,67 (4H, m), 2,68-2,79 (2H, m), 2,83-		

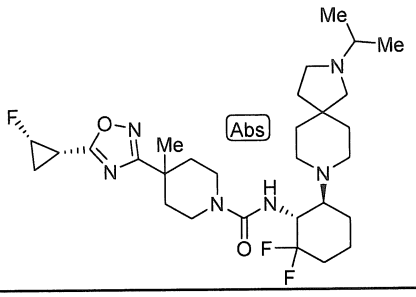
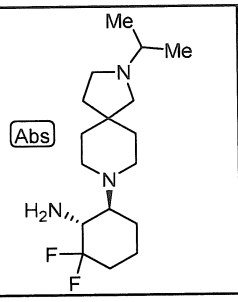
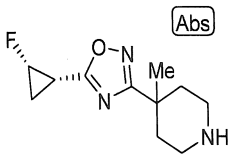
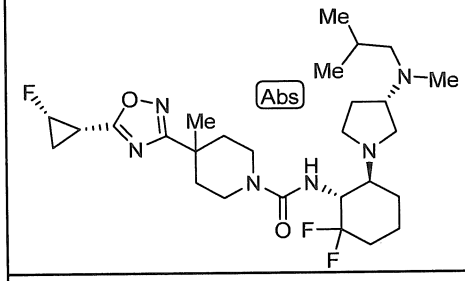
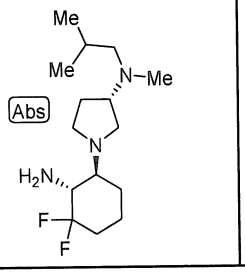
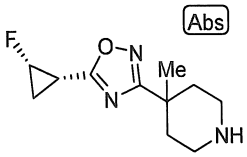
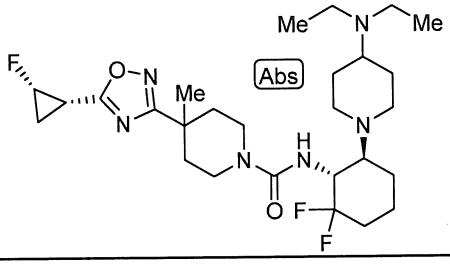
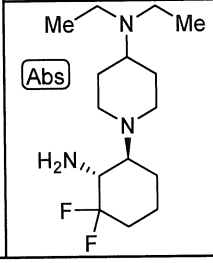
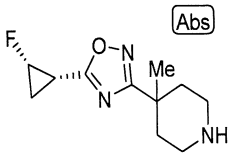
	2,94 (1H, m), 3,03-3,18 (2H, m), 3,64-3,77 (2H, m), 4,10-4,27 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,91 (1H, dddd, J =64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
112		Ví dụ tham chiếu 82 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,92-1,02 (6H, m), 1,33 (3H, s), 1,35-1,53 (3H, m), 1,54-1,85 (5H, m), 1,86-2,04 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,10-2,20 (1H, m), 2,20-2,28 (2H, m), 2,31-2,42 (1H, m), 2,56-2,68 (2H, m), 2,70-2,80 (3H, m), 2,85-2,97 (1H, m), 3,02-3,16 (3H, m), 3,66-3,77 (2H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,92 (1H, dddd, J =64,0, 6,0, 6,0, 4,0 Hz).		
113		Ví dụ tham chiếu 83 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,02-1,12 (6H, m), 1,30-1,54 (6H, m), 1,58-1,89 (6H, m), 1,89-2,04 (2H, m), 2,09-2,29 (7H, m), 2,29-2,41 (2H, m), 2,42-2,52 (1H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,72-2,87 (2H, m), 3,03-3,18 (2H, m), 3,23 (1H, quint, J = 7,6 Hz), 3,63- 3,78 (2H, m), 4,07-4,22 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
114		Ví dụ tham chiếu 84 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,93-1,05 (6H, m), 1,19-1,30 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,37-1,53 (3H, m), 1,60-1,84 (6H, m), 1,85-2,04 (2H, m), 2,05-2,21 (5H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,30-2,42 (2H, m), 2,46-2,58 (2H, m), 2,61-2,69 (1H, m), 2,76-2,86 (1H, m), 2,91-3,03 (1H, m),		

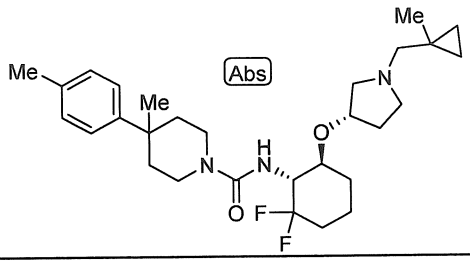
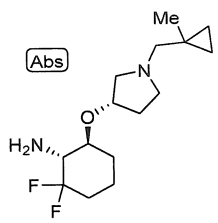
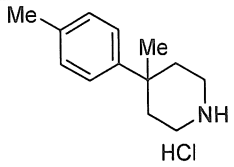
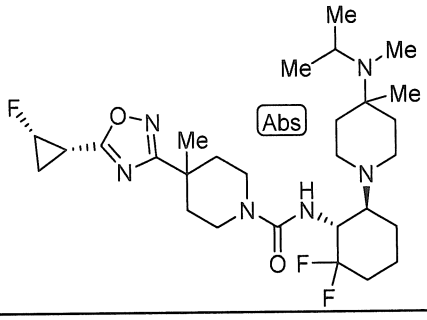
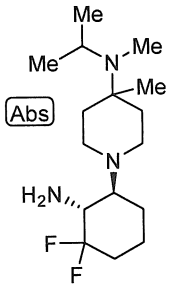
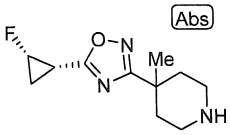
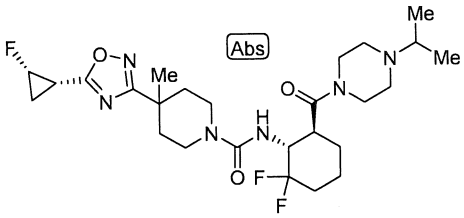
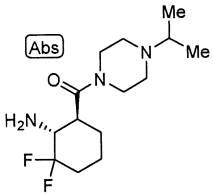
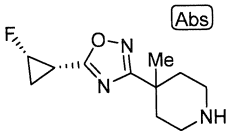
	3,03-3,17 (2H, m), 3,68-3,80 (2H, m), 4,07-4,22 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
115		Ví dụ tham chiếu 85 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,36-0,43 (2H, m), 0,43-0,50 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,34-1,53 (3H, m), 1,55-1,77 (5H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 1,86-2,04 (3H, m), 2,10-2,30 (6H, m), 2,31-2,42 (1H, m), 2,52-2,73 (3H, m), 2,81 (1H, td, J = 8,4, 4,4 Hz), 2,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 2,98-3,17 (3H, m), 3,62-3,77 (2H, m), 4,09-4,23 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 64,0 6,0, 6,0, 4,0 Hz).		
116		Ví dụ tham chiếu 105 	Ví dụ tham chiếu 8  HCl
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,89 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,17-1,24 (4H, m), 1,30 (3H, s), 1,35-1,49 (2H, m), 1,56-1,85 (6H, m), 1,93-2,28 (8H, m), 2,28-2,37 (1H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 2,56-2,68 (1H, m), 2,89-2,99 (1H, m), 3,02-3,24 (3H, m), 3,61-3,76 (2H, m), 4,08-4,28 (2H, m), 4,55 (1H, d, J = 9,2 Hz).		
117		Ví dụ tham chiếu 95 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,05 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,33 (3H, s), 1,43-1,54 (2H, m), 1,57-1,84 (7H, m), 1,88-2,03 (2H, m), 2,10-2,22 (2H, m), 2,22-2,30 (2H, m), 2,31-2,71 (10H, m), 3,02-3,17 (2H, m), 3,64-3,79 (2H, m), 3,88-4,03 (1H, m), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz), 5,05 (1H, d, J = 7,3 Hz).		
118		Ví dụ tham chiếu 108	Ví dụ tham chiếu 115

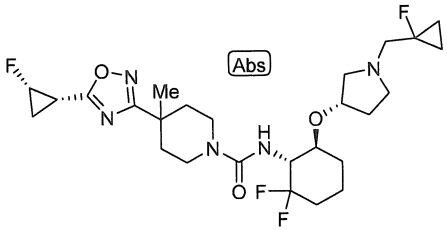
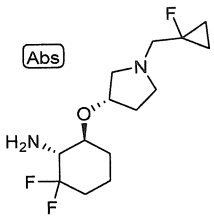
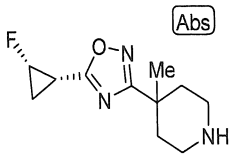
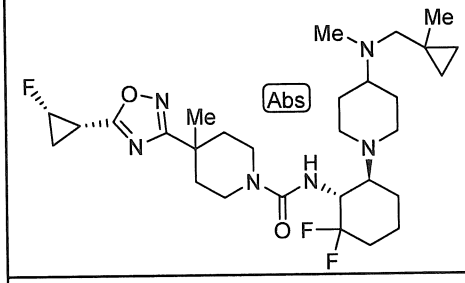
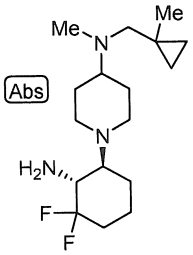
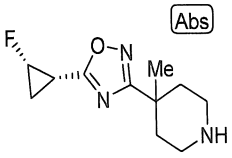
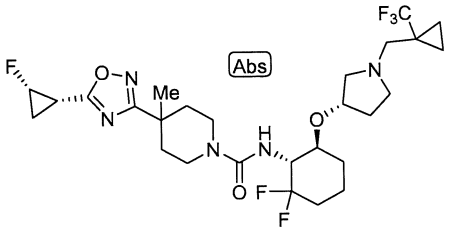
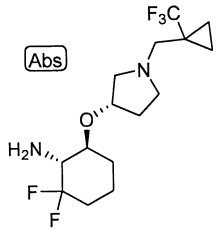
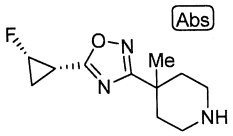
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,13 (2H, d, J = 4,3 Hz), 0,50 (2H, d, J = 7,3 Hz), 0,84-0,95 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,36-1,54 (3H, m), 1,56-1,87 (7H, m), 1,91-2,21 (4H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,31-2,46 (3H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 2,95-3,27 (4H, m), 3,64-3,74 (2H, m), 4,10-4,25 (2H, m), 4,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
119		Ví dụ tham chiếu 109 	Ví dụ tham chiếu 8 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,86 (9H, s), 1,18-1,24 (4H, m), 1,30 (s, 3H), 1,35-1,50 (2H, m), 1,55-1,72 (3H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,86-2,00 (1H, m), 2,00-2,29 (7H, m), 2,46 (1H, dd, J = 10,0, 4,0 Hz), 2,53-2,62 (1H, m), 2,62-2,71 (1H, m), 2,98 (1H, dd, J = 10,0, 6,4 Hz), 3,03-3,27 (3H, m), 3,61-3,78 (2H, m), 4,03-4,12 (1H, m), 4,13-4,29 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 9,2 Hz).		
120		Ví dụ tham chiếu 109 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,87 (9H, s), 1,33 (3H, s), 1,33-1,54 (3H, m), 1,56-1,85 (6H, m), 1,86-2,31 (7H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,43-2,52 (1H, m), 2,54-2,75 (2H, m), 2,89-3,26 (4H, m), 3,63-3,80 (2H, m), 4,02-4,12 (1H, m), 4,13-4,29 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,4, 6,4, 4,0 Hz).		
121		Ví dụ tham chiếu 110	Ví dụ tham chiếu 115

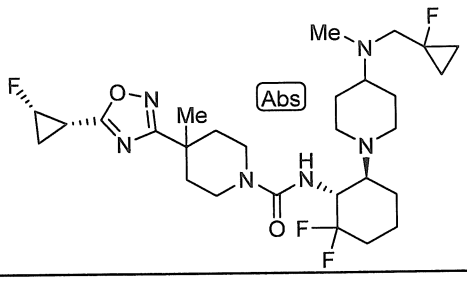
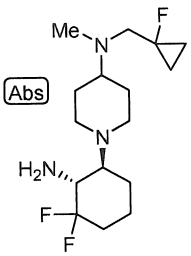
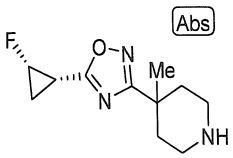
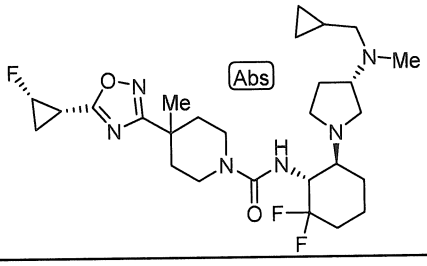
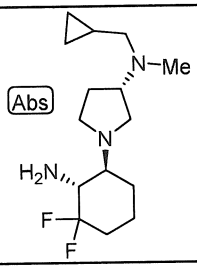
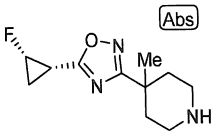
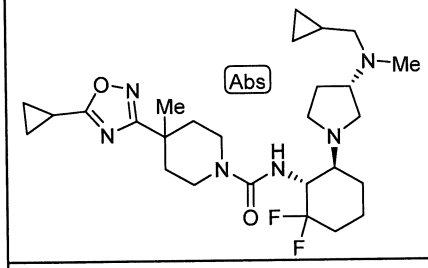
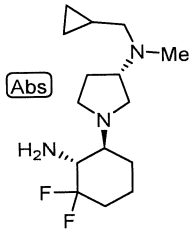
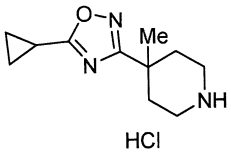
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,19-0,38 (4H, m), 1,03-1,17 (3H, m), 1,32-1,54 (4H, m), 1,34 (3H, s), 1,56-1,84 (6H, m), 1,90-2,56 (10H, m), 3,01-3,24 (4H, m), 3,63-3,75 (2H, m), 4,10-4,27 (2H, m), 4,57 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,92 (1H, dddd, J = 63,5, 6,0, 6,0, 3,7 Hz).		
122		Ví dụ tham chiếu 108 	Ví dụ tham chiếu 8  HCl
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,06-0,16 (2H, m), 0,44-0,52 (2H, m), 0,81-0,93 (1H, m), 1,09-1,23 (5H, m), 1,30 (3H, s), 1,34-1,49 (2H, m), 1,54-1,85 (4H, m), 1,94-2,26 (6H, m), 2,26-2,42 (3H, m), 2,46-2,54 (1H, m), 2,70-2,79 (1H, m), 3,02-3,26 (4H, m), 3,61-3,74 (2H, m), 4,09-4,27 (2H, m), 4,56 (1H, d, J = 9,2 Hz).		
123		Ví dụ tham chiếu 63 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,97-1,09 (6H, m), 1,32 (3H, s), 1,36-1,53 (4H, m), 1,53-1,69 (3H, m), 1,69-1,87 (4H, m), 1,91-2,04 (2H, m), 2,04-2,20 (3H, m), 2,20-2,28 (5H, m), 2,30-2,42 (2H, m), 2,62-2,77 (2H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,03-3,15 (2H, m), 3,63- 3,76 (2H, m), 4,03-4,18 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
124		Ví dụ tham chiếu 64	Ví dụ tham chiếu 115

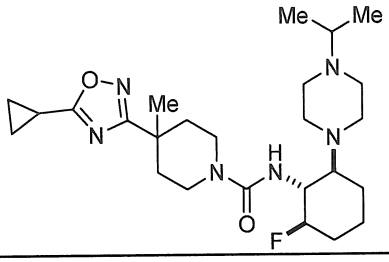
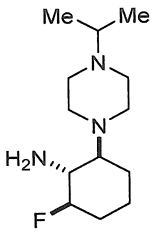
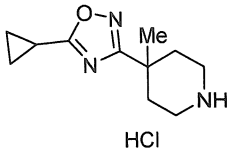
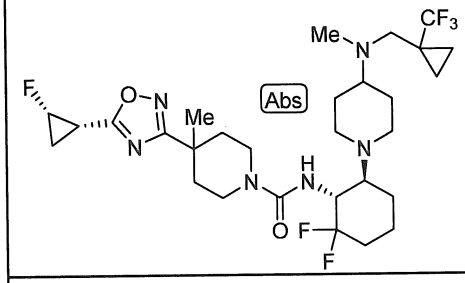
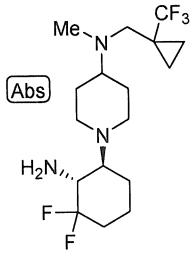
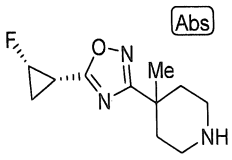
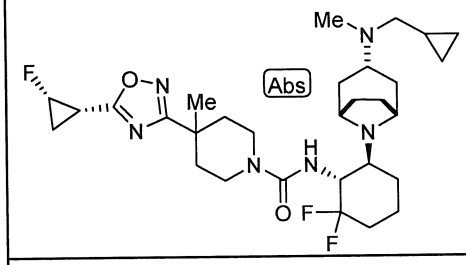
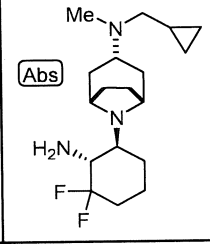
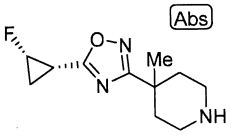
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,18-1,36 (5H, m), 1,36-1,54 (3H, m), 1,60-2,05(13H, m), 2,06-2,20 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,34-2,43 (1H, m), 2,45-2,66 (7H, m), 2,74-2,83 (1H, m), 3,01-3,16 (2H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 4,09-4,23 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,92 (1H, dddd, J =64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
125		Ví dụ tham chiếu 65 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,97-1,10 (6H, m), 1,21-1,35 (4H, m), 1,35-1,52 (2H, m), 1,62-1,76 (4H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 1,87-2,22 (4H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,31-2,42 (3H, m), 2,48-2,64 (3H, m), 2,64-2,80 (2H, m), 2,98-3,09 (1H, m), 3,09-3,24 (3H, m), 3,58-3,70 (1H, m), 3,76-3,88 (1H, m), 4,07-4,24 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
126		Ví dụ tham chiếu 110 	Ví dụ tham chiếu 8  HCl
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,22-0,34 (4H, m), 1,04-1,24 (8H, m), 1,31 (3H, s), 1,33-1,49 (2H, m), 1,54-1,84 (6H, m), 1,93-2,55 (9H, m), 3,02-3,24 (4H, m), 3,61-3,74 (2H, m), 4,11-4,27 (2H, m), 4,56 (1H, d, J = 9,2 Hz).		
127		Ví dụ tham chiếu 66	Ví dụ tham chiếu 115

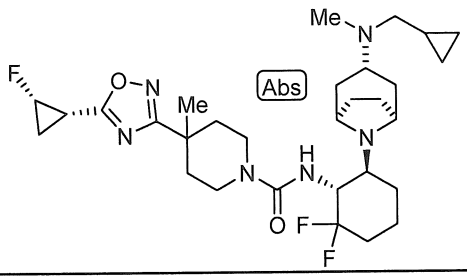
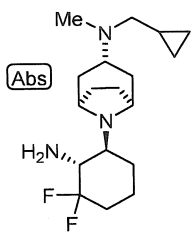
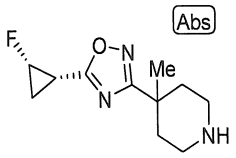
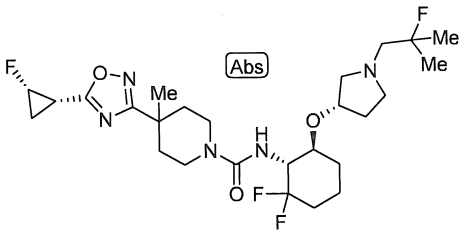
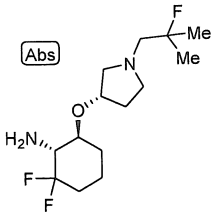
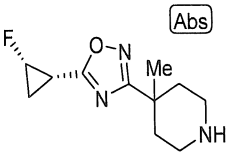
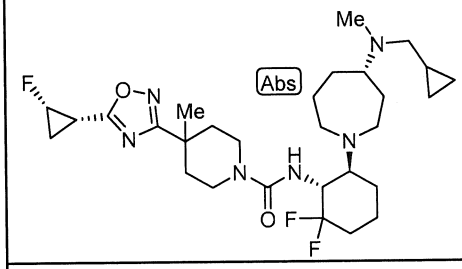
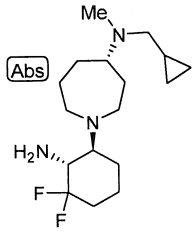
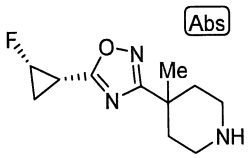
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,00-1,12 (6H, m), 1,21-1,40 (5H, m), 1,40-1,59 (6H, m), 1,59-1,74 (4H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 1,84-2,06 (2H, m), 2,08-2,22 (1H, m), 2,22-2,43 (8H, m), 2,43--2,65 (5H, m), 3,03-3,12 (1H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,63-3,73 (1H, m), 3,73-3,83 (1H, m), 4,07-4,23 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
128		Ví dụ tham chiếu 86	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,86 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,29-1,53 (6H, m), 1,53-1,76 (4H, m), 1,76-2,08 (7H, m), 2,08-2,28 (6H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,42-2,52 (1H, m), 2,52--2,63 (1H, m), 2,63--2,73 (1H, m), 2,76-2,90 (3H, m), 3,02-3,17 (2H, m), 3,70 (2H, tt, J = 14,8, 4,0 Hz), 4,07-4,22 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz)		
129		Ví dụ tham chiếu 67	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90-1,84 (20H, m), 1,84-2,04 (3H, m), 2,05-2,31 (5H, m), 2,32-2,43 (1H, m), 2,43-2,77 (6H, m), 2,79-2,95 (1H, m), 3,03-3,19 (2H, m), 3,65-3,81 (2H, m), 4,08-4,24 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,93 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
130		Ví dụ tham chiếu 110	Sản phẩm thương mại

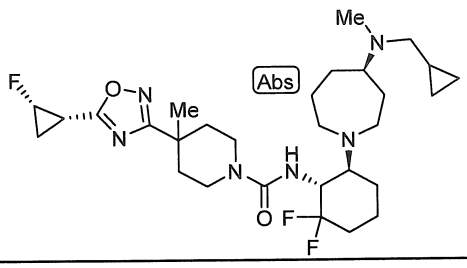
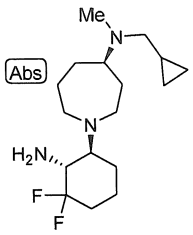
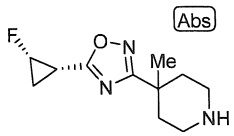
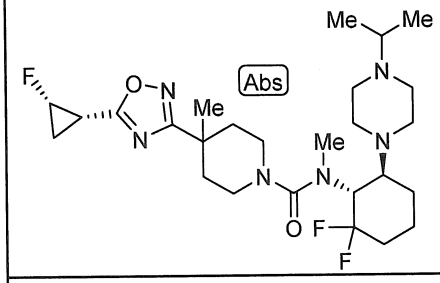
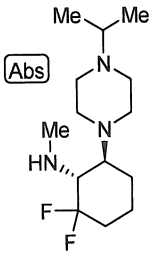
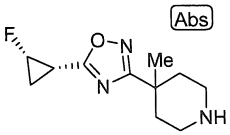
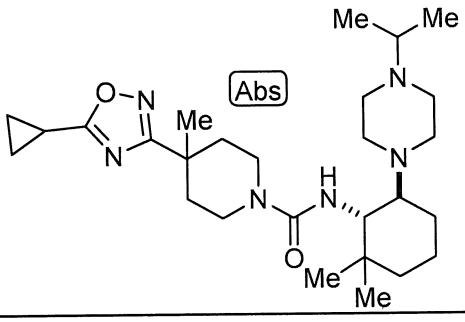
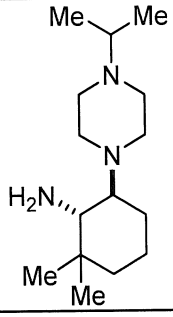
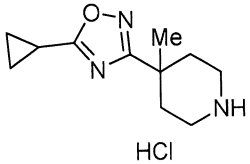
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,16-0,48 (4H, m), 0,98-1,28 (4H, m), 1,25 (3H, s), 1,30-1,50 (2H, m), 1,50-1,89 (7H, m), 1,95-2,21 (5H, m), 2,22-2,65 (2H, m), 2,33 (3H, s), 3,11-3,24 (1H, m), 3,25-3,41 (2H, m), 3,41-3,67 (3H, m), 4,10-4,27 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,9 Hz).		
131		Ví dụ tham chiếu 68 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,88 (3H, s), 0,92-0,98 (6H, m), 1,22-1,52 (8H, m), 1,60-1,84 (6H, m), 1,89-2,03 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,09-2,31 (4H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,41-2,55 (3H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 3,00-3,23 (3H, m), 3,64-3,75 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,06-4,22 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
132		Ví dụ tham chiếu 94 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,04 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,31 (3H, s), 1,41-2,05 (9H, m), 2,14-2,27 (3H, m), 2,31-2,59 (5H, m), 2,64-2,77 (1H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 3,46-3,74 (6H, m), 4,46-4,53 (1H, m), 4,53-4,68 (1H, m), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
133		Ví dụ tham chiếu 111	Ví dụ tham chiếu 115

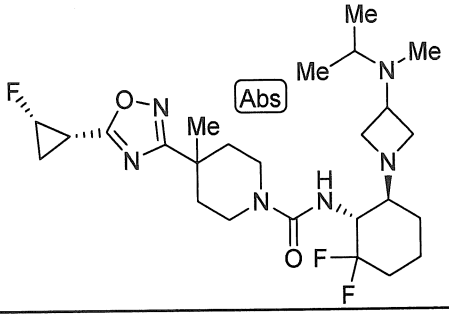
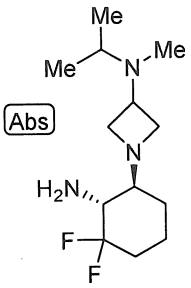
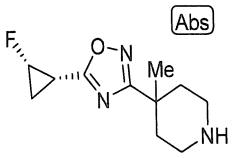
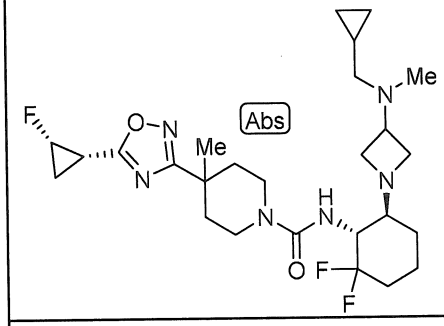
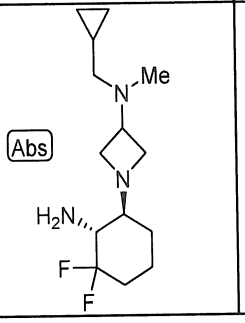
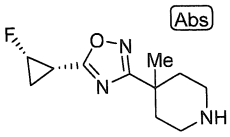
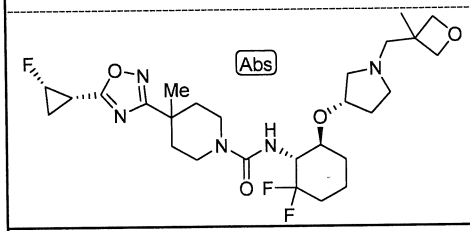
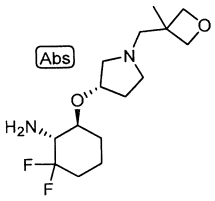
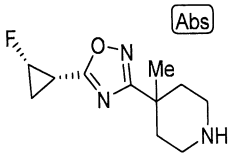
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,57-0,69 (2H, m), 0,99-1,10 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,35-1,53 (3H, m), 1,58-1,89 (4H, m), 1,91-2,20 (5H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 2,51-2,61 (1H, m), 2,75-2,94 (3H, m), 3,04-3,26 (4H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 4,13-4,27 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
134		Ví dụ tham chiếu 69 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,14-0,34 (4H, m), 0,98-1,10 (3H, m), 1,18-1,37 (6H, m), 1,37-1,54 (3H, m), 1,54-1,74 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 1,84-2,03 (2H, m), 2,03-2,42 (12H, m), 2,46-2,57 (2H, m), 2,62-2,72 (1H, m), 2,79-2,90 (1H, m), 3,01-3,20 (2H, m), 3,65-3,74 (1H, m), 3,74-3,85 (1H, m), 4,07-4,21 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
135		Ví dụ tham chiếu 112 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,58-0,72 (2H, m), 0,93-1,02 (2H, m), 1,29-1,54 (4H, m), 1,33 (3H, s), 1,55-1,84 (4H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 2,03-2,21 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,30-2,50 (3H, m), 2,55-2,82 (3H, m), 3,00-3,24 (4H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 4,08-4,27 (2H, m), 4,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
136		Ví dụ tham chiếu 70	Ví dụ tham chiếu 115

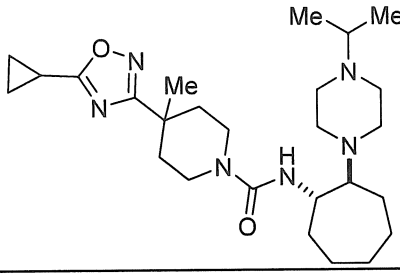
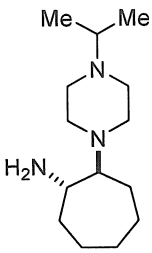
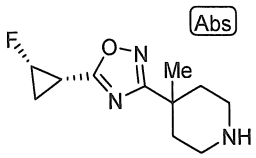
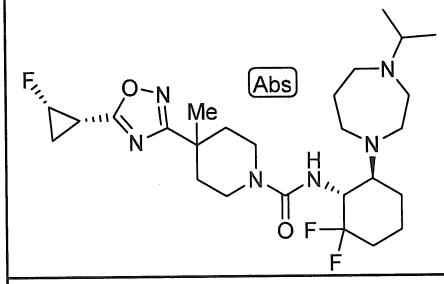
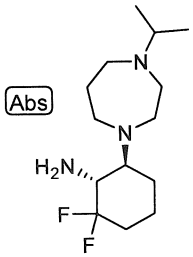
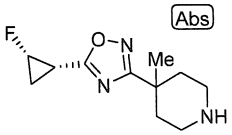
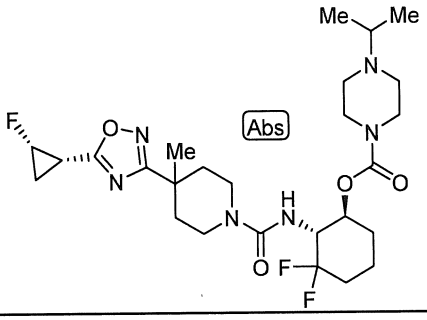
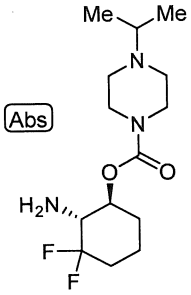
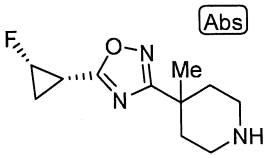
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,52-0,66 (2H, m), 0,99-1,09 (2H, m), 1,16-1,36 (3H, m), 1,33 (3H, s), 1,36-1,53 (3H, m), 1,53-1,84 (5H, m), 1,84-2,03 (2H, m), 2,04-2,20 (2H, m), 2,21-2,31 (2H, m), 2,31-2,47 (5H, m), 2,47-2,60 (2H, m), 2,63-2,92 (4H, m), 3,04-3,19 (2H, m), 3,68-3,79 (2H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 4,49-4,62 (1H, m), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
137		Ví dụ tham chiếu 87 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,13-0,33 (2H, m), 0,52-0,74 (2H, m), 0,90-1,14 (1H, m), 1,23-1,38 (5H, m), 1,38-1,55 (2H, m), 1,57-1,69 (2H, m), 1,69-1,87 (2H, m), 1,87-2,05 (4H, m), 2,10-2,27 (4H, m), 2,32-2,41 (2H, m), 2,41-2,62 (4H, m), 2,62-2,73 (2H, m), 2,90-3,04 (2H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,52-3,75 (2H, m), 4,06-4,23 (1H, m), 4,51-4,64 (1H, m), 4,92 (1H, dddd, J =64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
138		Ví dụ tham chiếu 87 	Ví dụ tham chiếu 8 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,05-0,24 (2H, m), 0,44-0,63 (2H, m), 0,80-1,00 (1H, m), 1,13 (4H, d, J = 6,0 Hz), 1,17-1,23 (4H, m), 1,24-1,50 (5H, m), 1,54-1,86 (4H, m), 1,86-1,99 (2H, m), 2,11-2,24 (4H, m), 2,24-2,45 (4H, m), 2,52-2,73 (2H, m), 2,82-2,96 (2H, m), 3,00-3,16 (2H, m), 3,58-3,72 (2H, m), 4,06-4,22 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 8,0 Hz).		
139		Ví dụ tham chiếu 123	Ví dụ tham chiếu 8

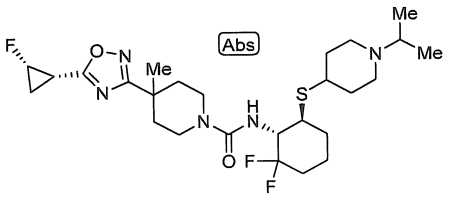
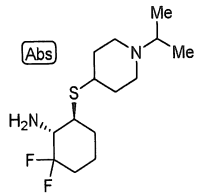
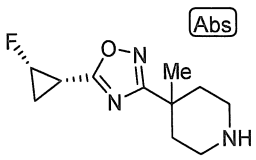
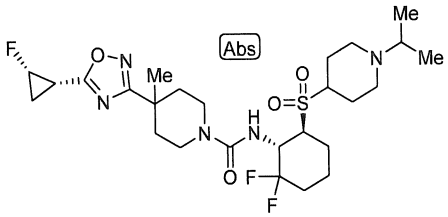
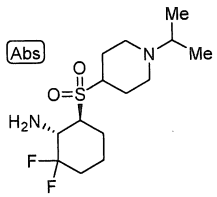
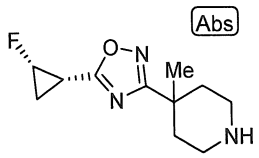
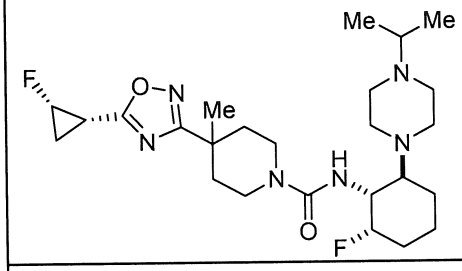
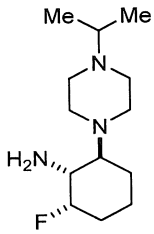
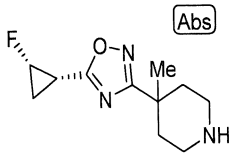
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,16-1,24 (6H, m), 1,30 (3H, s), 1,54-1,70 (3H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,09-2,31 (5H, m), 2,34-2,53 (6H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 2,67-2,76 (2H, m), 3,04-3,18 (2H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 3,72-3,88 (2H, m), 4,19 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz), 4,68 (1H, d, J = 6,1 Hz).		
140		Ví dụ tham chiếu 71	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,57-0,64 (2H, m), 0,87-0,93 (2H, m), 1,10-1,53 (9H, m), 1,54-1,73 (4H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 1,84-1,91 (1H, m), 1,91-2,11 (2H, m), 2,11-2,30 (7H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,55-2,69 (3H, m), 2,80-2,87 (1H, m), 3,02-3,19 (2H, m), 3,65-3,83 (2H, m), 4,06-4,21 (1H, m), 4,53 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz), 4,83-5,00 (1H, m).		
141		Ví dụ tham chiếu 72	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,00-0,06 (2H, m), 0,42-0,49 (2H, m), 0,72-0,83 (1H, m), 1,19-1,42 (3H, m), 1,31 (3H, s), 1,42-1,82 (13H, m), 1,89-2,02 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,16-2,28 (7H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,51-2,60 (1H, m), 2,72-2,85 (1H, m), 2,99-3,09 (1H, m), 3,09-3,18 (1H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,36-3,41 (1H, m), 3,65-3,74 (1H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 3,97-4,10 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,90 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
142		Ví dụ tham chiếu 73	Ví dụ tham chiếu 115

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,01-0,22 (2H, m), 0,39-0,64 (2H, m), 0,77-0,97 (1H, m), 1,13-1,52 (6H, m), 1,52-1,87 (13H, m), 1,89-2,03 (1H, m), 2,03-2,72 (10H, m), 3,01-3,32 (4H, m), 3,33-3,50 (1H, m), 3,60-3,72 (1H, m), 3,74-3,87 (1H, m), 3,95-4,12 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
143		Ví dụ tham chiếu 113	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,17-1,86 (18H, m), 1,88-2,20 (5H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,30-2,42 (1H, m), 2,44-3,03 (3H, m), 3,04-3,24 (4H, m), 3,61-3,75 (2H, m), 4,09-4,28 (2H, m), 4,60 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
144		Ví dụ tham chiếu 74	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,02-0,10 (2H, m), 0,44-0,52 (2H, m), 0,76-0,87 (1H, m), 1,24-1,52 (10H, m), 1,58-1,87 (5H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,06-2,16 (1H, m), 2,16-2,30 (8H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,46-2,79 (6H, m), 3,03-3,19 (2H, m), 3,65-3,78 (2H, m), 4,02-4,16 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,90 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
145		Ví dụ tham chiếu 75	Ví dụ tham chiếu 115

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,05-0,19 (2H, m), 0,47-0,60 (2H, m), 0,83-0,98 (1H, m), 1,21-1,53 (10H, m), 1,53-2,03 (7H, m), 2,07-2,19 (1H, m), 2,19-2,66 (13H, m), 2,68-2,83 (2H, m), 3,03-3,15 (2H, m), 3,62-3,80 (2H, m), 4,01-4,18 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
146		Ví dụ tham chiếu 120	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,03 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,27-1,39 (5H, m), 1,39-1,51 (1H, m), 1,52-1,83 (4H, m), 1,89-2,13 (3H, m), 2,17-2,28 (2H, m), 2,29-2,58 (7H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 2,75-2,99 (7H, m), 2,99-3,09 (1H, m), 3,34-3,46 (2H, m), 4,35-4,49 (1H, m), 4,89 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
147		Ví dụ tham chiếu 121	Ví dụ tham chiếu 8
			
	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 0,86 (3H, s), 0,90 (3H, s), 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10-1,33 (6H, m), 1,31 (3H, s), 1,35-1,49 (2H, m), 1,55-1,72 (3H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,13-2,28 (3H, m), 2,30-2,59 (8H, m), 2,66-2,75 (2H, m), 3,09-3,18 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,53 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,67-3,79 (2H, m).		
148		Ví dụ tham chiếu 76	Ví dụ tham chiếu 115

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,15-1,30 (6H, m), 1,33 (3H, s), 1,37-1,57 (3H, m), 1,57-1,85 (6H, m), 1,85-2,03 (3H, m), 2,11-2,30 (3H, m), 2,30-2,61 (4H, m), 3,10-3,22 (2H, m), 3,22-3,42 (1H, m), 3,47-3,68 (4H, m), 3,68-3,77 (1H, m), 3,77-3,84 (1H, m),4,04-4,25 (1H, m) 4,91 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
149		Ví dụ tham chiếu 77	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,02-0,19 (2H, m), 0,44-0,59 (2H, m), 0,75-0,90 (1H, m), 1,12-1,28 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,40-1,55 (2H, m), 1,55-1,70 (3H, m), 1,70-1,82 (2H, m), 1,84-2,04 (4H, m), 2,08-2,29 (8H, m), 2,98-3,20 (4H, m), 3,46-3,56 (2H, m), 3,66-3,76 (2H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 4,59-4,73 (1H, m) 4,91 (1H, dddd, J = 64,0, 6,0, 6,0, 4,0 Hz).		
150		Ví dụ tham chiếu 114	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,32-1,55 (6H, m), 1,35 (3H, s), 1,58-1,86 (6H, m), 1,91-2,11 (3H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,22-2,31 (2H, m), 2,32-3,05 (6H, m), 3,06-3,24 (3H, m), 3,64-3,76 (2H, m), 4,08-4,28 (2H, m), 4,30-4,35 (2H, m), 4,44-4,51 (2H, m), 4,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,93 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
151		Ví dụ tham chiếu 122	Ví dụ tham chiếu 115

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,07 (6H, d, J = 5,5 Hz), 1,14-1,25 (6H, m), 1,31 (3H, s), 1,31-1,43 (2H, m), 1,43-1,79 (4H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 2,13-2,26 (4H, m), 2,26-2,82 (12H, m), 3,01-3,16 (2H, m), 3,29-3,42 (1H, m), 3,59-3,76 (2H, m), 5,80-6,06 (1H, brs).		
152		Ví dụ tham chiếu 78	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90-1,12 (6H, m), 1,22-1,53 (7H, m), 1,54-2,05 (7H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,20-2,29 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,48-3,04 (10H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,66-3,80 (2H, m), 4,02-4,17 (1H, m), 4,72 (1H, s), 4,90 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
153		Ví dụ tham chiếu 125	Ví dụ tham chiếu 115
			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,89-1,17 (6H, m), 1,33 (3H, s), 1,42-1,69 (6H, m), 1,69-1,89 (2H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,14-2,82 (8H, m), 2,99-3,13 (2H, m), 3,28-3,77 (6H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 4,68-4,80 (1H, m), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz), 4,94 (1H, d, J = 8,5 Hz).		
154		Ví dụ tham chiếu 88	Ví dụ tham chiếu 115

			
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,03-1,21 (6H, m), 1,35 (3H, s), 1,41-1,90 (8H, m), 1,91-2,61 (11H, m), 2,61-2,71 (1H, m), 2,71-3,04 (4H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,64-3,79 (2H, m), 4,11-4,27 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,93 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		
155		Ví dụ tham chiếu 126 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,93-1,14 (6H, m), 1,33 (3H, s), 1,43-1,54 (1H, m), 1,54-1,81 (5H, m), 1,82-2,32 (11H, m), 2,32-2,45 (2H, m), 2,71-2,85 (1H, m), 2,96-3,24 (6H, m), 3,66-3,82 (2H, m), 4,67-4,80 (1H, m), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz), 4,93 (1H, d, J = 9,2 Hz).		
156		Ví dụ tham chiếu 124 	Ví dụ tham chiếu 115 
	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,98-1,38 (10H, m), 1,40-1,78 (10H, m), 1,89-2,11 (3H, m), 2,16-2,32 (2H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,43-3,44 (9H, m), 3,54-3,77 (2H, m), 4,89-5,26 (2H, m), 4,93 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).		

[0240]

Các tên hóa học của Ví dụ 82 đến Ví dụ 155 được liệt kê dưới đây.

Ví dụ 82: N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1R,2R)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 83: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-

yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 84: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 85: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[5-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 86: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[5-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 87: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 88: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 89: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)azetidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 90: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 91: N-[(1R,6S)-6-{benzyl[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 92: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[2-(propan-2-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 93: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 94: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(2-metylpropyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 95: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{metyl[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 96: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3S)-3-[metyl(propan-2-yl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 97: 4-(5-xyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 98: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(1R,3S,5S)-8-(propan-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 99: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3S)-3-[metyl(propan-2-yl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 100: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(1R,5S,8R)-3-(propan-2-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 101: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{4-[(propan-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 102: 4-(5-xyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-

carboxamit

Ví dụ 103: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-etyl-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 104: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(1R,5S,8S)-3-(propan-2-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 105: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(1R,3R,5S)-8-(propan-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 106: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(1R,5S,6S)-3-(propan-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 107: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 108: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R,4R)-4-metoxy-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 109: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[4-metyl-1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 110: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[(2S)-2-metyl-4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 111: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[(2R)-2-metyl-4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 112: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3R)-3-[metyl(propan-2-yl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 113: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{metyl[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 114: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{4-[metyl(propan-2-yl)amino]piperidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 115: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[xyclopropyl(metyl)amino]pyrolidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 116: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 117: N-[(1R,6R)-2,2-diflo-6-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 118: N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 119: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 120: N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 121: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-

metylxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 122: N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 123: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{metyl[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]amino}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 124: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 125: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[5-(propan-2-yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 126: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-metylxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 127: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[2-(propan-2-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 128: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3S)-3-[metyl(2-metylpropyl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 129: N-{(1R,6S)-6-[4-(dietylamino)piperidin-1-yl]-2,2-difloxyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 130: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-metylxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-metyl-4-(4-

metylphenyl)piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 131: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{4-metyl-4-[metyl(propan-2-yl)amino]piperidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 132: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-carbonyl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 133: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-floxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 134: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-(4-{metyl[(1-metylxyclopropyl)metyl]amino}piperidin-1-yl)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 135: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]metyl}pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 136: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-(4-{[(1-floxyclopropyl)metyl](metyl)amino}piperidin-1-yl)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 137: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]pyrolidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 138: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]pyrolidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 139: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,2R,6S)-2-flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-

carboxamit

Ví dụ 140: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(metyl{[1-(triflometyl)xyclopropyl]metyl}amino)piperidin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 141: N-[(1R,6S)-6-{(1R,3R,5S)-3-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 142: N-[(1R,6S)-6-{(1R,3S,5S)-3-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 143: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-flo-2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 144: N-[(1R,6S)-6-{(4S)-4-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]azepan-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 145: N-[(1R,6S)-6-{(4R)-4-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]azepan-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 146: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-N,4-dimetylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 147: 4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1S,6S)-2,2-

dimetyl-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 148: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{3-[metyl(propan-2-yl)amino]azetidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 149: N-[(1R,6S)-6-{3-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]azetidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 150: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 151: *rac*-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metyl-N-{(1S,2S)-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xycloheptyl}piperidin-1-carboxamit

Ví dụ 152: N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 153: (1S,2R)-3,3-diflo-2-[(4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carbonyl)amino]xyclohexyl 4-(propan-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Ví dụ 154: N-[(1S,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]sulfanyl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 155: N-{(1S,6S)-2,2-diflo-6-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-sulfonyl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit.

[0241]

Hợp chất của Ví dụ tham chiếu 124 ở trên mà là hỗn hợp đồng phân lập thể và các hợp chất trung gian của nó để điều chế hợp chất có thể thu được là chất

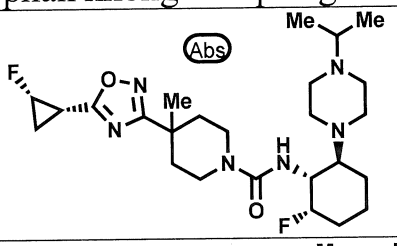
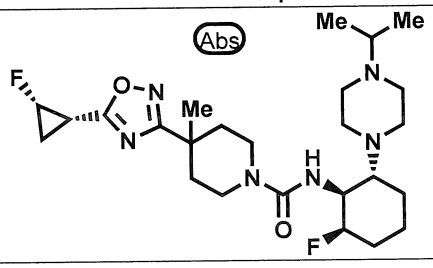
đồng phân đối ảnh duy nhất bởi sự phân giải quang với sắc ký cột bất đối xứng hoặc bằng kết tinh với axit có tâm bất đối xứng. Ngoài ra, hợp chất của Ví dụ tham chiếu 124 có thể cũng được điều chế là chất đồng phân đối ảnh duy nhất bằng cách sử dụng epoxit hoạt quang là nguyên liệu khởi đầu. Như vậy, khi Ví dụ tham chiếu 124 là Meterial A khởi đầu được xác định thêm nhờ tách hoặc tổng hợp bất đối xứng, hỗn hợp đồng phân lập thể của Ví dụ 156 có thể được điều chế là mỗi chất đồng phân không đối quang.

[0242]

Ngoài ra, hợp chất của Ví dụ 156 mà là hỗn hợp đồng phân lập thể có thể thu được là chất đồng phân đối ảnh duy nhất bởi sự phân giải quang với sắc ký cột bất đối xứng hoặc bởi kết tinh với axit có tâm bất đối xứng. Như vậy, hai chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 156 có thể được tách là mỗi chất đồng phân không đối quang.

[0243]

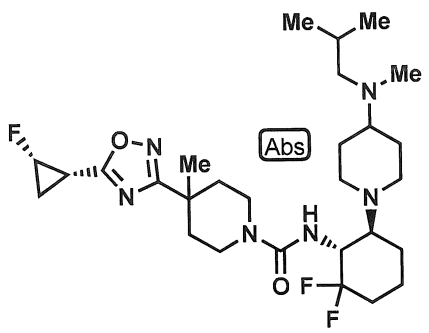
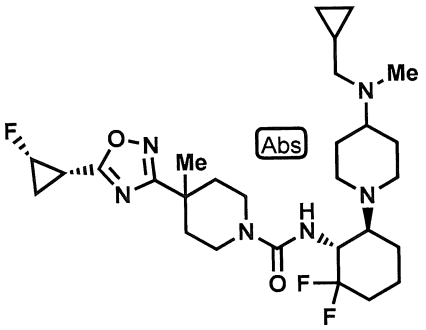
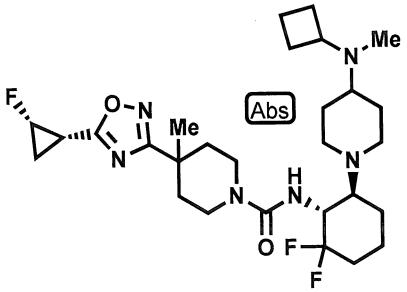
Hợp chất của Ví dụ 156 là hỗn hợp đồng phân lập thể chứa hai chất đồng phân không đối quang khác nhau. Các chất đồng phân không đối quang này có thể được tách nhờ quy trình của nó hoặc bởi sự phân giải quang với sắc ký cột bất đối xứng. Nghĩa là hai chất đồng phân không đối quang khác nhau được điều chế về cơ bản.

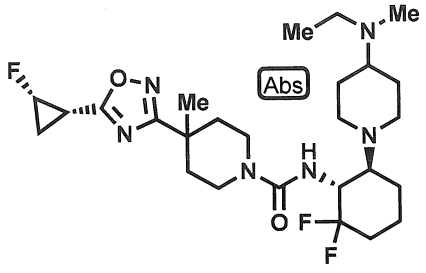
Số	Cấu tạo hóa học của chất đồng phân không đối quang	Tên hóa học
156-A		4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-N-{(1R,2S,6S)-2-flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit
156-B		4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-N-{(1S,2R,6R)-2-flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

[0244]

Các Ví dụ 157 - 160:

Các hợp chất của các Ví dụ 157 - 160 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ 17 bằng cách sử dụng hợp chất của Ví dụ tham chiếu 80 và mỗi hợp chất aldehyt hoặc keton thích hợp có bán trên thị trường.

Ví dụ	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu quang phổ
157		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,84 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,18-1,35 (4H, m), 1,35-1,54 (3H, m), 1,60-1,84(8H, m), 1,83-2,04 (2H, m), 2,04-2,31 (11H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,45-2,56 (1H, m), 2,61-2,71 (1H, m), 2,77-2,87 (1H, m), 3,01-3,20 (2H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,75-3,86 (1H, m), 4,06-4,22 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,91 (1H, ddd, J =63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).
158		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,06-0,13 (2H, m), 0,47-0,55 (2H, m), 0,80-0,91 (1H, m), 1,19-1,36 (6H, m), 1,36-1,53 (4H, m), 1,53-1,84 (3H, m), 1,84-2,03 (2H, m), 2,04-2,21 (2H, m), 2,21-2,45 (10H, m), 2,46-2,58 (2H, m), 2,64-2,71 (1H, m), 2,81-2,89 (1H, m), 3,04-3,19 (2H, m), 3,67-3,79 (2H, m), 4,07-4,22 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,92 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).
159		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,15-1,35 (5H, m), 1,35-1,53 (3H, m), 1,53-1,74 (4H, m), 1,74-2,21 (14H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 2,30-2,43 (2H, m), 2,44-2,57 (2H, m), 2,61-2,72 (1H, m), 2,74-2,88 (1H, m), 3,00-3,20 (3H, m), 3,65-3,82 (2H, m), 4,05-4,21 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,91 (1H, dddd, J =64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).

160		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,08-1,83 (16H, m), 1,84-2,03 (3H, m), 2,07-2,43 (9H, m), 2,45-2,76 (5H, m), 2,86-2,98 (1H, m), 3,06-3,20 (2H, m), 3,62-3,77 (2H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,93 (1H, dddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Hz).

[0245]

Các tên hóa học của Ví dụ 157 đến Ví dụ 160 được liệt kê dưới đây.

Ví dụ 157: N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{4-[metyl(2-metylpropyl)amino]piperidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 158: N-[(1R,6S)-6-{4-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

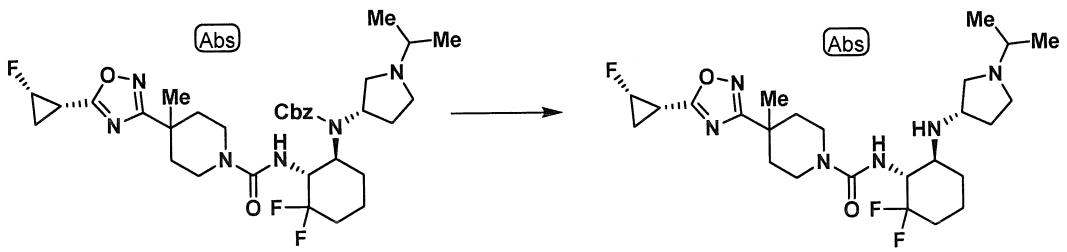
Ví dụ 159: N-[(1R,6S)-6-{4-[xyclobutyl(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

Ví dụ 160: N-[(1R,6S)-6-{4-[etyl(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

[0246]

<u>Ví dụ 161:</u>

N-[(1R,6S)-2,2-Diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



Bổ sung paladi cacbon (6,4mg) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Ví

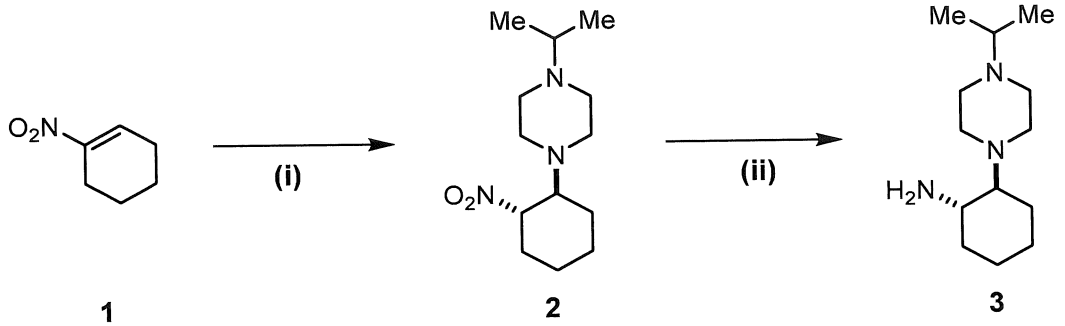
dụ tham chiếu 90 (175mg) và etanol (1,3mL), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi LC-MS, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và được cô trong chân không. Sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC (nước giải hấp: axetonitril/nước/TFA) để tạo ra hợp chất tiêu đề (44,1mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,03-1,31 (2H, m), 1,13 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,34 (3H, s), 1,38-1,88 (13H, m), 1,91-2,23 (3H, m), 2,27 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,33-2,42 (1H, m), 2,42-2,54 (1H, m), 2,95-3,21 (2H, m), 3,32-3,54 (1H, brs), 3,58-3,80 (2H, m), 3,91-4,08 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,93 (1H, dddd, J = 63,6, 6,4, 6,4, 4,0 Hz).

[0247]

<u>Ví dụ tham chiếu 1:</u>

rac-(1S,2S)-2-[4-(Propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin



[0248]

Bước (i):

Bổ sung 1-isopropylpiperazin (1,14g) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Hợp chất 1 (1,13g) và diclometan (2mL), và hỗn hợp được khuấy trong 17 giờ. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, dietyl ete được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Kết tủa được loại bỏ bằng lọc, và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 2 (1,82g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 256/0,48

[0249]

Bước (ii):

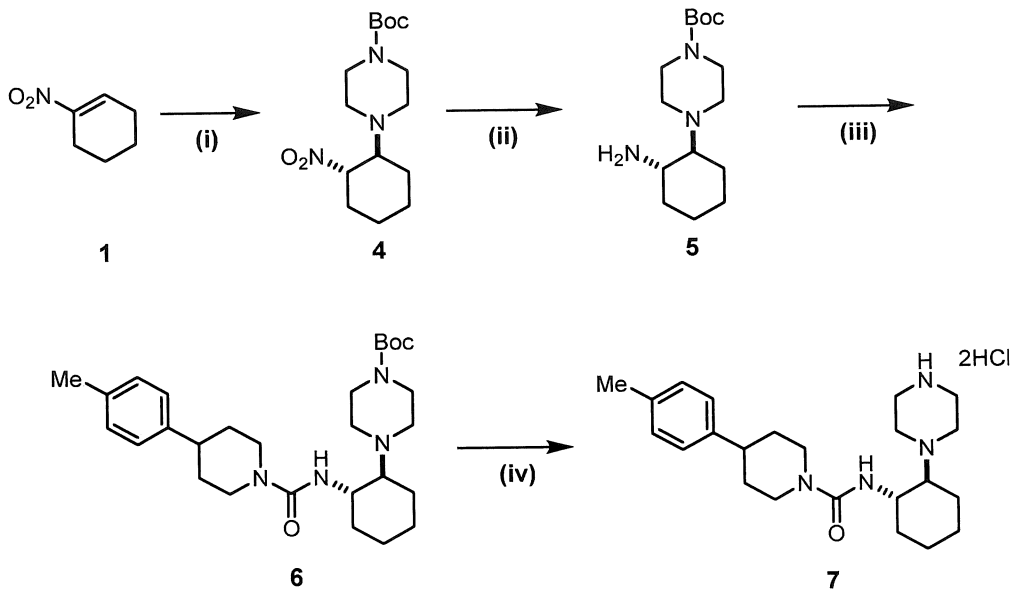
Bổ sung paladi/cacbon (0,95g) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Hợp chất 2 (1,14g), axit axetic (2,04mL), và etanol (15mL), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 18 giờ. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi LC-MS, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và được cô trong chân không. Sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: clorofom) để tạo ra hợp chất tiêu đề 3 (0,370g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 226/0,31

[0250]

<u>Ví dụ tham chiếu 2:</u>

rac-4-(4-Metylphenyl)-N-[(1S,2S)-2-(piperazin-1-yl)xyclohexyl]piperidin-1-carboxamit dihydroclorua



[0251]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 4 (1,28g) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 1 bằng cách sử dụng Hợp chất 1 (1,17g) và 1-Boc-piperazin (1,72g).

[0252]

Bước (ii):

Bổ sung paladi hydroxit (266mg) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của Hợp chất 4 (593mg) trong etanol (9mL), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi LC-MS, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 5 (560mg).

[0253]

Bước (iii):

Bổ sung 4-nitrophenyl clorofomat (316mg) ở 0°C vào hỗn hợp của Hợp chất 5 (370mg), trietylamin (0,91mL), và diclometan (5mL), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, 4-(4-metylphenyl)piperidin (297mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ chất trung gian phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 6 (435mg).

[0254]

Bước (iv):

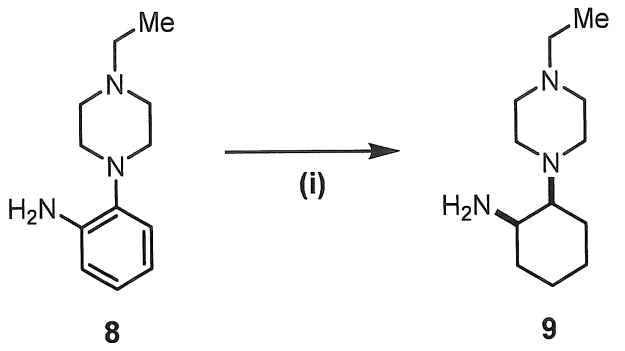
Bổ sung dung dịch hydro clorua/dioxan (4M, 2,22mL) ở 0°C vào hỗn hợp của Hợp chất 6 (430mg) và clorofom (3mL), và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 7 (310mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 385/0,71

[0255]

<u>Ví dụ tham chiếu 3:</u>

rac-(1R,2S)-2-(4-Etylpiperazin-1-yl)xyclohexan-1-amin



Bước (i):

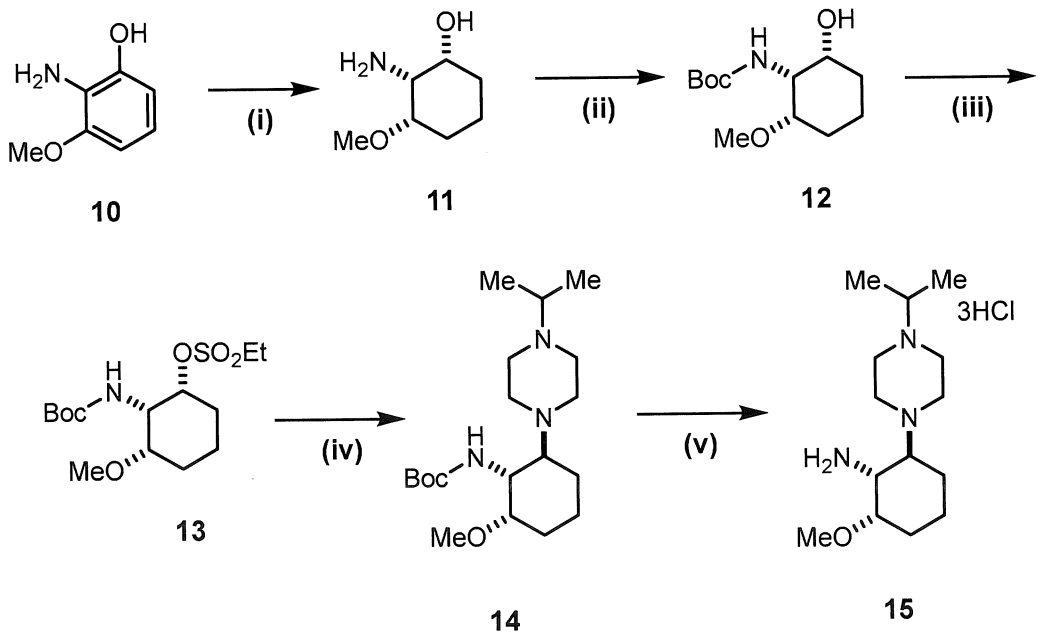
Bổ sung platin(IV) oxit (86mg) vào hỗn hợp của Hợp chất 8 (312mg) và axit axetic (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong môi trường hydro trong 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 9 (9mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 212/0,15

[0256]

<u>Ví dụ tham chiếu 4:</u>

rac-(1R,2S,6S)-2-Metoxy-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin trihydroclorua



[0257]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 11 (424mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 3 bằng cách sử dụng Hợp chất 10 (407mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 146/0,15

[0258]

Bước (ii):

Bổ sung Boc_2O (765mg) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Hợp chất 11 (424mg), trietylamin (1,22mL), và axetonitril (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi LC-MS, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 12 (310mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 246/0,78

[0259]

Bước (iii):

Bổ sung etansulfonyl clorua (0,160mL) ở nhiệt độ nước đá vào hỗn hợp của Hợp chất 12 (141mg), trietylamin (0,160mL), và THF (3mL), và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy được tiếp tục. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi LC-MS, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 13 (180mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 338/0,86

[0260]

Bước (iv):

Bổ sung kali carbonat (76mg) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Hợp chất 13 (155mg), 1-isopropylpiperazin (236mg), và 1,4-dioxan (4mL), và hỗn hợp được khuấy trong 13 giờ gia nhiệt ở 150°C bằng thiết bị vi sóng. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 14 (17mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 356/0,81

[0261]

Bước (v):

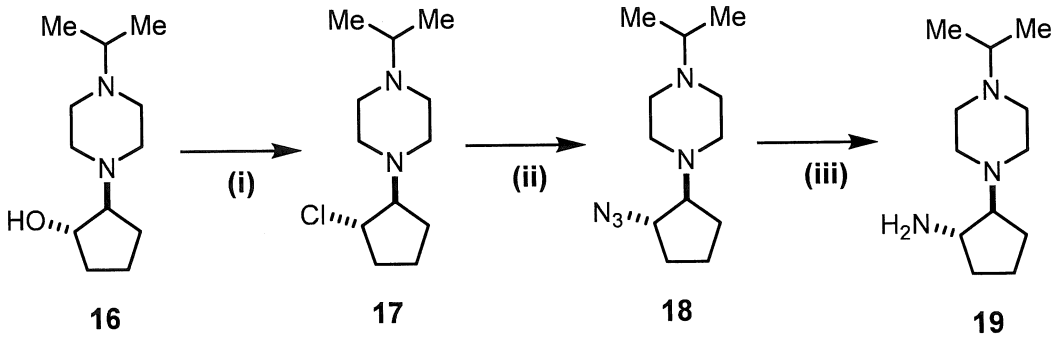
Hợp chất tiêu đề 15 (16,8mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 14 (16,3mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 256/0,32

[0262]

<u>Ví dụ tham chiếu 5:</u>

rac-(1S,2S)-2-[4-(Propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclopentan-1-amin



[0263]

Bước (i):

Bổ sung etansulfonyl clorua (0,15mL) vào hỗn hợp của Hợp chất 16 (315mg), trietylamin (0,289mL), và THF (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng,

và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất tiêu đề 17 (140mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 231/0,44

[0264]

Bước (ii):

Bổ sung natri azit (77mg) vào hỗn hợp của Hợp chất 17 (136mg) và DMF (4mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3,5 giờ. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 18 (137mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 238/0,42

[0265]

Bước (iii):

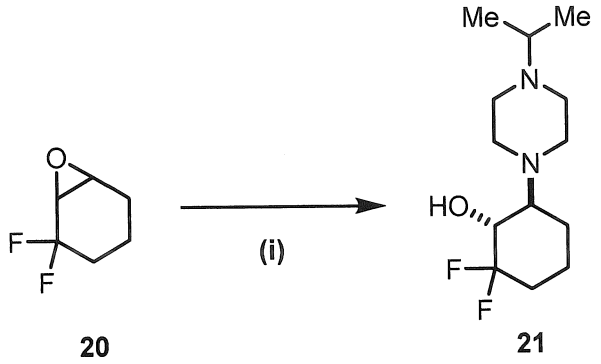
Bổ sung paladi/cacbon (202mg) vào hỗn hợp của Hợp chất 18 (42,4mg), dung dịch hydro clorua/etyl axetat (4,0 M, 0,711mL), và etanol (2,8mL), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 8 giờ. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi LC-MS, metanol và natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được lọc bằng Celite và được chiết bằng clorofom/metanol (6/1). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề 19 (98,7mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 212/0,15

[0266]

<u>Ví dụ tham chiếu 6:</u>

rac-(1R,6S)-2,2-Diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-ol



Bước (i):

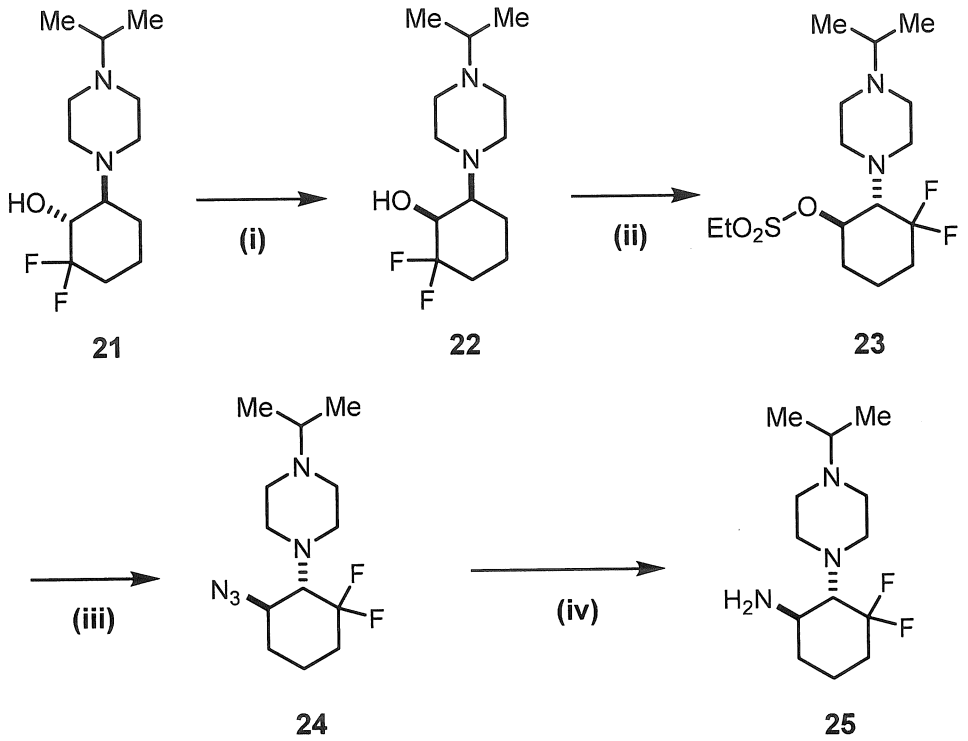
Bổ sung 1-isopropylpiperazin (723mg) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Hợp chất 20 (688mg) và etanol (20mL), và hỗn hợp được khuấy trong 9 giờ gia nhiệt ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó được cô trong chân không. Và, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 21 (830mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 263/0,35

[0267]

<u>Ví dụ tham chiếu 7:</u>

rac-(1R,2S)-3,3-Diflo-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin



[0268]

Bước (i):

Bổ sung oxalyl clorua (0,075mL) ở -78°C vào hỗn hợp của DMSO (0,081mL) và diclometan (2mL), và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Sau đó, dung dịch của Hợp chất 21 (150mL) trong diclometan (2mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy thêm ở -78°C trong 30 phút. Trietylamin (0,398mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được làm ấm tới 0°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, và natri borohydrua được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Và, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề 22 (27mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 263/0,38

[0269]

Bước (ii):

Bổ sung etansulfonyl clorua (0,015mL) vào hỗn hợp của Hợp chất 22

(27mg), trietylamin (0,029mL), và THF (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề 23 (23mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 354/0,65

[0270]

Bước (iii):

Hợp chất tiêu đề 24 (16,0mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 5 bằng cách sử dụng Hợp chất 23 (23,4mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 288/0,60

[0271]

Bước (iv):

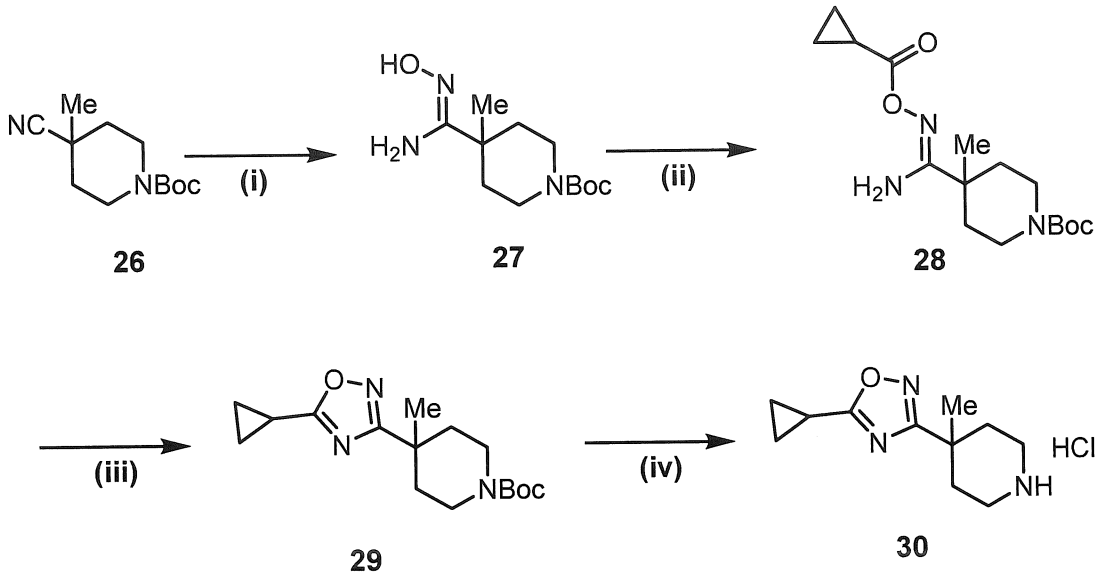
Bổ sung triphenylphosphin (25,6mg) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Hợp chất 24 (14mg), THF (1mL), và nước (1mL), và hỗn hợp được khuấy trong 4,5 giờ gia nhiệt ở 50°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và axit clohydric trong nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được rửa bằng etyl axetat, và natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào lớp nước. Hỗn hợp thu được được chiết bằng clorofom/metanol (3/1). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 25 (7,8mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 262/0,31

[0272]

<u>Ví dụ tham chiếu 8:</u>

4-(5-Xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin monohydroclorua



[0273]

Bước (i):

Bổ sung hydroxylamin trong nước 50% (132mL) vào dung dịch của Hợp chất 26 (50,0g) trong etanol (446mL), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và nước (892mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tinh thể màu trắng kết tủa được thu gom trên giấy lọc, tinh thể thu được được tạo huyền phù trong nước (344mL) một lần nữa, và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn màu trắng kết tủa được thu gom trên giấy lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất tiêu đề 27 (52,3g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 258/0,52 (Phương pháp C)

[0274]

Bước (ii):

Bổ sung từ từ từng giọt trietylamin (142mL) vào hỗn hợp của Hợp chất 27 (52,3g), axit xyclopropancarboxylic (18,4g), HATU (85g), và THF (406mL) trong bồn nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Bổ sung etyl axetat (406mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được rửa bằng nước (406mL) và nước muối (406mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế

bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 28 (59,1g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 326/0,77 (Phương pháp C)

[0275]

Bước (iii):

Hỗn hợp của Hợp chất 28 (59,1g), DBU (54.2mL), và toluen (727mL) được khuấy có hồi lưu trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và được rửa bằng nước (727mL). Lớp hữu cơ được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 29 (54,5g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 308/1,11

[0276]

Bước (iv):

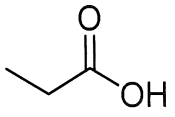
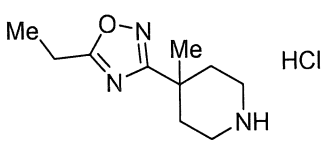
Hợp chất tiêu đề 30 (35,3g) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 29 (54,5g).

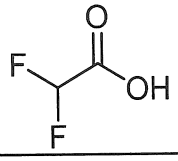
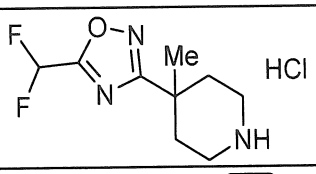
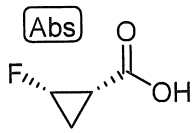
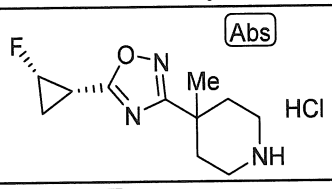
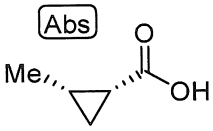
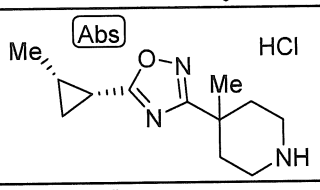
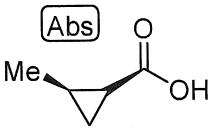
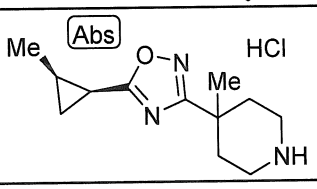
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 208/0,30 (Phương pháp C)

[0277]

<u>Các Ví dụ tham chiếu 9 đến 12'</u>

Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu 9 đến 12' được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 8 ở trên, bằng cách sử dụng mỗi hợp chất khởi đầu thích hợp thay cho axit xyclopropancarboxylic ở Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 8.

Ví dụ tham chiếu	Hợp chất khởi đầu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
9			LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 196/0,32 (Phương pháp C)

10			LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 218/0,44
11			LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 226/0,29 (Phương pháp C)
12			LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 222/0,46 (Phương pháp C)
12'			LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 222/0,46 (Phương pháp C)

[0278]

Ví dụ tham chiếu 9: 4-(5-etyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin monohydroclorua

Ví dụ tham chiếu 10: 4-[5-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-metylpiperidin monohydroclorua

Ví dụ tham chiếu 11: 4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin monohydroclorua

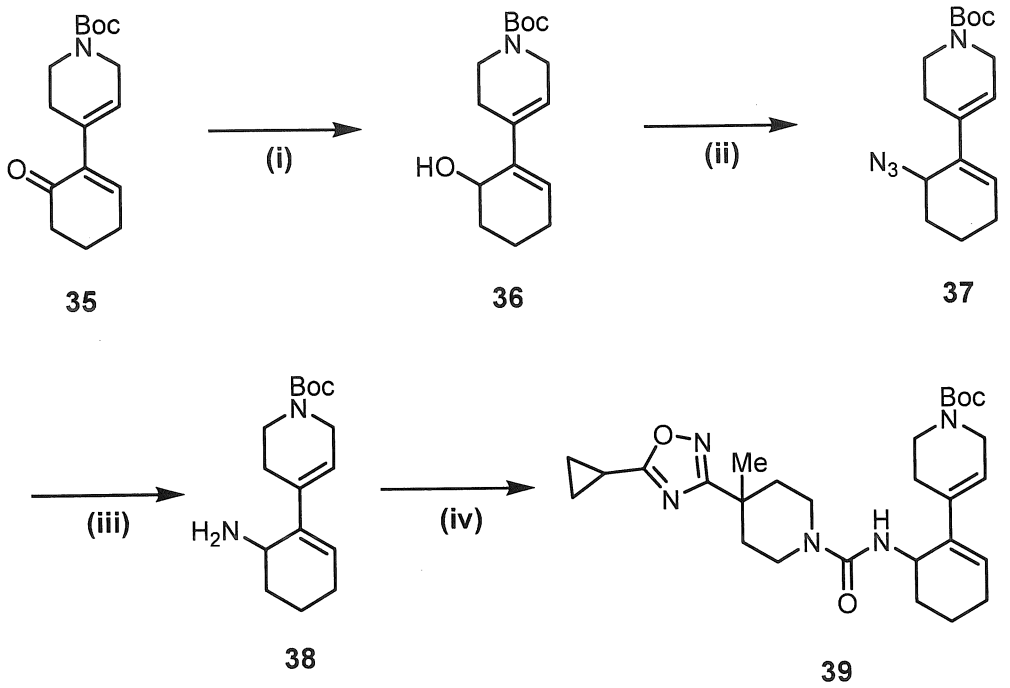
Ví dụ tham chiếu 12: 4-metyl-4-{5-[(1R,2S)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin monohydroclorua

Ví dụ tham chiếu 12': 4-metyl-4-{5-[(1S,2R)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin monohydroclorua

[0279]

<u>Ví dụ tham chiếu 13:</u>

rac-tert-Butyl 4-(6-{[4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carbonyl]amino}xyclohex-1-en-1-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



[0280]

Bước (i):

Bổ sung natri borohydrua (51,4mg) ở nhiệt độ nước đá vào hỗn hợp của Hợp chất 35 (192mg), xeri(III) clorua heptahydrat (309mg), và metanol (3mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Bổ sung natri bicarbonat trong nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom/metanol (6/1). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 36 (120mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 280/0,97

[0281]

Bước (ii):

Bổ sung etansulfonyl clorua (0,058mL) ở nhiệt độ nước đá vào hỗn hợp của Hợp chất 36 (115mg), trietylamin (0,143mL), và THF (2mL), và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó, natri azit (107mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó hỗn hợp được khuấy. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ chất

trung gian phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 37 (80mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 305/1,25

[0282]

Bước (iii)

Hợp chất tiêu đề 38 (35mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 7 bằng cách sử dụng Hợp chất 37 (73mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 279/0,74

[0283]

Bước (iv)

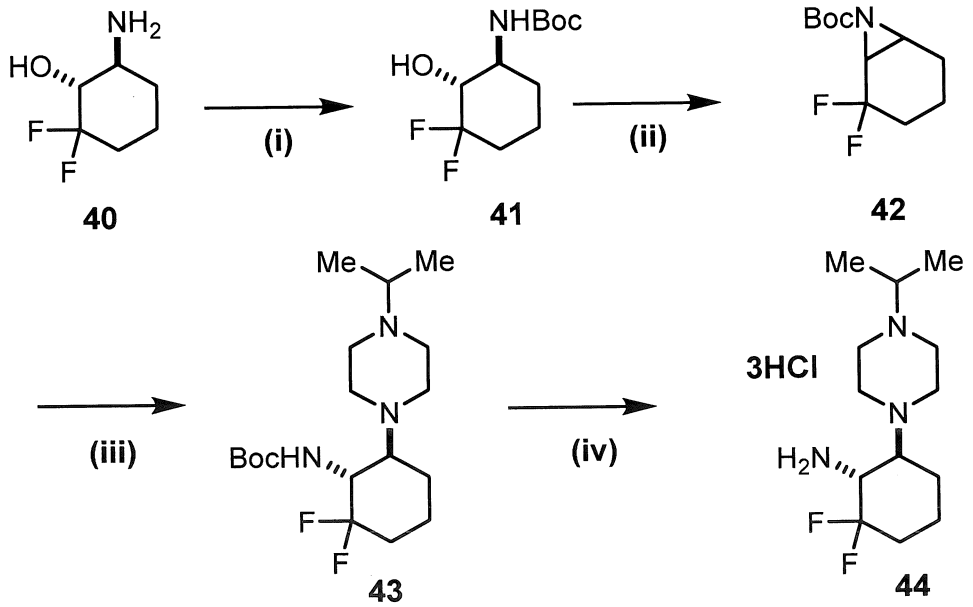
Hợp chất tiêu đề 39 (14,0mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 38 (14,4mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 512/1,14

[0284]

<u>Ví dụ tham chiếu 14:</u>

rac-(1R,6S)-2,2-Diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin trihydroclorua



[0285]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 41 (1,59g) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 4 bằng cách sử dụng Hợp chất 40 (1,69g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 252/0,73

[0286]

Bước (ii):

Bổ sung kali *tert*-butoxit (1,01g) ở nhiệt độ nước đá vào hỗn hợp của Hợp chất 41 (1,5g) và THF (30mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Sau đó, tosyl clorua (1,37g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 2,5 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được hòa tan trong 1,4-dioxan (30mL), và tosyl clorua (1,37g) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ nước đá. Dung dịch được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và amoni clorua trong nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng clorofom/etanol (3/1). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 42 (1,09g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 234/1,01

[0287]

Bước (iii):

Hỗn hợp của Hợp chất 42 (1,09g), 1-isopropylpiperazin (0,899g), và etanol (10mL) được khuấy trong 8 giờ gia nhiệt ở 120°C bằng thiết bị vi sóng. Sau đó, dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: etyl axetat/hexan)

để tạo ra hợp chất tiêu đề 43 (1,32g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 362/0,74

[0288]

Bước (iv):

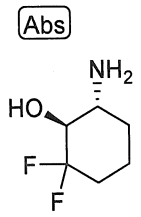
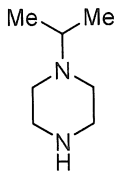
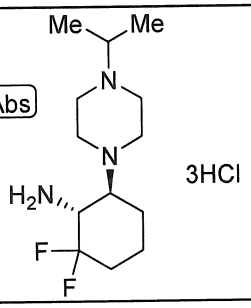
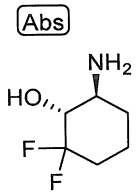
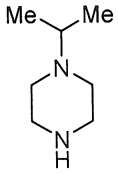
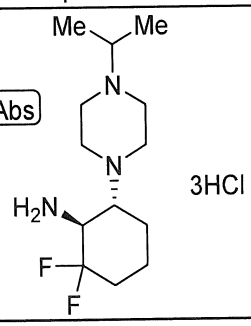
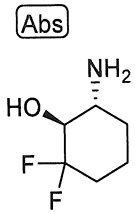
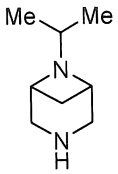
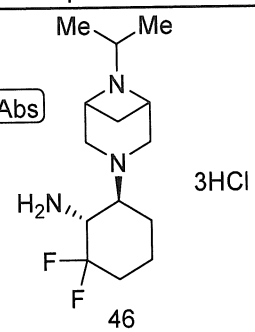
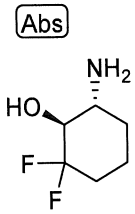
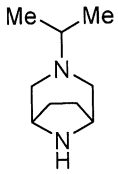
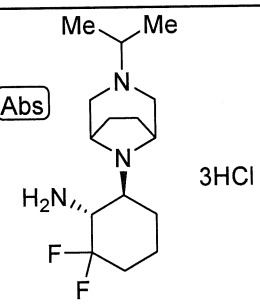
Hợp chất tiêu đề 44 (1,40g) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 43 (1,31g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 262/0,19

[0289]

Các Ví dụ tham chiếu 15 đến 17

Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu 15 đến 17 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 14 ở trên, bằng cách sử dụng chất đồng phân hoạt quang của Hợp chất 40 (là Nguyên liệu A) thay cho Hợp chất 40 ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 14 và mỗi hợp chất khởi đầu thích hợp (là Nguyên liệu B) thay cho 1-isopropylpiperazin ở Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 14.

Ví dụ tham chiếu	Nguyên liệu A	Nguyên liệu B	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
15				LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 262/0,19
15'				LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 262/0,19 (Phương pháp C)
16			 46	LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 274/0,242
17			 47	LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 288/0,239

[0290]

Ví dụ tham chiếu 15: (1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin trihydroclorua

Ví dụ tham chiếu 15': (1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 16: (1R,6S)-2,2-diflo-6-[6-(propan-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl]xyclohexan-1-amin

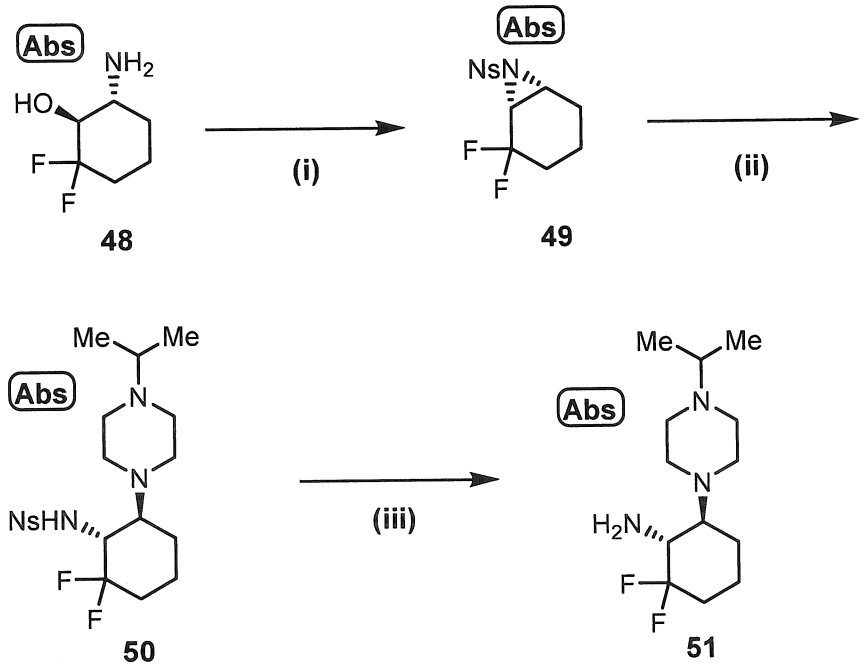
Ví dụ tham chiếu 17: (1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-

diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexan-1-amin

[0291]

Ví dụ tham chiếu 18:

(1R,6S)-2,2-Diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin



[0292]

Bước (i):

Bổ sung 2-nitrobenzensulfonyl clorua (10,5g) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Hợp chất 48 (5,94g), natri bicarbonat (13,2g), và THF (131mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Bổ sung natri bicarbonat trong nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được hòa tan trong THF (131mL), và trietylamin (11mL) và metansulfonyl clorua (3,67mL) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ nước đá. Hỗn hợp được khuấy. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được hòa tan trong axetonitril (393mL), và kali carbonat (16,3mg) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được

khuấy trong một giờ gia nhiệt ở 80°C. Vào hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 49 (9,25g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 319/0,94

[0293]

Bước (ii):

Hỗn hợp của Hợp chất 49 (7,1g), 1-isopropylpiperazin (3,56mL), và toluen (22,3mL) được khuấy trong một giờ gia nhiệt ở 110°C. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 50 (9,79g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 447/0,68

[0294]

Bước (iii):

Bổ sung natri hydrua (55 %, 0,215g) ở nhiệt độ nước đá vào hỗn hợp của benzenthiol (0,530mL) và toluen (11,2mL), và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 10 phút. Sau đó, bổ sung dung dịch của Hợp chất 50 (1g) trong toluen (9mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy gia nhiệt ở 60°C. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, dung dịch phản ứng được làm mát tới 0°C, và natri hydroxit trong nước 40% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng toluen. Vào lớp hữu cơ được bổ sung axit clohydric 5M ở nhiệt độ nước đá, và lớp nước được chiết từ hỗn hợp. Bổ sung natri hydroxit trong nước 40% vào lớp nước thu được, và hỗn hợp thu được được chiết một lần nữa bằng toluen. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân

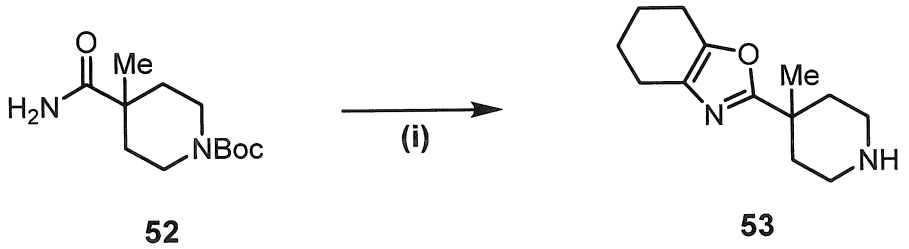
không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 51 (0,47g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 262/0,17

[0295]

Ví dụ tham chiếu 19:

2-(4-Metylpiperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzoxazol



Bước (i):

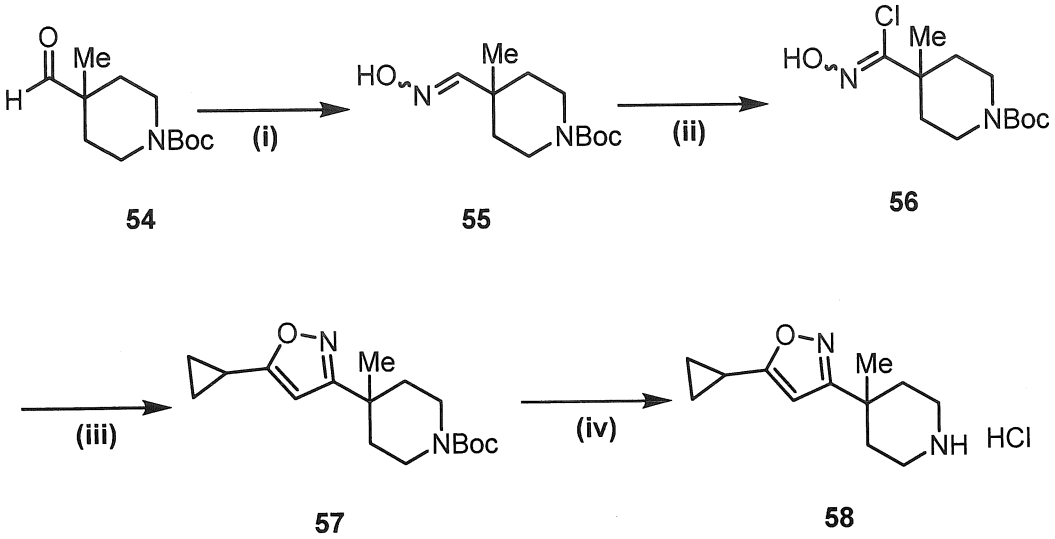
Hỗn hợp của Hợp chất 52 (120mg), 2-cloxyclohexanon (68,9mg), và DMF (1,5mL) được khuấy trong 11 giờ gia nhiệt ở 130°C bằng thiết bị vi sóng. Sau đó, bổ sung dung dịch hydro clorua/1,4-dioxan (0,25mL) vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ gia nhiệt ở 130°C bằng thiết bị vi sóng. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần còn lại thu được được hòa tan trong etanol. Natri hydroxit trong nước 15% (2mL) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ gia nhiệt ở 150°C bằng thiết bị vi sóng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 53 (14mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 221/0,57

[0296]

Ví dụ tham chiếu 20:

4-(5-Xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-4-metylpiperidin monohydroclorua



[0297]

Bước (i):

Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (550mg) vào hỗn hợp của Hợp chất 54 (900mg), natri axetat (650mg), và metanol (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát tới 0°C, và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 55 (1,23g).

[0298]

Bước (ii):

Bổ sung N-closucxinimit (252mg) vào hỗn hợp của Hợp chất 55 (416mg) và DMF (4mL), và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát tới 0°C, và nước (6mL) được bổ sung vào đó. Chất rắn kết tủa được thu gom trên giấy lọc, và được làm khô để tạo ra hợp chất tiêu đề 56 (326mg).

[0299]

Bước (iii):

Bổ sung Hợp chất 56 (326mg) và natri bicarbonat (198mg) vào hỗn hợp của etynylxyclopropan (117mg) và toluen (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp

được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô trong chân không. Sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 57 (348mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 307/1,13

[0300]

Bước (iv):

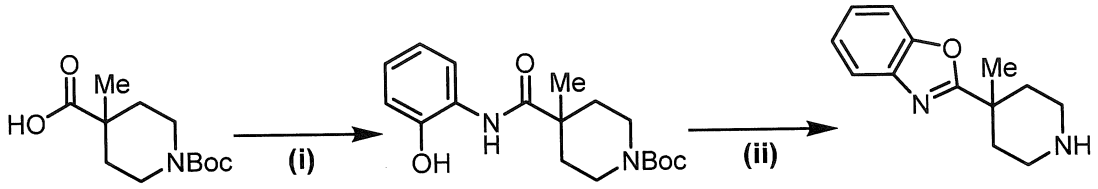
Hợp chất tiêu đề 58 (307mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 57 (337mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 207/0,49

[0301]

<u>Ví dụ tham chiếu 21</u>

2-(4-Metylpiperidin-4-yl)-1,3-benzoxazol



59 **60** **61**

[0302]

Bước (i):

Bổ sung isobutyl clorofomat (819mg) và diisopropyletylamin (3,88g) ở nhiệt độ nước đá vào dung dịch của Hợp chất 59 (1,46g) trong THF (30mL), và hỗn hợp được khuấy trong một giờ. 2-Aminophenol (655mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ gia nhiệt ở 70°C. Dung dịch phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất tiêu đề 60 (710mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 335/2,28 (Phương pháp B)

[0303]

Bước (ii):

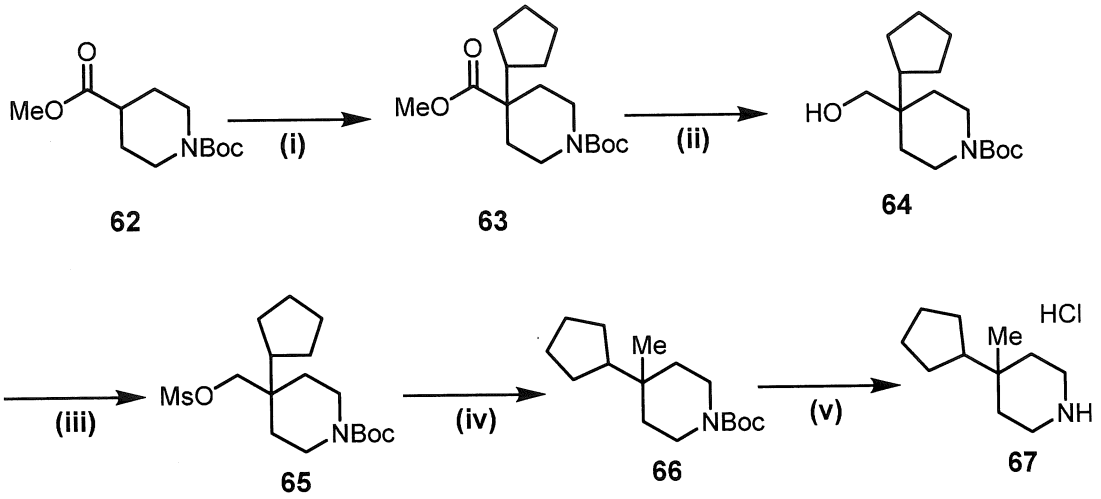
Hỗn hợp của Hợp chất 60 (204mg) và axit axetic (1,10mL) được khuấy trong 2 giờ gia nhiệt ở 90°C, và được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được hòa tan trong clorofom (2mL), và axit triflometansulfonic (2,1mL) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, etyl axetat và natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào phần còn lại. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất tiêu đề 61 (99mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 217/1,36 (Phương pháp B)

[0304]

<u>Ví dụ tham chiếu 22</u>

4-Xyclopentyl-4-metylpiperidin monohydroclorua



[0305]

Bước (i):

Bổ sung lithi diisopropylamit (2 M, 5,18mL) ở -78°C vào hỗn hợp của Hợp chất 62 (700mg) và THF (14mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Bổ sung bromoxyclopentan (1,23mL) và kali iodua (478mg) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm, và sau đó nước được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng

etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất tiêu đề 63 (468mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 312/1,26

[0306]

Bước (ii):

Bổ sung Hợp chất 63 (371mg) và THF (6mL) ở nhiệt độ nước đá vào hỗn hợp của lithi nhôm hydrua (104mg) và THF (3mL), và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, nước (0,104mL), natri hydroxit trong nước 15% (0,104mL), và sau đó nước (0,312mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất tiêu đề 64 (320mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 284/1,06

[0307]

Bước (iii):

Bổ sung metansulfonyl clorua (0,104mL) vào hỗn hợp của Hợp chất 64 (314mg), trietylamin (0,309mL), và THF (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất tiêu đề 65 (290mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 362/1,15

[0308]

Bước (iv):

Bổ sung lithi trietylborohydrua (0,99 M, 1,55mL) vào hỗn hợp của Hợp chất 65 (278mg) và THF (3mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch phản ứng được gia nhiệt tới 70°C. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, dung dịch phản ứng được làm mát tới 0°C, và amoni clorua trong nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 66 (100mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 268/1,42

[0309]

Bước (v):

Hợp chất tiêu đề 67 (58,5mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 66 (90mg).

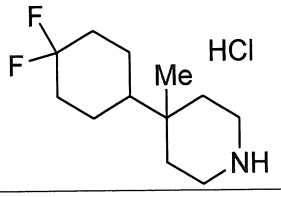
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 168/0,62

[0310]

<u>Ví dụ tham chiếu 23:</u>

4-(4,4-Difloxyclohexyl)-4-metylpiperidin monohydroclorua

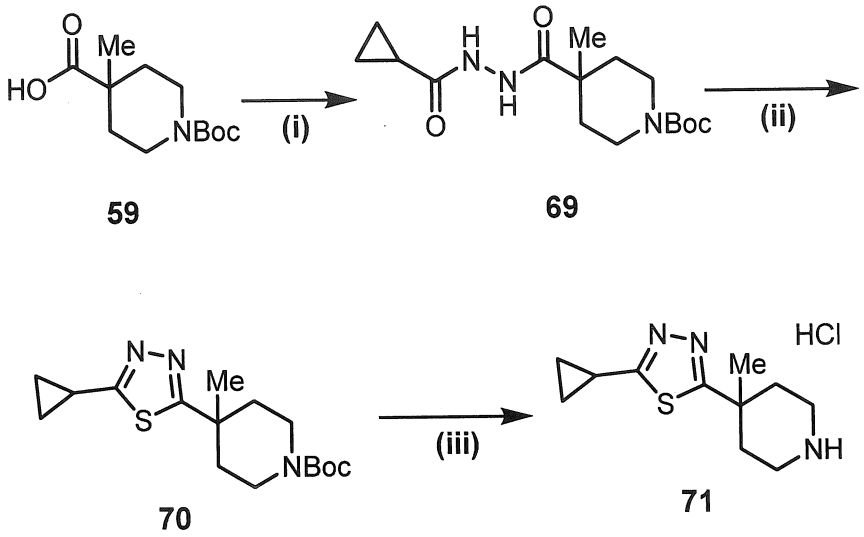
Hợp chất của Ví dụ tham chiếu 23 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 22 ở trên, bằng cách sử dụng 1,1-diflo-4-iodoxyclohexan thay cho bromoxyclopentan ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 22.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
23		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 218/0,57

[0311]

<u>Ví dụ tham chiếu 24:</u>

4-(5-Xyclopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-metylpiperidin monohydroclorua



[0312]

Bước (i):

Bổ sung HATU (686mg) và diisopropyletylamin (1,15mL) vào hỗn hợp của Hợp chất 59 (399mg), xyclopropancarbohydrazit hydroclorua (269mg), và DMF (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 69 (520mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 326/0,74

[0313]

Bước (ii):

Bổ sung thuốc thử Lawesson (349mg) vào hỗn hợp của Hợp chất 69 (255mg) và toluen (6mL), và hỗn hợp được khuấy có hồi lưu trong một giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát tới 0°C, và natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) và sau đó bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat)

để tạo ra hợp chất tiêu đề 70 (102mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 324/1,08

[0314]

Bước (iii):

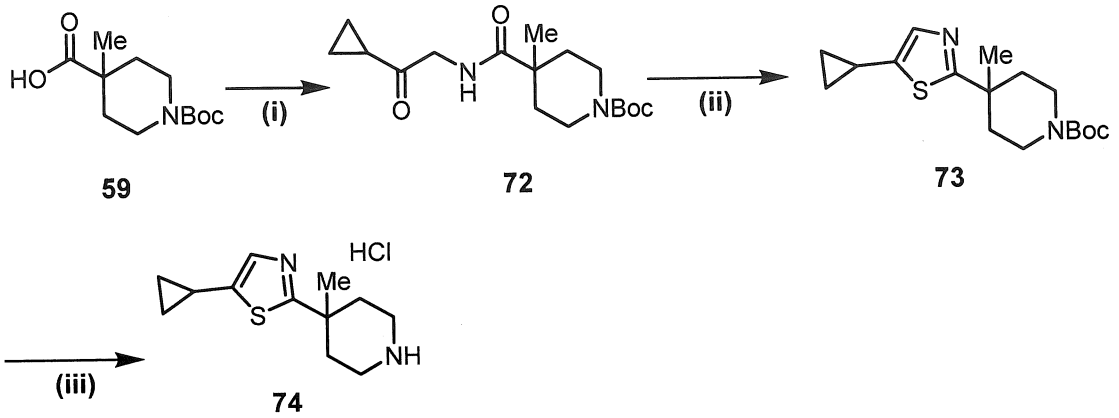
Hợp chất tiêu đề 71 (78mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 70 (92mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 224/0,45

[0315]

Ví dụ tham chiếu 25:

4-(5-Xyclopropyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-metylpiperidin monohydroclorua



[0316]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 72 (796mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 24 bằng cách sử dụng Hợp chất 59 (718mg) và 2-amino-1-xyclopropylethan-1-one hydroclorua (400mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 325/0,83

[0317]

Bước (ii):

Bổ sung thuốc thử Lawesson (205mg) vào hỗn hợp của Hợp chất 72 (127mg), pyridin (0,063mL), và toluen (3mL), và hỗn hợp được khuấy có hồi lưu trong 14 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và sau

đó natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 73 (76,3mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 323/1,43

[0318]

Bước (iii):

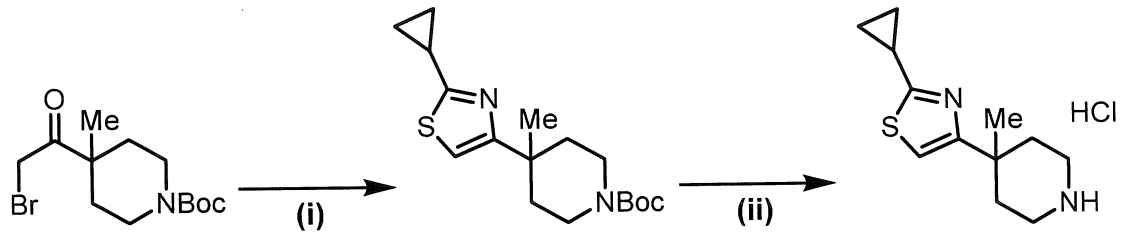
Hợp chất tiêu đề 74 (66,5mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 73 (77mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 223/0,67

[0319]

<u>Ví dụ tham chiếu 26:</u>

4-(2-Xyclopropyl-1,3-thiazol-4-yl)-4-metylpiperidin monohydroclorua



75 **76** **77**

[0320]

Bước (i):

Dung dịch của Hợp chất 75 (532mg) và xyclopropancarbothioamit (168mg) trong metanol (6mL) được khuấy có hồi lưu trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó natri bicarbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 76 (119mg).

[0321]

Bước (ii):

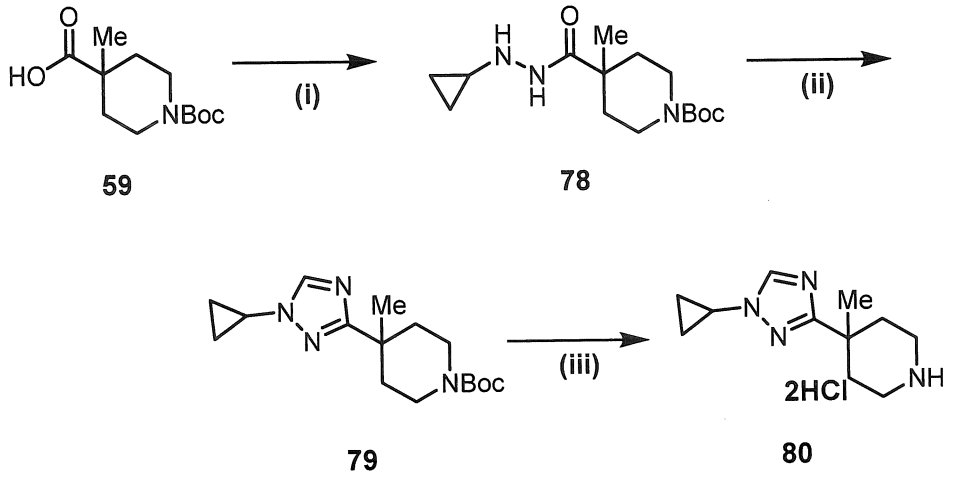
Hợp chất tiêu đề 77 (137mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 76 (119mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 223/0,572

[0322]

Ví dụ tham chiếu 27:

4-(1-Xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4-metylpiperidin dihydroclorua



[0323]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 78 (648mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 24 bằng cách sử dụng Hợp chất 59 (611mg) và xyclopropylhydrazin hydroclorua (300mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 298/0,80

[0324]

Bước (ii):

Hỗn hợp của Hợp chất 78 (374mg), amoni format (1,43g), và trimetyl orthoformat (2,78mL) được khuấy gia nhiệt ở 100°C. Sau khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được cô. Bổ sung nước vào phần còn lại thu được, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat

khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 79 (163mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 307/0,89

[0325]

Bước (iii):

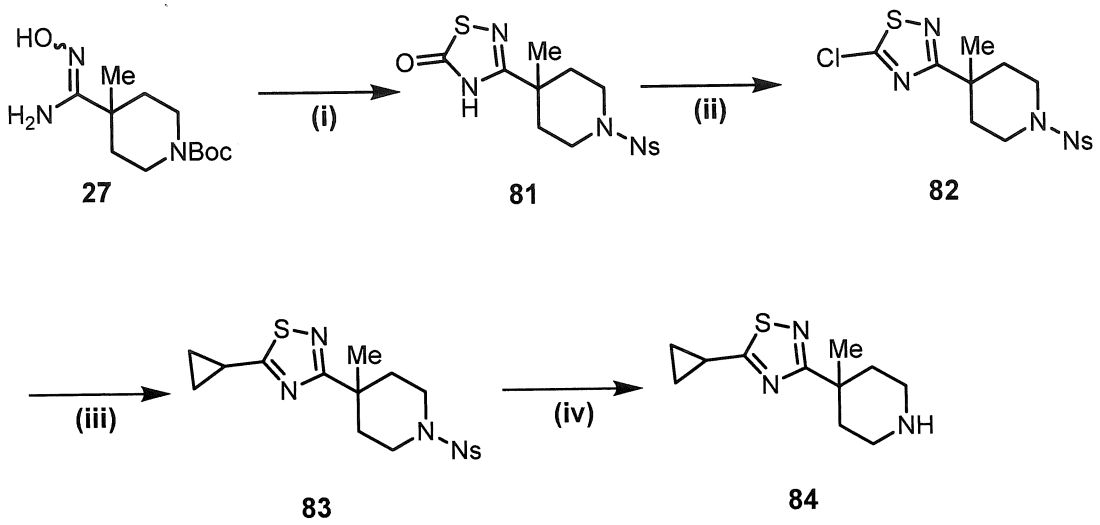
Hợp chất tiêu đề 80 (142mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 79 (144mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 207/0,39

[0326]

<u>Ví dụ tham chiếu 28:</u>

4-(5-Xyclopropyl-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin



[0327]

Bước (i):

Bổ sung thiocarbonylimidazol (0,864mg) ở nhiệt độ nước đá vào dung dịch của Hợp chất 27 (1,04g) trong THF (15mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, dung dịch phản ứng được làm mát tới 0°C, và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và được cô trong chân không.

Phần còn lại thu được được hòa tan trong THF (15mL), và phức chất bo triflorua-dietyl ete (1,52mL) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C. Hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng có khuấy. Sau khi phản ứng được hoàn thành, natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat).

Bổ sung dung dịch hydro clorua/dioxan (4 M, 5,05mL) ở 0°C vào dung dịch của hợp chất được tinh chế trong THF (15mL), và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy. Sau khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và phần còn lại thu được được hòa tan trong THF (15mL). Bổ sung trietylamin (3,38mL) và 2-nitrobenzensulfonyl clorua (0,985g) vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề 81 (627mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 385/0,93

[0328]

Bước (ii):

Bổ sung phosphoryl clorua (0,572mL) vào hỗn hợp của Hợp chất 81 (590mg), pyridin (0,248mL), và toluen (7mL), và hỗn hợp được khuấy có hồi lưu. Sau khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được bổ sung vào natri bicarbonat trong nước ở 0°C, và hỗn hợp được lọc. Phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 82 (432mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 403/1,21

[0329]

Bước (iii):

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (30,1mg) vào hỗn hợp của Hợp chất 82 (210mg), xyclopropyl kẽm(II) bromua (0,5 M, 3,13mL), và THF (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 83 (84mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 409/1,24

[0330]

Bước (iv):

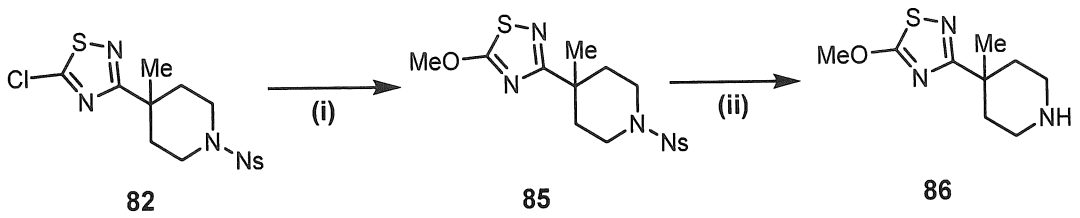
Bổ sung kali carbonat (145mg) vào hỗn hợp của Hợp chất 83 (71,4mg), 1-dodecanthiol (0,251mL), và axetonitril (3mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom/metanol (6/1). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat => clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề 84 (38mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 224/0,52

[0331]

<u>Ví dụ tham chiếu 29:</u>

4-(5-Metoxy-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin



[0332]

Bước (i):

Bổ sung natri metoxit (28%, 285mg) vào dung dịch của Hợp chất 82 (119mg) trong metanol (2mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 85 (97,1mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 399/1,18

[0333]

Bước (ii):

Hợp chất tiêu đề 86 (14,9mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 28 bằng cách sử dụng Hợp chất 85 (91,6mg).

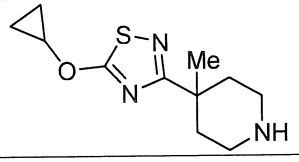
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 214/0,48

[0334]

<u>Ví dụ tham chiếu 30:</u>

4-[5-(Xyclopropyloxy)-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-4-metylpiperidin

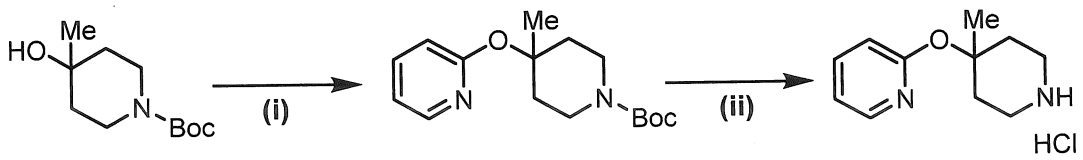
Hợp chất của Ví dụ tham chiếu 30 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 29 ở trên, bằng cách sử dụng rượu xyclopropyl và natri hydrua thay cho natri metoxit ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 29.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
30		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 240/0,56

[0335]

Ví dụ tham chiếu 31:

2-[(4-Metylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin monohydroclorua



88 **89** **90**

[0336]

Bước (i):

Bổ sung natri hydrua (55 %, 48,2mg) ở nhiệt độ nước đá vào dung dịch của Hợp chất 88 (183mg) trong DMF (2mL), và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Bổ sung 2-flopyridin (0,109mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát tới 0°C. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 89 (18mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 293/1,29

[0337]

Bước (ii):

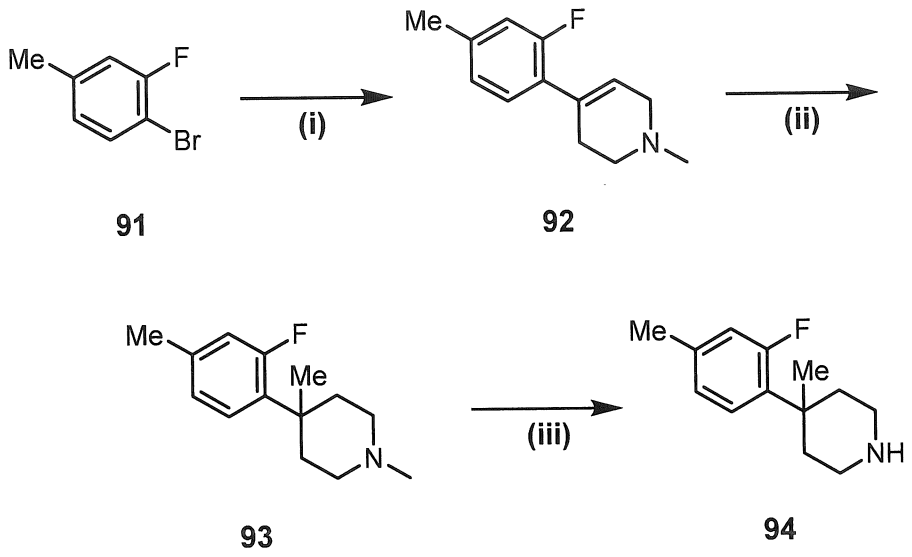
Hợp chất tiêu đề 90 (13,2mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 89 (14,7mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 193/0,48

[0338]

Ví dụ tham chiếu 32:

4-(2-Flo-4-metylphenyl)-4-metylpiperidin



[0339]

Bước (i):

Bổ sung diclo(1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (45,6mg) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Hợp chất 91 (211mg), este pinacol axit 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-boronic (274mg), kali carbonat (386mg), 1,2-dimetoxymetan (4mL), và nước (1mL), và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt có hồi lưu. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 92 (32mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 206/0,51

[0340]

Bước (ii):

Bổ sung dung dịch n-butyllithi (1,57 M, 0,68mL) ở -18°C vào dung dịch của Hợp chất 92 (137mg) trong THF (3mL), và hỗn hợp được làm mát thêm tới -50°C. Dimetyl sulfat được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở -50°C trong một giờ. Bổ sung amoniac trong nước vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên

natri sulfat, và được cô trong chân không để tạo ra phần còn lại.

Phần còn lại thu được được hòa tan trong metanol (3mL), và natri borohydrua (80mg) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ nước đá. Sau khi phản ứng được hoàn thành, natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 93 (32mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 222/0,63

[0341]

Bước (iii):

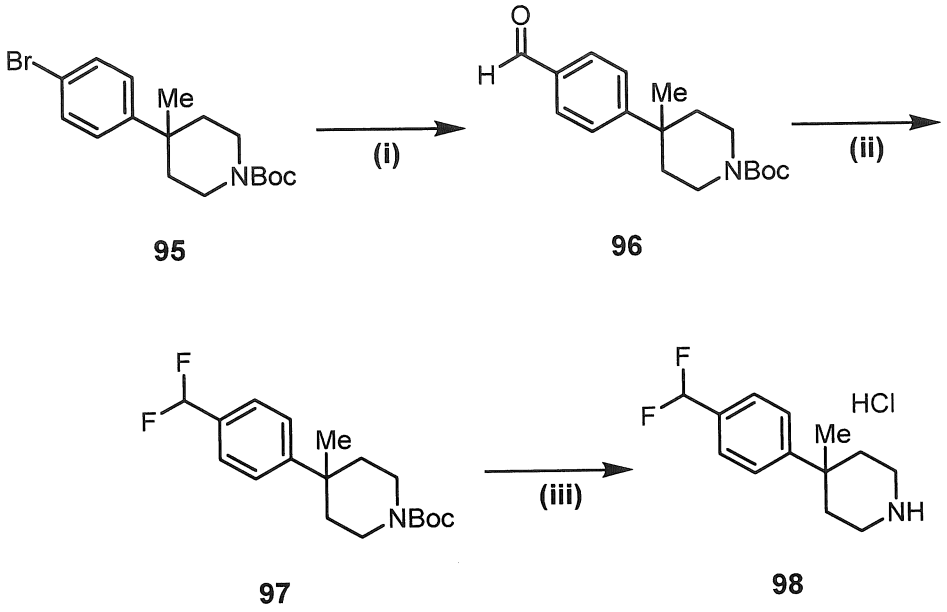
Bổ sung 1-cloetyl clorofomat (0,045mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của Hợp chất 93 (30,4mg) trong 1,2-dicloetan (3mL), và hỗn hợp được gia nhiệt có hồi lưu. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, và clorofom và natri hydroxit trong nước được bổ sung vào phần còn lại thu được. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề 94 (22mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 208/0,66

[0342]

<u>Ví dụ tham chiếu 33:</u>

4-[4-(Diflometyl)phenyl]-4-metylpiperidin monohydroclorua



[0343]

Bước (i):

Bổ sung dung dịch n-butyllithi (1,57 M, 1,15mL) ở -78°C vào dung dịch của Hợp chất 95 (490mg) trong THF (6mL), và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Bổ sung DMF (0,535mL) vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được làm ấm tới 0°C. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 96 (256mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 304/1,10

[0344]

Bước (ii):

Bổ sung Deoxo-Fluor(R) (0,285mL) ở nhiệt độ nước đá vào dung dịch của Hợp chất 96 (157mg) trong diclometan (2mL), và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được bổ sung vào natri bicarbonat trong nước trong bồn nước đá, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột

silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 97 (110mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 326/1,20

[0345]

Bước (iii):

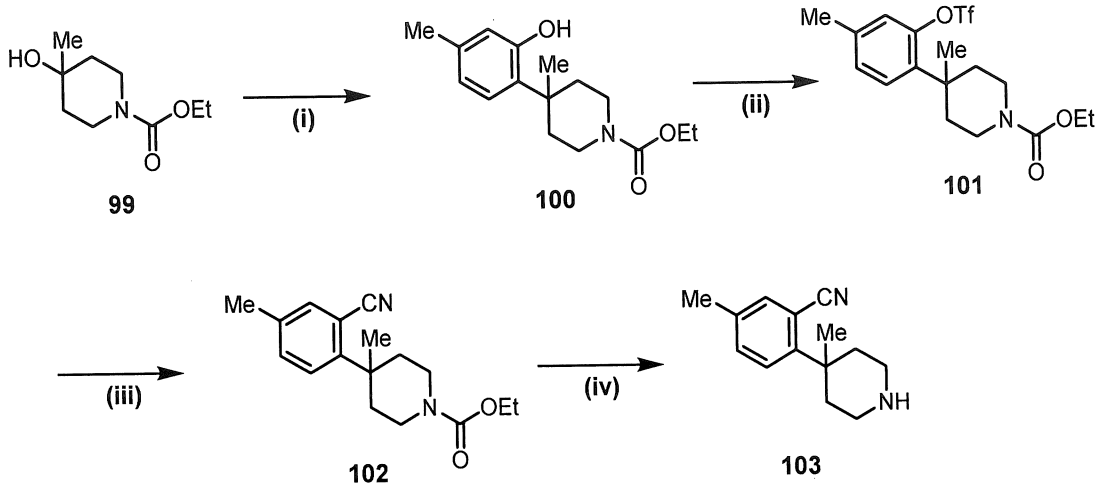
Hợp chất tiêu đề 98 (84,5mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 97 (104,8mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 226/0,60

[0346]

Ví dụ tham chiếu 34:

5-Metyl-2-(4-metylpiperidin-4-yl)benzonitril



[0347]

Bước (i):

Bổ sung axit triflometansulfonic (1,01mL) vào hỗn hợp của Hợp chất 99 (267mg) và m-cresol (1,20mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được bổ sung vào natri bicarbonat trong nước ở 0°C, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 100 (388mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 278/1,01

[0348]

Bước (ii):

Bổ sung N-phenylbis(triflometansulfonimit) (175mg) vào hỗn hợp của Hợp chất 100 (113mg), kali carbonat (169mg), và THF (4mL), và hỗn hợp được khuấy gia nhiệt ở 120°C bằng thiết bị vi sóng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 101 (138mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 410/1,26

[0349]

Bước (iii):

Hợp chất tiêu đề 102 (40,8mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 28 bằng cách sử dụng Hợp chất 101 (130mg) và kẽm xyanua (55,8mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 287/1,07

[0350]

Bước (iv):

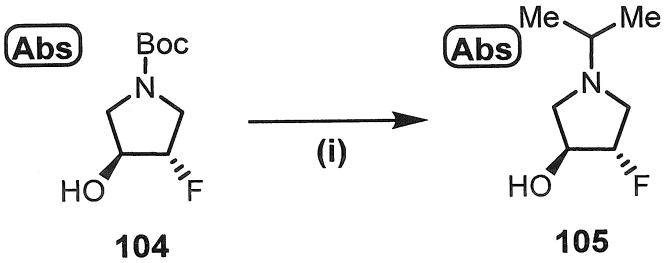
Bổ sung kali hydroxit (78mg) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của Hợp chất 102 (40mg) trong 2-propanol (3mL), và sau đó hỗn hợp được khuấy gia nhiệt ở 110°C bằng thiết bị vi sóng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng clorofom/etanol (4/1). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề 103 (20,6mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 215/0,57

[0351]

Ví dụ tham chiếu 35:

(3S,4S)-4-Flo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-ol



Bước (i):

Bổ sung hydro clorua/1,4-dioxan (4 M, 6mL) ở 0°C vào dung dịch của Hợp chất 104 (500mg) trong clorofom (2mL), và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, dung dịch phản ứng được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được hòa tan trong clorofom (2mL). Bổ sung axeton (1,79mL), natri axetat (200mg), và natri triaxetoxyborohydrua (1,03g) ở 0°C vào dung dịch, và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy. Sau khi phản ứng được hoàn thành, natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom/metanol (5/1). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 105 (348mg).

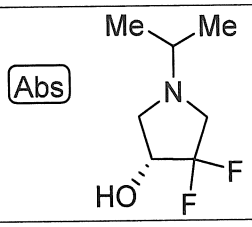
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 148/0,17

[0352]

Ví dụ tham chiếu 36:

(3R)-4,4-Diflo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-ol

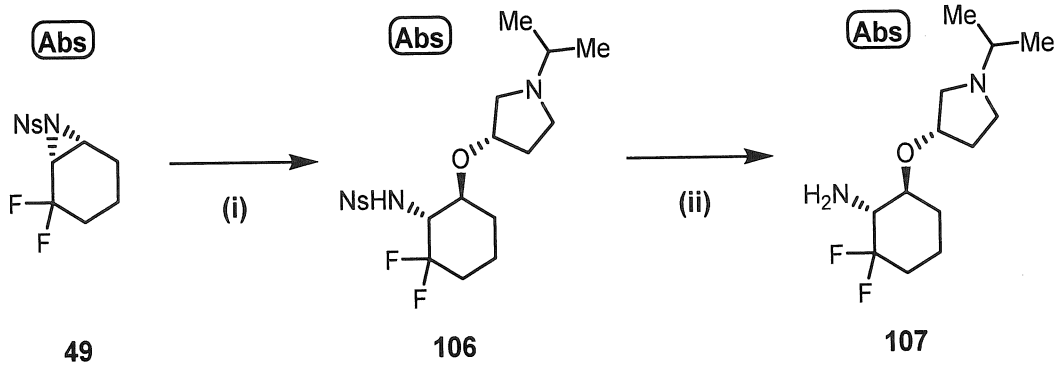
Hợp chất của Ví dụ tham chiếu 36 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 35 ở trên, bằng cách sử dụng hợp chất khởi đầu thích hợp thay cho Hợp chất 104 ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 35.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
36		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 166/0,19

[0353]

Ví dụ tham chiếu 37:

(1R,6S)-2,2-Diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexan-1-amin



[0354]

Bước (i):

Hỗn hợp của Hợp chất 49 (1,5g), (S)-1-isopropylpyrolidin-3-ol (0,792mg), và NMP (1mL) được khuấy gia nhiệt ở 150°C. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, dung dịch phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: clorofom/metanol/trietylamin) và sau đó by sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 106 (1,03g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 448/0,78

[0355]

Bước (ii):

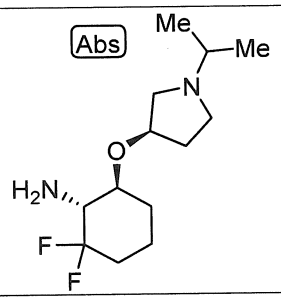
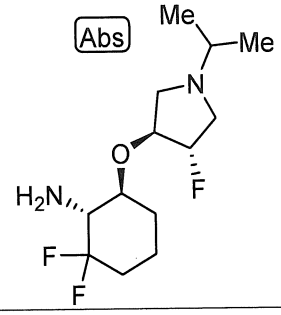
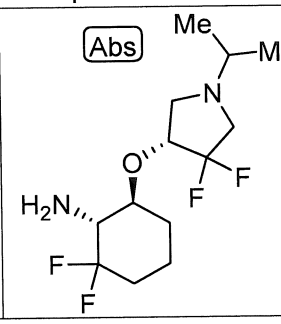
Hợp chất tiêu đề 107 (43mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 106 (100mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 263/0,22

[0356]

Các Ví dụ tham chiếu 38 đến 40:

Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu 38 đến 40 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 37 ở trên, bằng cách sử dụng mỗi hợp chất khởi đầu thích hợp thay cho (S)-1-isopropylpyrolidin-3-ol ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 37.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
38		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 263/0,151
39		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 281/0,18
40		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 299/0,35

[0357]

Ví dụ tham chiếu 38: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

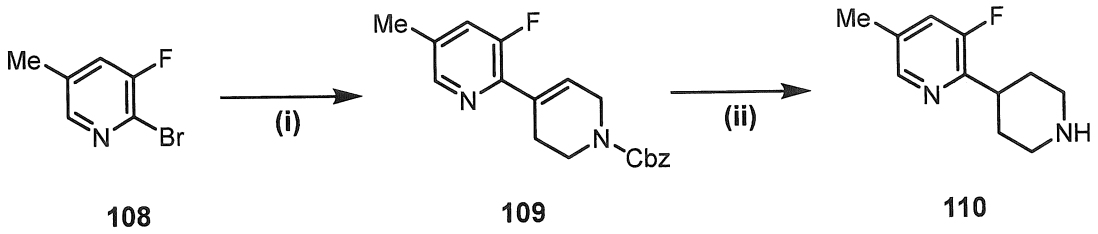
Ví dụ tham chiếu 39: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S,4S)-4-flo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 40: (1R,6S)-6-{[(3R)-4,4-diflo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexan-1-amin

[0358]

Ví dụ tham chiếu 41:

3-Flo-5-metyl-2-(piperidin-4-yl)pyridin



[0359]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 109 (90,5mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 32 bằng cách sử dụng Hợp chất 108 (72,4mg) và 1-carbobenzoxy-1,2,3,6-tetrahydro-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)pyridin.

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 327/1,04 (Phương pháp C)

[0360]

Bước (ii):

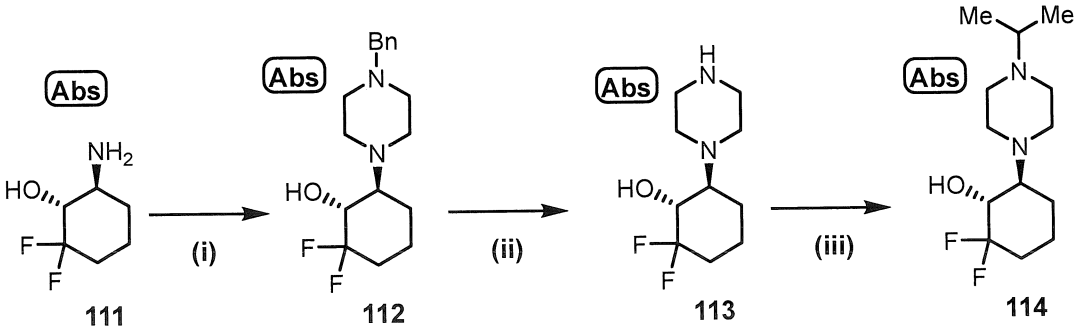
Bổ sung paladi/cacbon (88,0mg) vào dung dịch của Hợp chất 109 (88,0mg) trong etyl axetat (1,5mL), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 8 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc bằng Celite, và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 110 (22,2mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 195/0,35 (Phương pháp C)

[0361]

Ví dụ tham chiếu 42:

(1R,6S)-2,2-Diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-ol



[0362]

Bước (i):

Bổ sung N-benzyl-N,N-bis(2-cloetyl)amin hydroclorua (586mg) vào dung dịch của Hợp chất 111 (300mg) và natri bicarbonat (634mg) trong etanol (10mL), và hỗn hợp được khuấy gia nhiệt ở 120°C bằng thiết bị vi sóng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 112 (398mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 311/0,46

[0363]

Bước (ii):

Hợp chất tiêu đề 113 (289mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 112 (389mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 221/0,16

[0364]

Bước (iii):

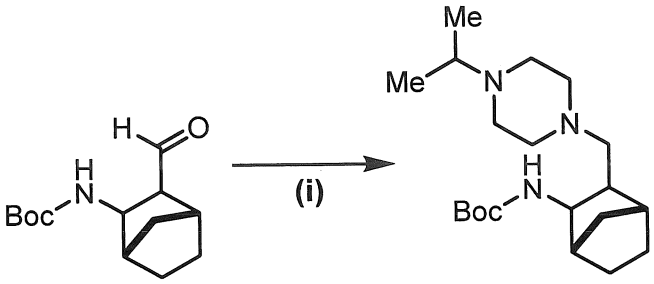
Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (1,5g) ở 0°C vào hỗn hợp của Hợp chất 113 (389mg), axeton (1,73mL), và diclometan (6mL), và hỗn hợp được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy được tiếp tục trong 1,5 giờ. Bổ sung nước ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 114 (255mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 263/0,36

[0365]

<u>Ví dụ tham chiếu 43:</u>

tert-Butyl [(1S,4R)-3-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]carbamat



115 **116**

Bước (i):

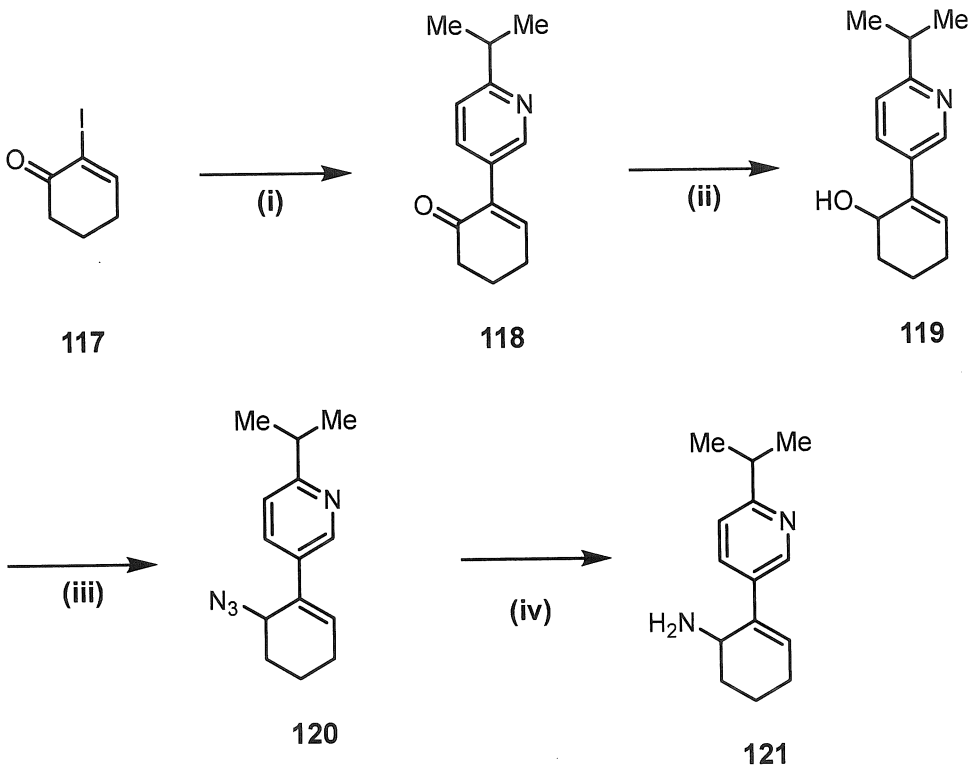
Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (635mg) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Hợp chất 115 (239mg), 1-isopropylaziridin (128mg), axit axetic (0,086mL), và THF (2,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Bổ sung natri bicarbonat trong nước ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 116 (310mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 352/1,35 (Phương pháp B)

[0366]

<u>Ví dụ tham chiếu 44:</u>

rac-2-[6-(Propan-2-yl)pyridin-3-yl]xyclohex-2-en-1-amin



[0367]

Bước (i):

Bổ sung sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (129mg) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của Hợp chất 117 (350mg), 6-isopropylpyridin-3-yl boronat (273mg), xesi carbonat (1,28g), 1,4-dioxan (5mL), và nước (1mL), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Bổ sung nước ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 118 (168mg).

[0368]

Bước (ii) đến Bước (iv):

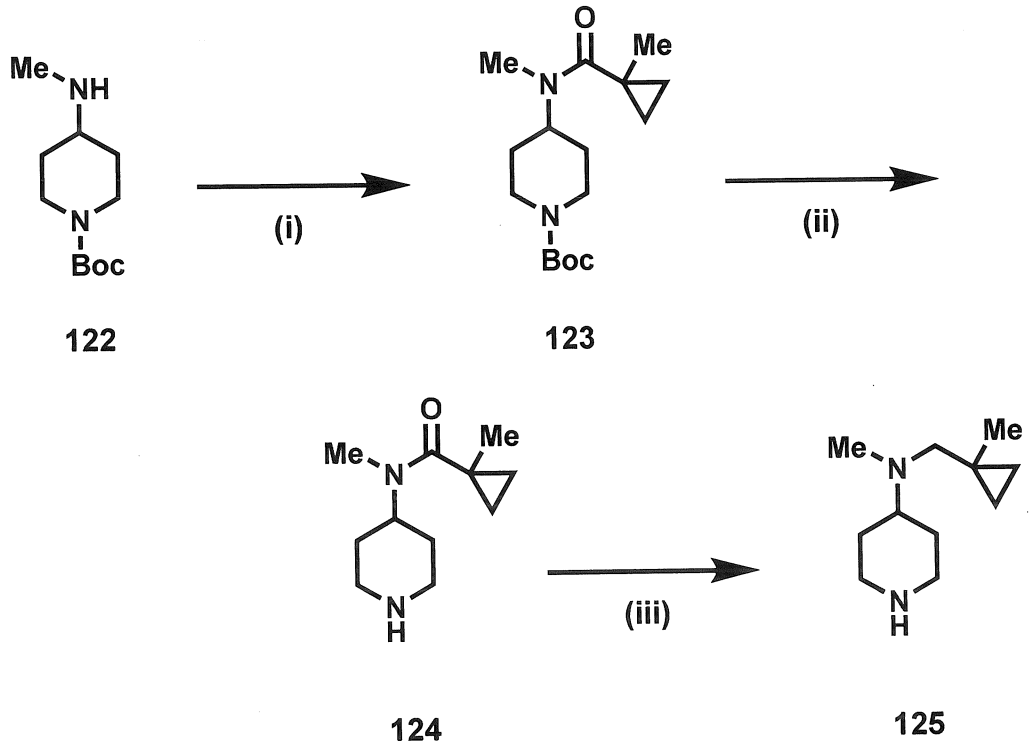
Hợp chất tiêu đề 121 (29,7mg) được điều chế theo cách tương tự như các Bước (i) đến (iii) trong Ví dụ tham chiếu 13 bằng cách sử dụng Hợp chất 118 (68,2mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 217/0,39

[0369]

Ví dụ tham chiếu 45:

N-Metyl-N-[(1-metylxyclopropyl)metyl]piperidin-4-amin



[0370]

Bước (i):

Bổ sung HATU (1,24g) vào dung dịch của *tert*-butyl 4-(metylamino)piperidin-1-carboxylat (584mg), 1-metylxyclopropan—1-carboxylic axit (300mg), và trietylamin (0,76mL) trong DMF (4mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 123 (926mg).

[0371]

Bước (ii):

Bổ sung axit clohydric (trong CPME, 5 M, 2,7mL) ở 0°C vào dung dịch của Hợp chất 123 (806mg) trong clorofom (4,5mL), và dung dịch phản ứng được

làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề 124 (477mg).

[0372]

Bước (iii):

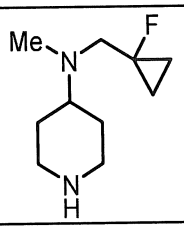
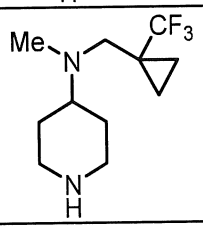
Hợp chất tiêu đề 125 (203mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 22 bằng cách sử dụng Hợp chất 124 (413mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút):183/0,15

[0373]

Các Ví dụ tham chiếu 46 - 47

Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu 46 - 47 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 45 ở trên, bằng cách sử dụng mỗi hợp chất khởi đầu thích hợp thay cho axit 1-metylxyclopropan-1-carboxylic ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 45.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
46		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 187/0,14
47		LCMS: [M+H]+/Rt (phút): 237/0,19

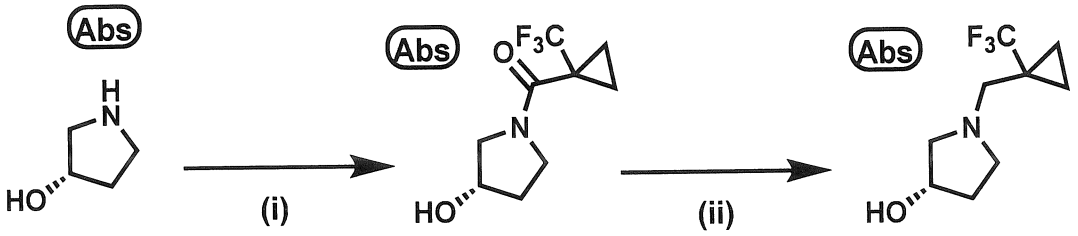
[0374]

Ví dụ tham chiếu 46: N-[(1-floxyclopropyl)metyl]-N-metylpiperidin-4-amin

Ví dụ tham chiếu 47: N-metyl-N-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]metyl}piperidin-4-amin

[0375]

Ví dụ tham chiếu 48: (3S)-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]metyl}pyrolidin-3-ol



126 127 128

[0376]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 127 (196mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 45 bằng cách sử dụng (S)-3-pyrolidinol (103mg) và axit 1-(triflometyl)xyclopropan-1-carboxylic (200mg).

[0377]

Bước (ii):

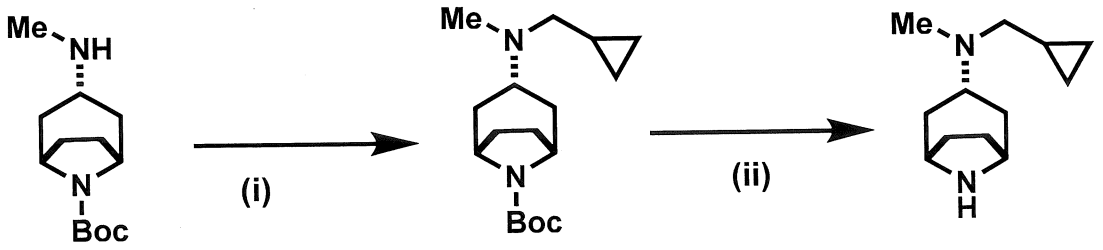
Hợp chất tiêu đề 128 (87,2mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 45 bằng cách sử dụng Hợp chất 127 (184mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút):210/0,30

[0378]

<u>Ví dụ tham chiếu 49:</u>

(1R,3S,5S)-N-(Xyclopropylmetyl)-N-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]oxtan-3-amin



129 130 131

[0379]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 130 (178mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 42 bằng cách sử dụng Hợp chất 129 (146mg) và xyclopropan-carbaldehyt (170mg).

[0380]

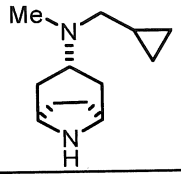
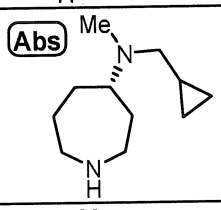
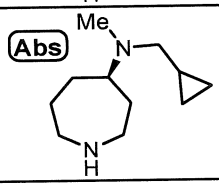
Bước (ii):

Hợp chất tiêu đề 131 (106mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 45 bằng cách sử dụng Hợp chất 130 (166mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 195/0,14

Các Ví dụ tham chiếu 50 - 52

Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu 50 - 52 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 49 ở trên, bằng cách sử dụng mỗi hợp chất khởi đầu thích hợp thay cho Hợp chất 129 ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 49.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
50		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 195/0,14
51		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 183/0,14
52		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 183/0,14

[0381]

Ví dụ tham chiếu 50: (1R,3R,5S)-N-(xyclopropylmetyl)-N-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin

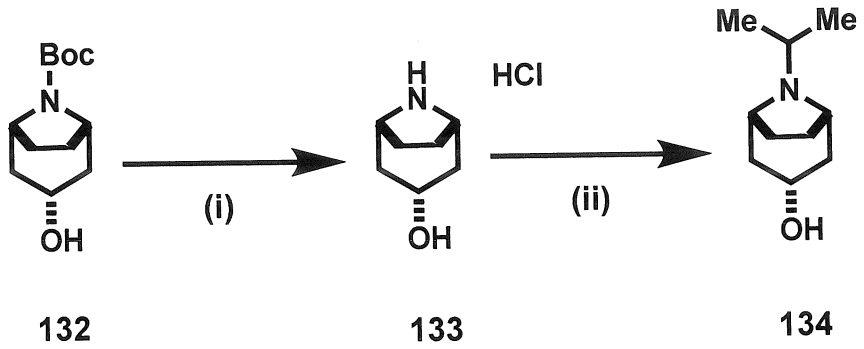
Ví dụ tham chiếu 51: (4S)-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylazepan-4-amin

Ví dụ tham chiếu 52: (4R)-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylazepan-4-amin

[0382]

Ví dụ tham chiếu 53:

(1R,3S,5S)-8-(Propan-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-ol



[0383]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 132 (3g).

Bước (ii):

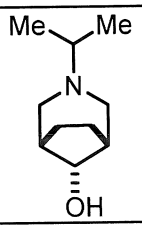
Hợp chất tiêu đề 134 (1,98g) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 42 bằng cách sử dụng Hợp chất 133 và axeton (1,3g).

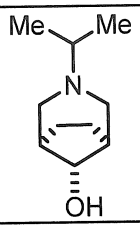
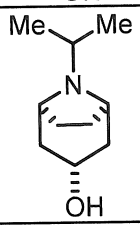
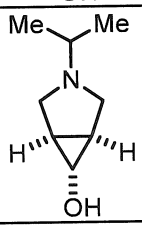
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 170/0,15

[0384]

Các Ví dụ tham chiếu 54 - 57

Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu 54 - 57 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu ở trên 53, bằng cách sử dụng mỗi hợp chất khởi đầu thích hợp thay cho Hợp chất 132 ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 53.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
54		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 170/0,25

55		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 170/0,15
56		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 170/0,24
57		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 142/0,15

[0385]

Ví dụ tham chiếu 54: (1R,5S,8R)-3-(propan-2-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-ol

Ví dụ tham chiếu 55: (1R,5S,8S)-3-(propan-2-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-ol

Ví dụ tham chiếu 56: (1R,3R,5S)-8-(propan-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-ol

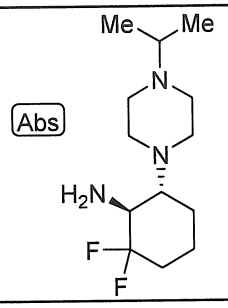
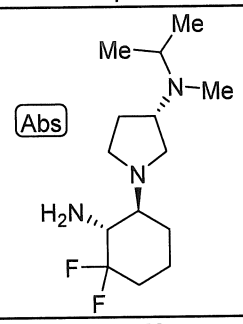
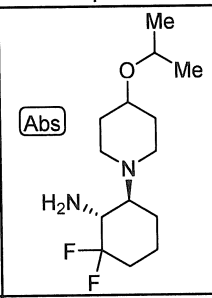
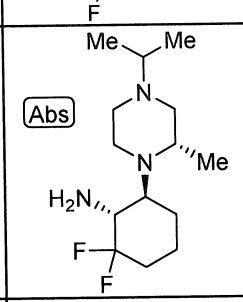
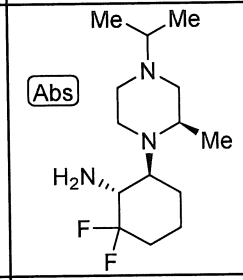
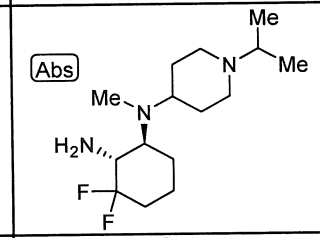
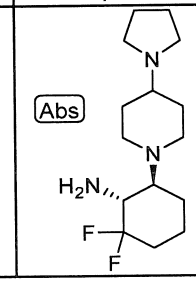
Ví dụ tham chiếu 57: (1R,5S,6S)-3-(propan-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-ol

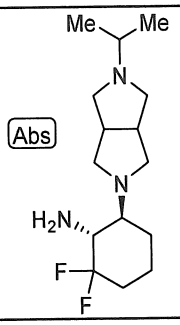
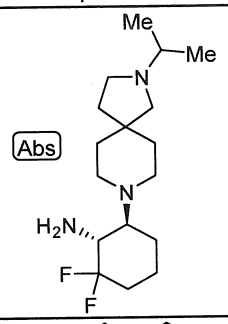
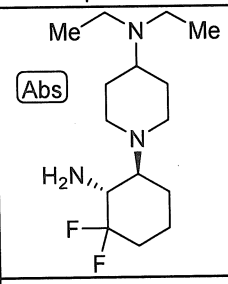
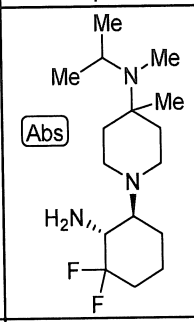
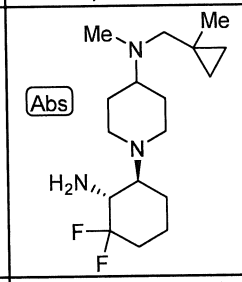
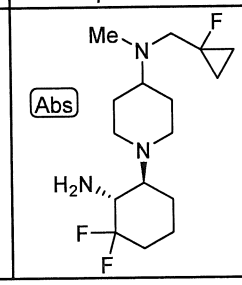
[0386]

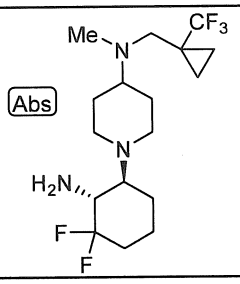
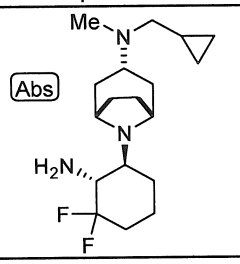
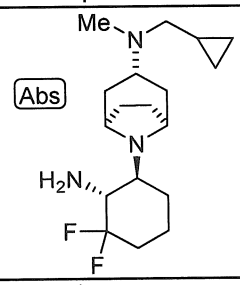
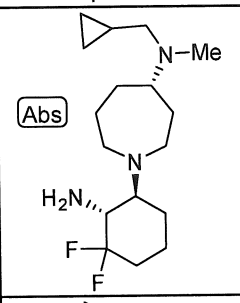
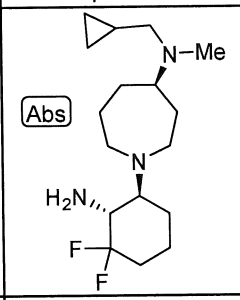
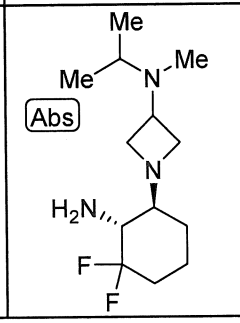
Các Ví dụ tham chiếu 58 - 79

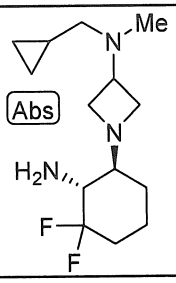
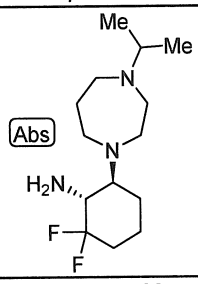
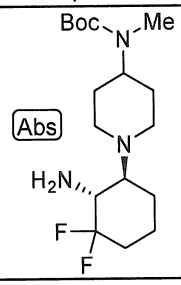
Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu 58 - 79 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 18 ở trên, bằng cách sử dụng mỗi hợp chất khởi đầu thích hợp thay cho 1-isopropylpiperazin ở Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 18.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo

58		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 262/0,17
59		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 276/0,28
60		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 277/0,55
61		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 276/0,20
62		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 276/0,20
63		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 290/0,24
64		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 288/0,31

65		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 288/0,32
66		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 316/0,35
67		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 290/0,38
68		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 304/0,32
69		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 316/0,36
70		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 320/0,36

71		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 370/0,48
72		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 328/0,51
73		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 328/0,39
74		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 316/0,49
75		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 316/0,46
76		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 262/0,15

77		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 274/0,15
78		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 276/0,24
79		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 348/0,66

[0387]

Ví dụ tham chiếu 58: (1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 59: (3S)-1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-metyl-N-(propan-2-yl)pyrolidin-1-amin

Ví dụ tham chiếu 60: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{4-[(propan-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 61: (1R,6S)-2,2-diflo-6-[(2S)-2-metyl-4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 62: (1R,6S)-2,2-diflo-6-[(2R)-2-metyl-4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 63: (1S,2R)-3,3-diflo-N^1-metyl-N^1-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]xyclohexan-1,2-diamin

Ví dụ tham chiếu 64: (1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 65: (1R,6S)-2,2-diflo-6-[5-(propan-2-

yl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl]xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 66: (1R,6S)-2,2-diflo-6-[2-(propan-2-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl]xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 67: 1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N,N-dietylpiperidin-4-amin

Ví dụ tham chiếu 68: 1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N,4-dimetyl-N-(propan-2-yl)piperidin-4-amin

Ví dụ tham chiếu 69: 1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-metyl-N-[(1-metylxyclopropyl)metyl]piperidin-4-amin

Ví dụ tham chiếu 70: 1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-[(1-floxyclopropyl)metyl]-N-metylpiperidin-4-amin

Ví dụ tham chiếu 71: 1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-metyl-N-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]metyl}piperidin-4-amin

Ví dụ tham chiếu 72: (1R,3R,5S)-8-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-(xyclopropylmetyl)-N-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin

Ví dụ tham chiếu 73: (1R,3S,5S)-8-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-(xyclopropylmetyl)-N-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin

Ví dụ tham chiếu 74: (4S)-1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylazepan-4-amin

Ví dụ tham chiếu 75: (4R)-1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylazepan-4-amin

Ví dụ tham chiếu 76: 1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-metyl-N-(propan-2-yl)azetidin-3-amin

Ví dụ tham chiếu 77: 1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylazetidin-3-amin

Ví dụ tham chiếu 78: (1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)-1,4-diazepan-

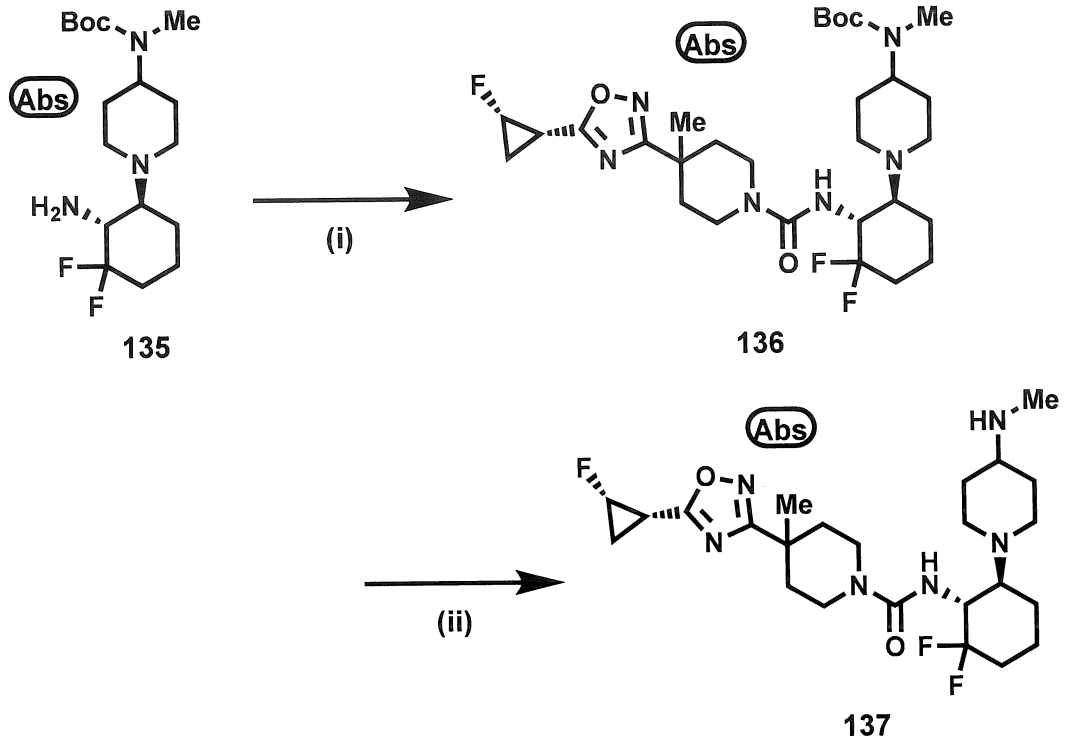
1-yl]xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 79: *tert*-butyl {1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]piperidin-4-yl}metylcarbamat

[0388]

Ví dụ tham chiếu 80:

N-{(1R,6S)-2,2-Diflo-6-[4-(metylamino)piperidin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



[0389]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 136 (2,92g) được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 19 bằng cách sử dụng Hợp chất của Ví dụ tham chiếu 79 (2,61g).

[0390]

Bước (ii):

Bổ sung TFA (5,56g) vào dung dịch của Hợp chất 136 (2,92g) trong toluen (24mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không, phần còn lại thu được được hòa tan trong

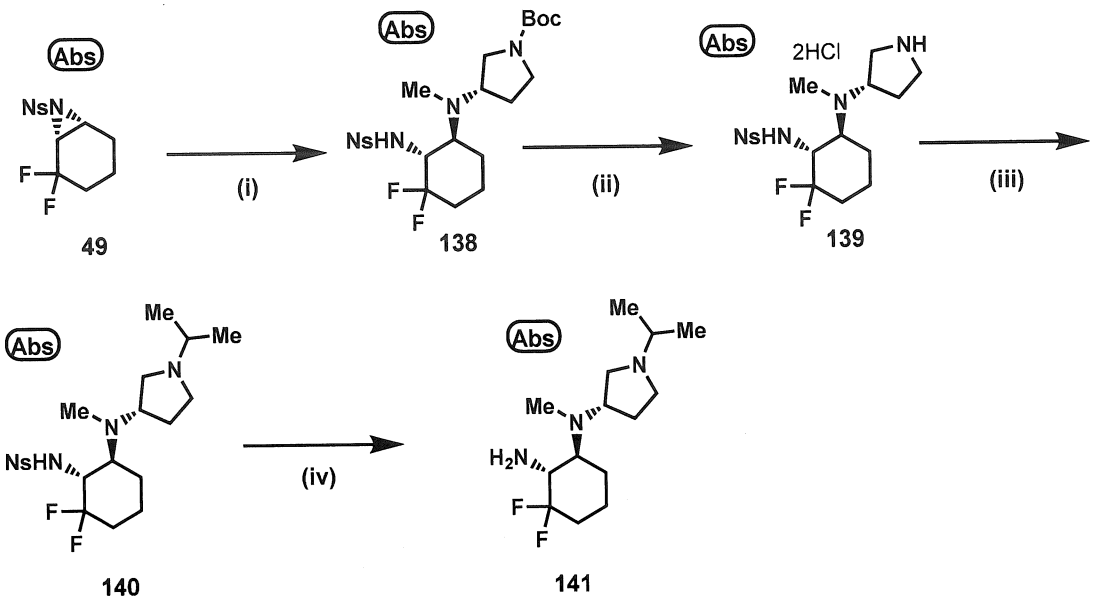
nước, và natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 137 (2,38g).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút):499/0,49 (Phương pháp C)

[0391]

<u>Ví dụ tham chiếu 81:</u>

(1S,2R)-3,3-Diflo-N^1-metyl-N^1-[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]xyclohexan-1,2-diamin



[0392]

Bước (i):

Hợp chất 138 (2,61g) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 18, bằng cách sử dụng *tert*-butyl (3S)-3-(metylamino)pyrolidin-1-carboxylat thay cho 1-isopropylpiperazin ở Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 18.

[0393]

Bước (ii):

Hợp chất tiêu đề 139 (2,59g) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 138 (2,61g).

[0394]

Bước (iii):

Hợp chất tiêu đề 140 (1,97g) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 42 bằng cách sử dụng Hợp chất 139 (2,59g) và axeton (3,87mL).

[0395]

Bước (iv):

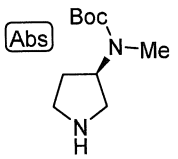
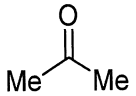
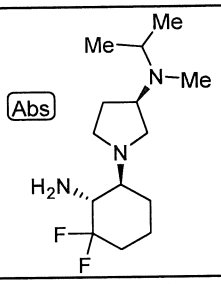
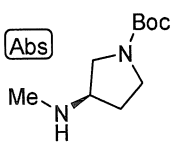
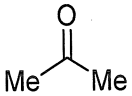
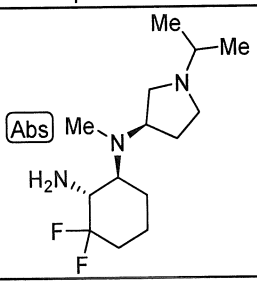
Hợp chất tiêu đề 141 (925mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 140 (1,97g).

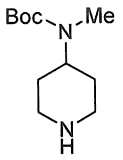
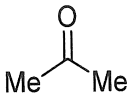
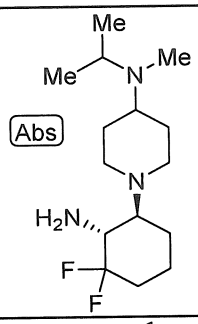
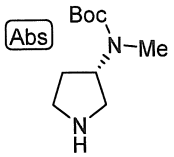
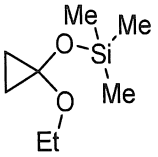
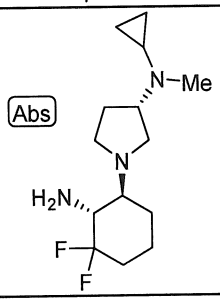
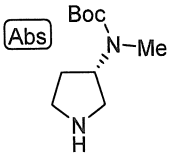
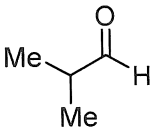
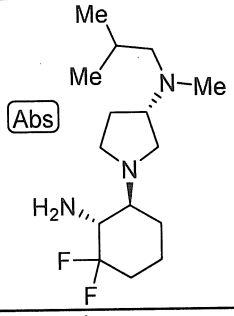
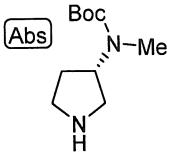
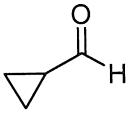
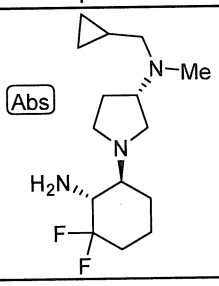
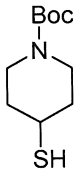
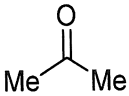
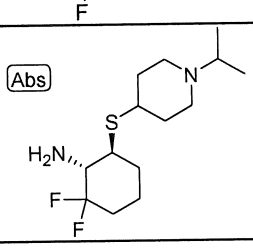
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 276/0,15

[0396]

<u>Các Ví dụ tham chiếu 82 - 88</u>

Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu 82 - 88 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ tham chiếu 81, bằng cách sử dụng hợp chất khởi đầu thích hợp (Nguyên liệu A) thay cho *tert*-butyl (3S)-3-(metylamino)pyrolidin-1-carboxylat ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 81, và mỗi hợp chất khởi đầu thích hợp (Nguyên liệu B) thay cho axeton ở Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 81.

Ví dụ tham chiếu	Nguyên liệu A	Nguyên liệu B	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
82				LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 276/0,28
83				LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 276/0,16

84				LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 290/0,34
85				LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 274/0,30
86				LCMS: [M+H]+/Rt (phút): 290/0,37
87				LCMS: [M+H]+/Rt (phút): 288/0,36
88				LCMS: [M+H]+/Rt (phút): 293/0,33

[0397]

Ví dụ tham chiếu 82: (3R)-1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-metyl-N-(propan-2-yl)pyrolidin-1-amin

Ví dụ tham chiếu 83: (1S,2R)-3,3-diflo-N^1-metyl-N^1-[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]xyclohexan-1,2-diamin

Ví dụ tham chiếu 84: 1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-metyl-N-(propan-2-yl)piperidin-4-amin

Ví dụ tham chiếu 85: (3S)-1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-

xyclopropyl-N-metylpyrolidin-1-amin

Ví dụ tham chiếu 86: (3S)-1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-metyl-N-(2-metylpropyl)pyrolidin-1-amin

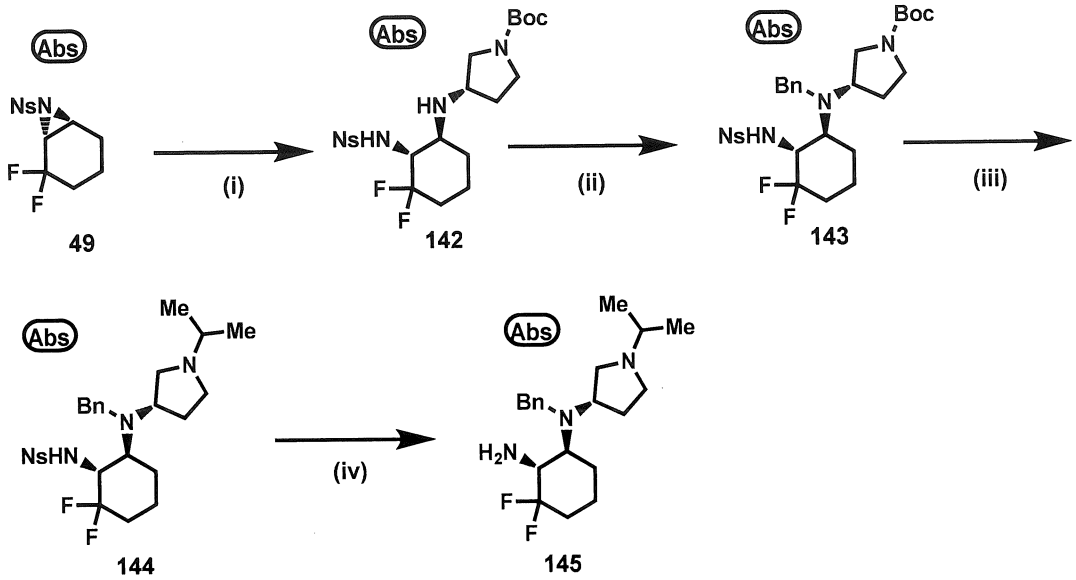
Ví dụ tham chiếu 87: (3S)-1-[(1S,2R)-2-amino-3,3-difloxyclohexyl]-N-(xyclopropylmetyl)-N-metylpyrolidin-1-amin

Ví dụ tham chiếu 88: (1S,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]sulfanyl}xyclohexan-1-amin

[0398]

<u>Ví dụ tham chiếu 89:</u>

(1S,2R)-N^1-Benzyl-3,3-diflo-N^1-[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]xyclohexan-1,2-diamin



[0399]

Bước (i):

Hợp chất 142 (2,19g) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 18, bằng cách sử dụng *tert*-butyl (3S)-3-aminopyrolidin-1-carboxylat thay cho 1-isopropylpiperazin ở Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 18.

[0400]

Bước (ii):

Hợp chất tiêu đề 143 (240mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước

(iii) trong Ví dụ tham chiếu 42 bằng cách sử dụng Hợp chất 142 (990mg) và benzaldehyt (312mg).

[0401]

Bước (iii):

Hợp chất tiêu đề 144 (161mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) và Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 81 bằng cách sử dụng Hợp chất 143 (235mg).

[0402]

Bước (iv):

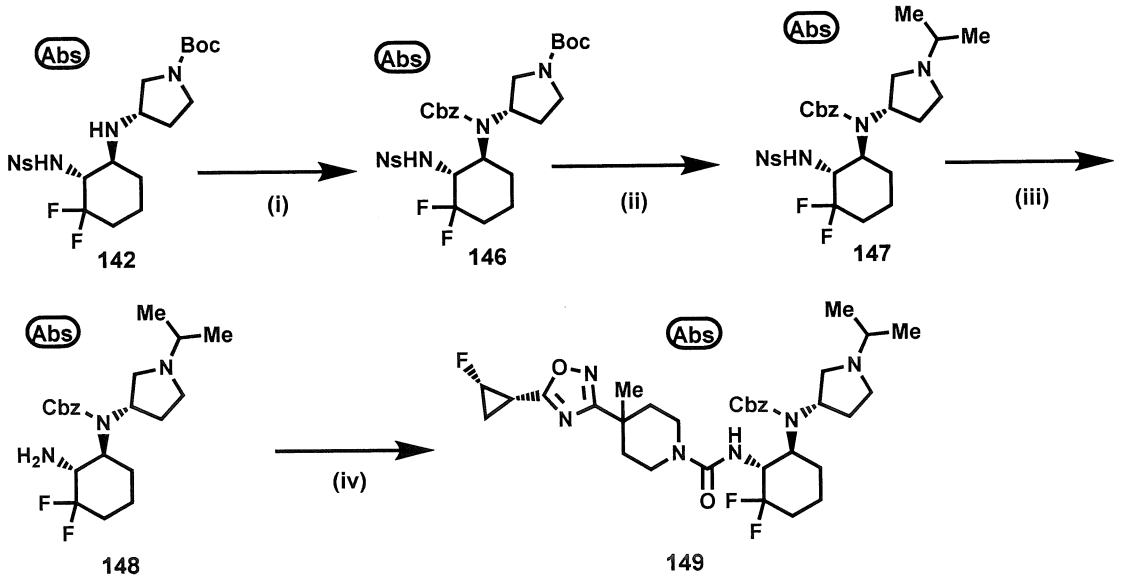
Hợp chất tiêu đề 145 (87,4mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 144 (158mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 352/0,42 (Phương pháp C)

[0403]

<u>Ví dụ tham chiếu 90:</u>

Benzyl {(1S,2R)-3,3-diflo-2-[(4-{5-[(1S,2S)-2-floxycloprop yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carbonyl)amino]xyclohexyl}[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]carbamat



[0404]

Bước (i):

Bổ sung benzyl clorofomat (345mg) và natri axetat (116mg) ở 0°C vào dung dịch của Hợp chất 142 (680mg) trong hỗn hợp của dioxan và nước (10 mL/3,3mL), và dung dịch phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, dung dịch phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 146 (530mg).

[0405]

Bước (ii):

Hợp chất tiêu đề 147 (256mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) và Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 81 bằng cách sử dụng Hợp chất 146 (530mg).

[0406]

Bước (iii):

Hợp chất tiêu đề 148 (137mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 147 (254mg).

[0407]

Bước (iv):

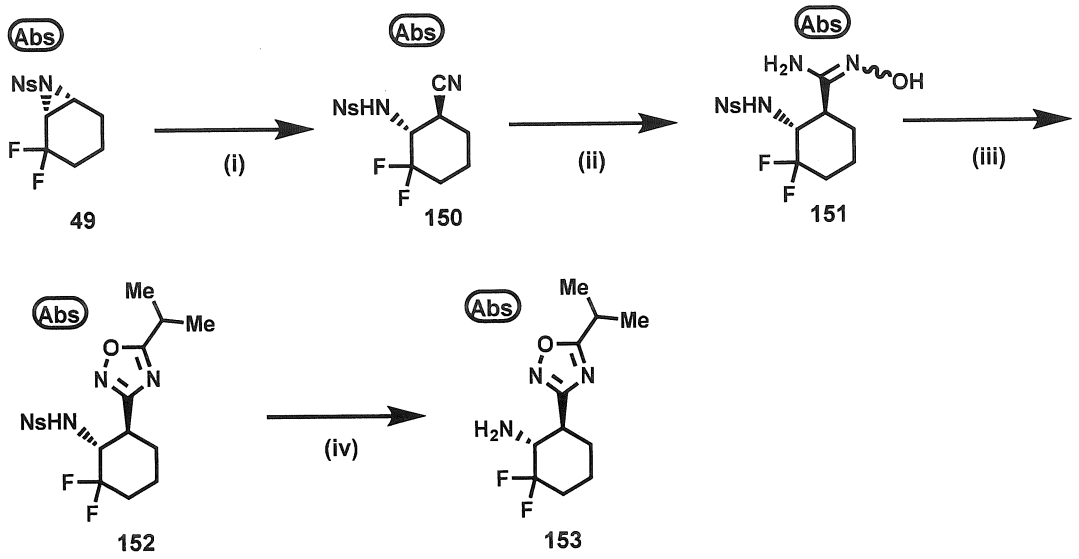
Hợp chất tiêu đề 149 (175mg) được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 19 bằng cách sử dụng Hợp chất 148 (135mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 647/0,79 (Phương pháp C)

[0408]

<u>Ví dụ tham chiếu 91:</u>

(1R,6S)-2,2-Diflo-6-[5-(propan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]xyclohexan-1-amin



[0409]

Bước (i):

Bổ sung natri xyanua (495mg) và lithi perclorat (67mg) vào dung dịch của Hợp chất 49 (2,01g) trong axetonitril (12,6mL), và dung dịch phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 150 (2,05g).

[0410]

Bước (ii):

Hợp chất tiêu đề 151 (1,88g) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 8 bằng cách sử dụng Hợp chất 150 (2,04g).

[0411]

Bước (iii):

Hợp chất tiêu đề 152 (89,7mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) và Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 8 bằng cách sử dụng Hợp chất 151 (200mg) và axit isobutyric (53,6mg).

[0412]

Bước (iv):

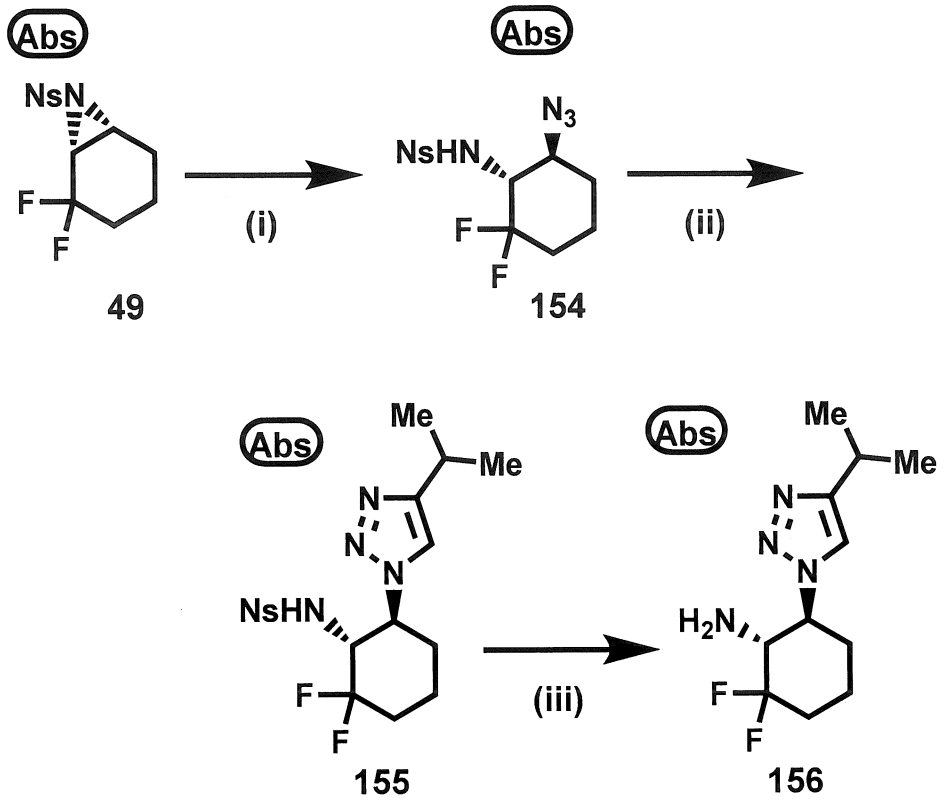
Hợp chất tiêu đề 153 (41,5mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 152 (87,7mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 246/0,37 (Phương pháp C)

[0413]

Ví dụ tham chiếu 92:

(1R,6S)-2,2-Diflo-6-[4-(propan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexan-1-amin



[0414]

Bước (i):

Bổ sung natri azit (490mg) vào dung dịch của Hợp chất 49 (1,6g) trong hỗn hợp của axetonitril và nước (23 mL/2,5mL), và dung dịch phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 1,5 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, natri bicarbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 154 (1,78g).

[0415]

Bước (ii):

Bổ sung natri ascorbat (30,2mg), tris(2-benzimidazolylmetyl)amin (46,5mg), và 3-metylbut-1-yn (156mg) vào dung dịch của Hợp chất 154 (550mg) trong hỗn hợp của metanol và THF (11,4 mL/2,3 mL/4mL). Dung dịch đồng sulfat (18,2mg) trong nước (3,8mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và được cô trong chân không. Sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 155 (353mg).

[0416]

Bước (iii):

Hợp chất tiêu đề 156 (168mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 155 (353mg).

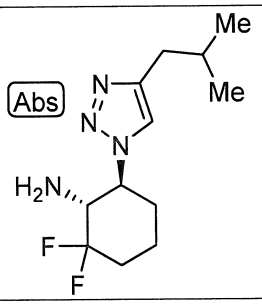
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 245/0,42

[0417]

<u>Ví dụ tham chiếu 93:</u>

(1R,6S)-2,2-Diflo-6-[4-(2-metylpropyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]xyclohexan-1-amin

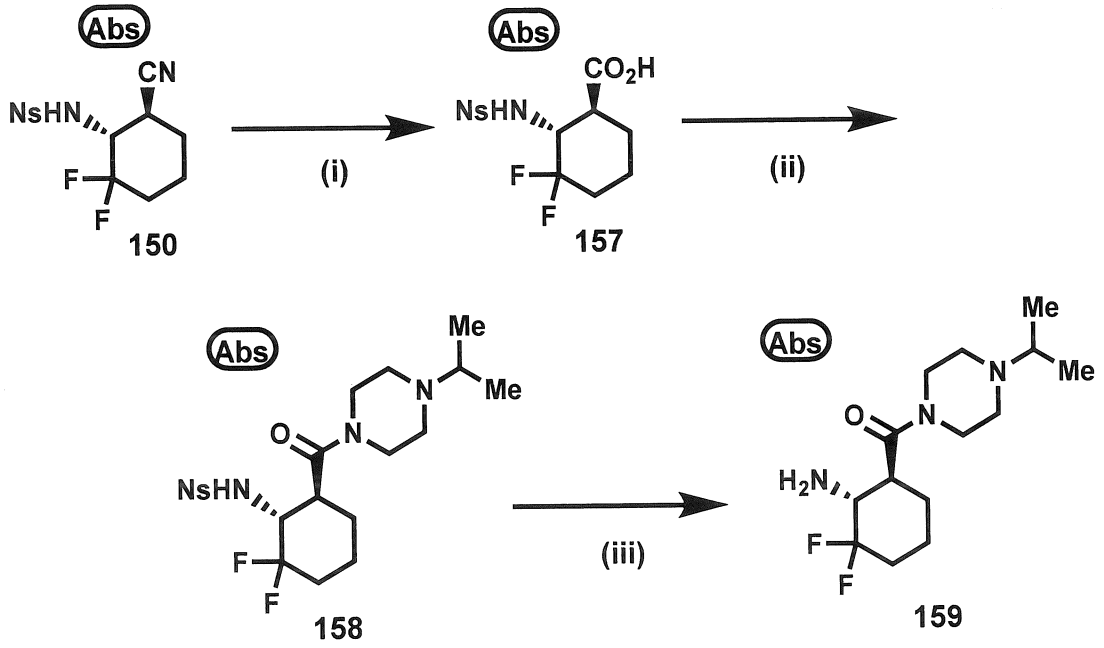
Hợp chất của Ví dụ tham chiếu 93 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 92 ở trên bằng cách sử dụng 4-metylpent-1-yn thay cho 3-metylbut-1-yn ở Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 92.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
93		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 259/0,51

[0418]

Ví dụ tham chiếu 94:

[(1S,2R)-2-Amino-3,3-difloxyclohexyl][4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]metanon



[0419]

Bước (i):

Bổ sung axit clohydric trong nước (9mL) vào dung dịch của Hợp chất 150 (555mg) trong DMSO (6mL), và dung dịch phản ứng được gia nhiệt ở 120°C. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 157 (600mg).

[0420]

Bước (ii):

Bổ sung 1-isopropylpiperazin (234mg), trietylamin (308mg), và HATU (753mg) vào dung dịch của Hợp chất 157 (476mg) trong DMF (1,5mL), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino

(nước giải hấp: clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề 158 (610mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 475/0,59

[0421]

Bước (iii):

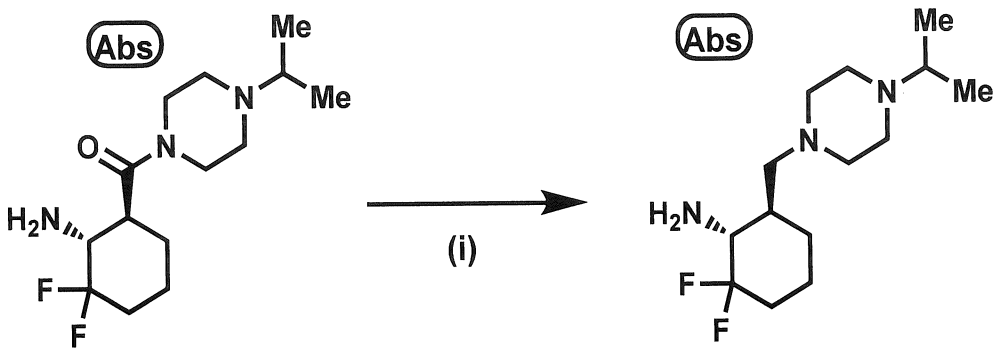
Hợp chất tiêu đề 159 (180mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 158 (605mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 290/0,16

[0422]

Ví dụ tham chiếu 95:

(1R,6R)-2,2-Diflo-6-{[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}xyclohexan-1-amin



159 160

[0423]

Bước (i):

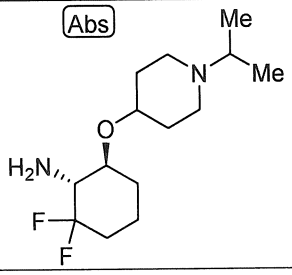
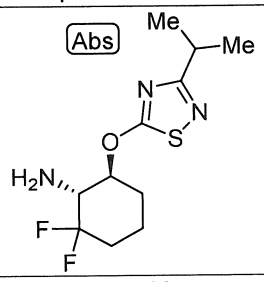
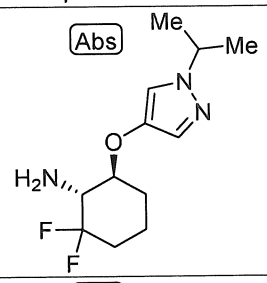
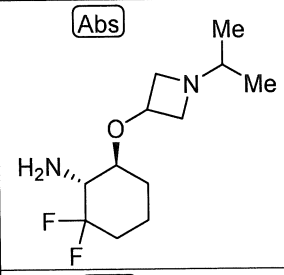
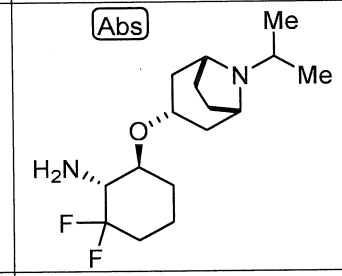
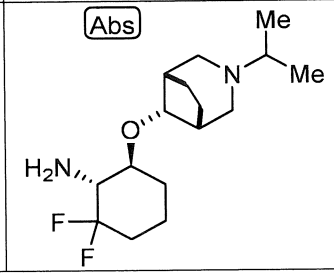
Hợp chất tiêu đề 160 (112mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 22 bằng cách sử dụng Hợp chất 159 (171mg).

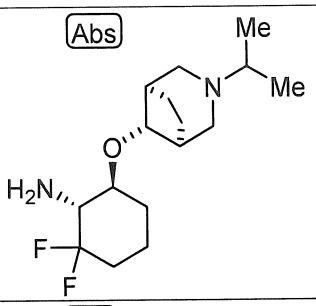
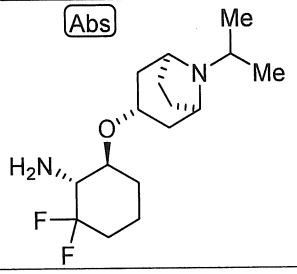
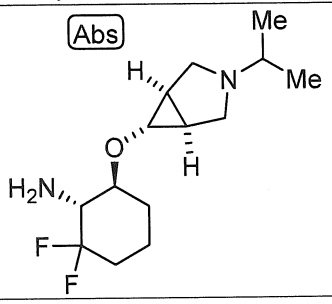
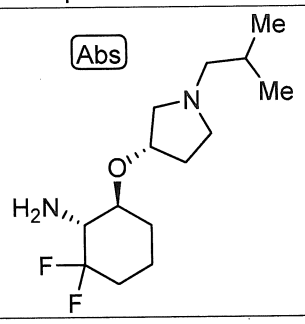
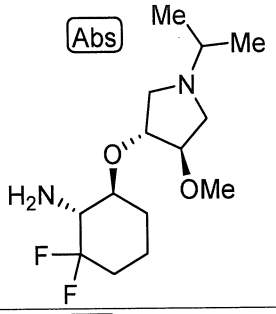
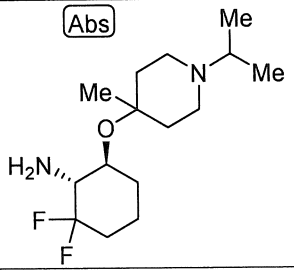
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 276/0,24

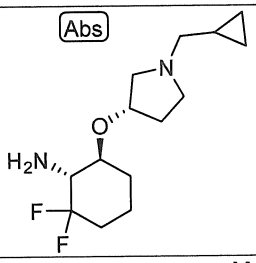
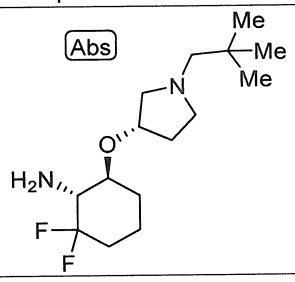
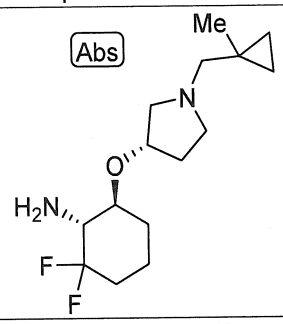
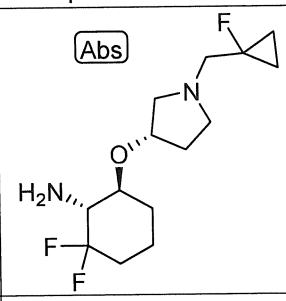
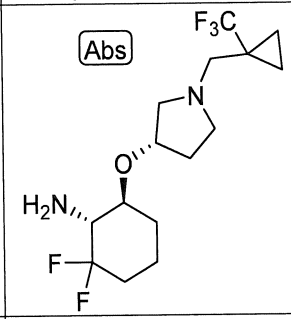
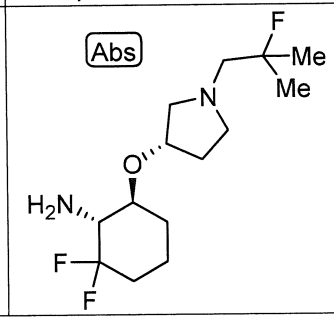
[0424]

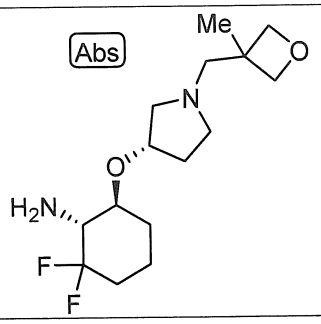
Các Ví dụ tham chiếu 96-114:

Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 37 ở trên, bằng cách sử dụng mỗi hợp chất khởi đầu thích hợp thay cho (S)-1-isopropylpyrolidin-3-ol ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 37.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
96		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 277/0,30
97		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 278/0,57
98		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 260/0,45
99		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 249/0,16
100		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 303/0,32
101		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 303/0,33

102		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 303/0,31
103		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 303/0,32
104		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 275/0,43
105		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 277/0,38
106		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 293/0,36
107		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 291/0,16 (Phương pháp C)

108		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 275/0,49
109		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 291/0,20 (Phương pháp C)
110		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 289/0,32
111		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 293/0,26
112		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 343/0,37
113		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 295/0,37

114		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 305/0,15

[0425]

Ví dụ tham chiếu 96: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 97: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[3-(propan-2-yl)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 98: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 99: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)azetidin-3-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 100: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(1R,3S,5S)-8-(propan-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 101: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(1R,5S,8R)-3-(propan-2-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 102: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(1R,5S,8S)-3-(propan-2-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 103: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(1R,3R,5S)-8-(propan-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 104: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(1R,5S,6S)-3-(propan-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 105: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 106: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R,4R)-4-metoxy-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 107: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[4-metyl-1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 108: (1R,6S)-6-{[(3S)-1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 109: (1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 110: (1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-metylxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 111: (1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-floxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexan-1-amin

Ví dụ tham chiếu 112: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]metyl}pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

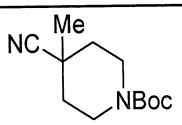
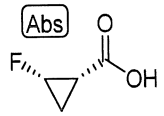
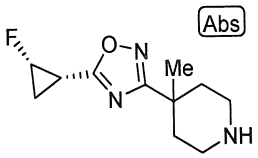
Ví dụ tham chiếu 113: (1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-flo-2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexan-1-amin

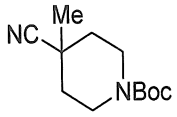
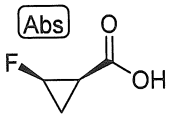
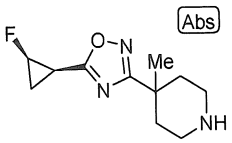
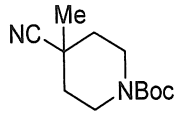
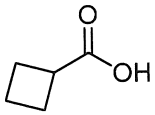
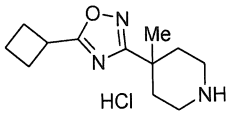
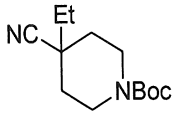
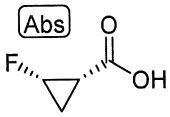
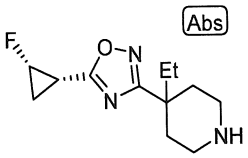
Ví dụ tham chiếu 114: (1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexan-1-amin

[0426]

Các Ví dụ tham chiếu 115-118

Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu 115-118 được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ tham chiếu 8, bằng cách sử dụng hợp chất khởi đầu thích hợp (Nguyên liệu A) thay cho Hợp chất 26 ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 8, và mỗi hợp chất khởi đầu thích hợp (Nguyên liệu B) thay cho axit xyclopropan-carboxylic ở Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 8.

Ví dụ tham chiếu	Nguyên liệu A	Nguyên liệu B	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
115				LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 226/0,29 (Phương pháp C)

116				LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 226/0,29 (Phương pháp C)
117				LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 222/0,43 (Phương pháp C)
118				LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 240/0,39 (Phương pháp C)

[0427]

Ví dụ tham chiếu 115: 4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin

Ví dụ tham chiếu 116: 4-{5-[(1R,2R)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin

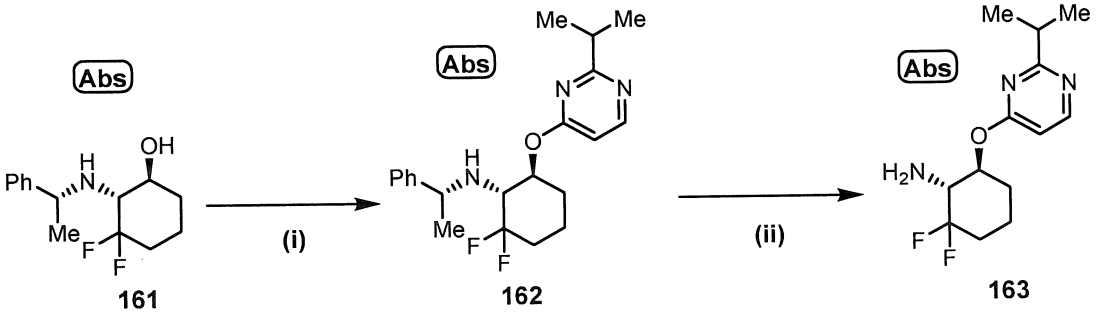
Ví dụ tham chiếu 117: 4-(5-xyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin monohydroclorua

Ví dụ tham chiếu 118: 4-etyl-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin

[0428]

<u>Ví dụ tham chiếu 119:</u>

(1R,6S)-2,2-Diflo-6-{[2-(propan-2-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}xyclohexan-1-amin



[0429]

Bước (i):

Bổ sung natri hydrua (55 %, 30mg) ở 0°C vào dung dịch của Hợp chất 161

(148mg) đã biết trong tài liệu trong THF (3mL), và sau đó 4-clo-2-(propan-2-yl)pyrimidin. Dung dịch phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 162 (209mg).

[0430]

Bước (ii):

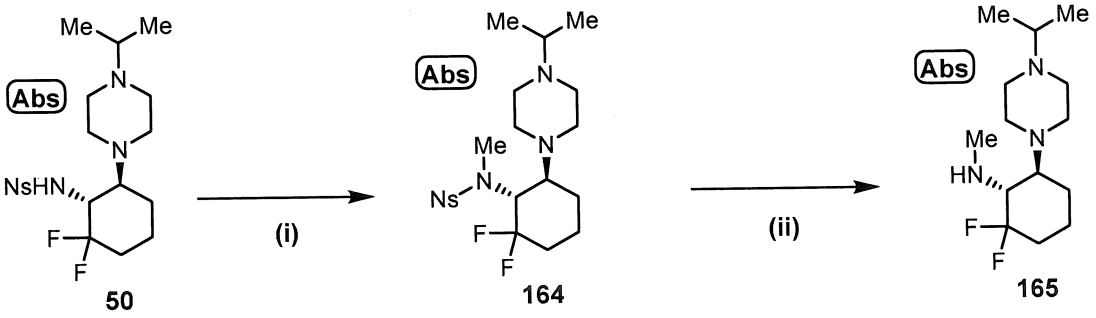
Bổ sung paladi hydroxit (17mg) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của Hợp chất 162 (113mg) trong etyl axetat (2mL), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi LC-MS, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 163 (33,5mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 272/0,47

[0431]

<u>Ví dụ tham chiếu 120:</u>

(1R,6S)-2,2-Diflo-N-metyl-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin



[0432]

Bước (i):

Bổ sung xesi carbonat (253mg) và metyl iodua (72mg) ở 0°C vào dung dịch của Hợp chất 50 (173mg) trong DMF (3mL), và sau đó hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy. Sau khi phản ứng được hoàn

thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 164 (159mg).

[0433]

Bước (ii):

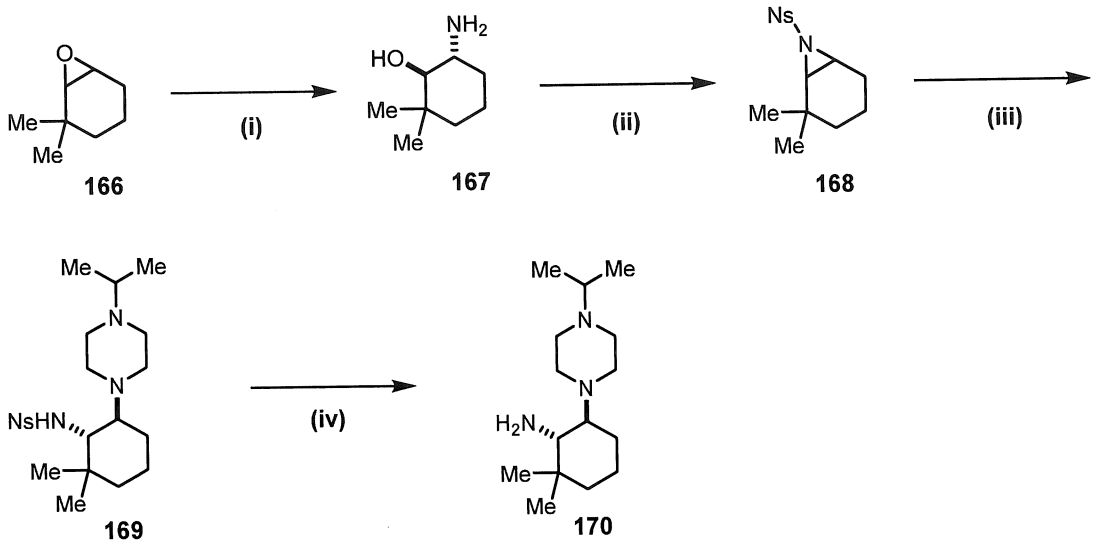
Hợp chất tiêu đề 165 (71mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 164 (134mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 276/0,15

[0434]

<u>Ví dụ tham chiếu 121:</u>

rac-(1S,6S)-2,2-Dimetyl-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin



[0435]

Bước (i):

Bổ sung amoniac trong nước (6g) vào dung dịch của Hợp chất 166 (283mg) trong 2-propanol (8mL), và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, dung dịch phản ứng được cô trong chân không để được sử dụng trong bước tiếp theo.

[0436]

Bước (ii):

Hợp chất tiêu đề 168 (64,3mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 167.

[0437]

Bước (iii):

Hợp chất tiêu đề 169 (102mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 168 (60,8mg).

[0438]

Bước (iv):

Hợp chất tiêu đề 170 (40,2mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 169 (102mg).

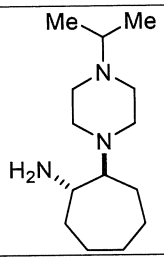
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 254/0,43

[0439]

Ví dụ tham chiếu 122:

rac-(1S,2S)-2-[4-(Propan-2-yl)piperazin-1-yl]xycloheptan-1-amin

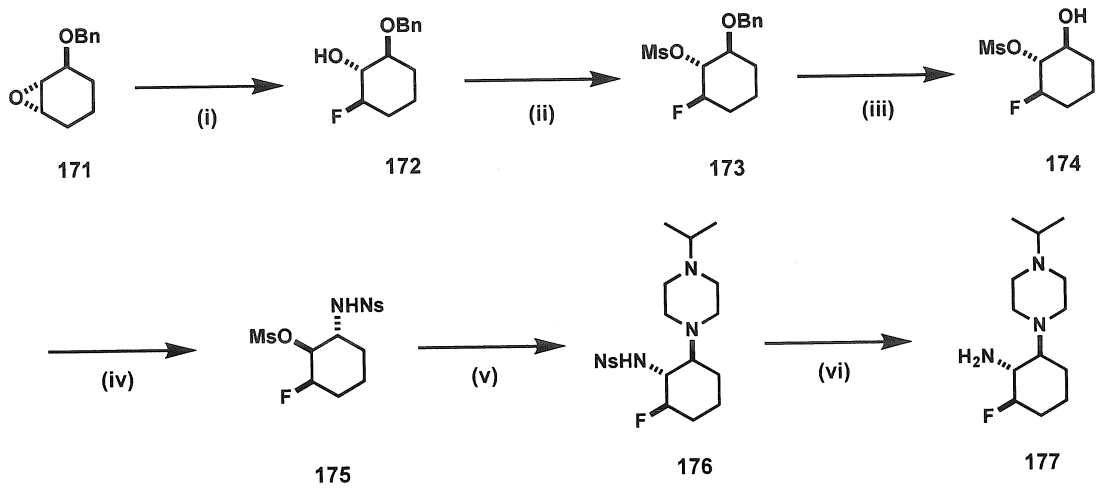
Các hợp chất của các Ví dụ tham chiếu được thể hiện trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình trong Ví dụ tham chiếu 120 ở trên, bằng cách sử dụng 8-oxabixyclo[5.1.0]octan thay cho Hợp chất 166 ở Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 120.

Ví dụ tham chiếu	Cấu tạo hóa học	Dữ liệu phân tích bằng công cụ đo
122		LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 240/0,24

[0440]

Ví dụ tham chiếu 123:

rac-(1R,2R,6S)-2-Flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin



[0441]

Bước (i):

Dung dịch của Hợp chất 171 (403mg) và tetrabutylamoni dihydro triflorua (1,78g) trong toluen (1mL) được gia nhiệt ở 150°C bằng thiết bị vi sóng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 172 (323mg).

[0442]

Bước (ii):

Hợp chất 172 (457mg) được hòa tan trong THF (4,1mL). Bổ sung trietylamin (1,13mL) và metansulfonyl clorua (0,318mL) vào dung dịch ở nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 173 (578mg).

[0443]

Bước (iii):

Bổ sung paladi hydroxit (20 %, 133mg) vào dung dịch của Hợp chất 173 (571mg) trong etanol (3,5mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và phần lọc được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 174 (400mg).

[0444]

Bước (iv):

Hợp chất 174 (176mg) được hòa tan trong 1,4-dioxan (3,5mL). Bổ sung DBU (0,25mL) vào dung dịch, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng sau đó theo cách tương tự như Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 121, và được metansulfonyl hóa theo cách tương tự như Bước (ii) này. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 175 (86mg).

[0445]

Bước (v):

Hợp chất tiêu đề 176 (92,8mg) được điều chế theo điều kiện tạo vòng của Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 121 bằng cách sử dụng Hợp chất 175 (86mg), tiếp theo là cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 18.

[0446]

Bước (vi):

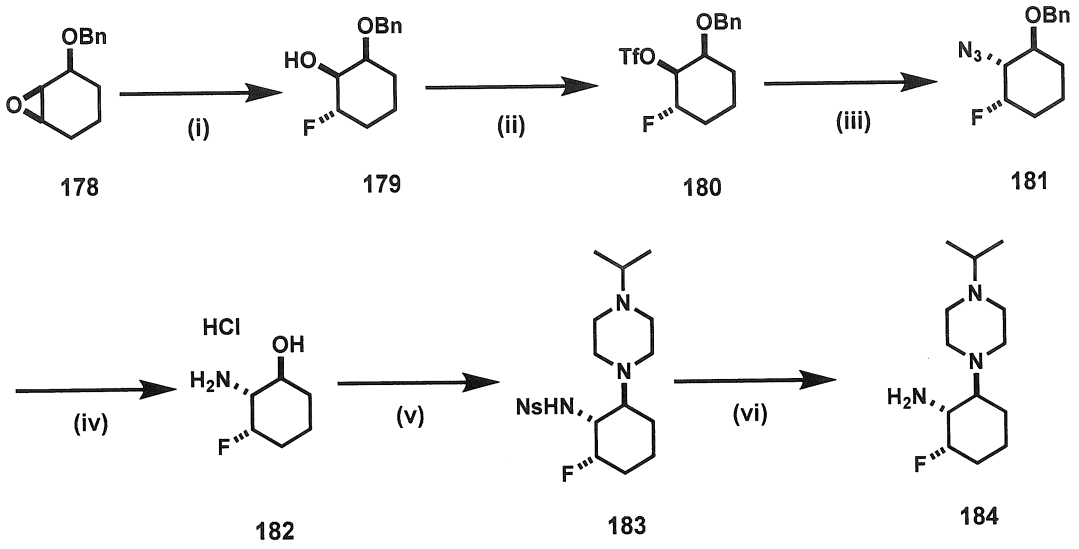
Hợp chất tiêu đề 177 (35,1mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 176 (86,1mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 244/0,19

[0447]

<u>Ví dụ tham chiếu 124:</u>

rac-(1R,2S,6S)-2-Flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexan-1-amin



[0448]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 179 (953mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) trong Ví dụ tham chiếu 123 bằng cách sử dụng Hợp chất 178 (929mg).

[0449]

Bước (ii):

Hợp chất 179 (283mg) được hòa tan trong clorofom (6mL). Bổ sung pyridin (0,51mL) và triflometansulfonic anhydrit (0,256mL) vào dung dịch ở nhiệt độ nước đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy. Sau khi phản ứng được kết thúc như được đánh giá bởi sự tiêu thụ nguyên liệu khởi đầu, natri bicarbonat trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 180 (424mg).

[0450]

Bước (iii):

Bổ sung natri azit (229mg) vào dung dịch của Hợp chất 180 (418mg) trong DMF (4mL), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp

được chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 181 (102mg).

[0451]

Bước (iv):

Bổ sung paladi hydroxit (20 %, 58mg) vào dung dịch của Hợp chất 181 (102mg) trong etanol (2mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và phần lọc được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được hòa tan trong etanol (2mL) một lần nữa, và hydro clorua trong nước (dung dịch xyclopentylmetyl, 5M, 0,327mL) và paladi cacbon (10%, 71mg) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc bằng Celite, và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề 182 (76,8mg).

[0452]

Bước (v):

Hợp chất tiêu đề 183 (69mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) và Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 182 (103mg).

[0453]

Bước (vi):

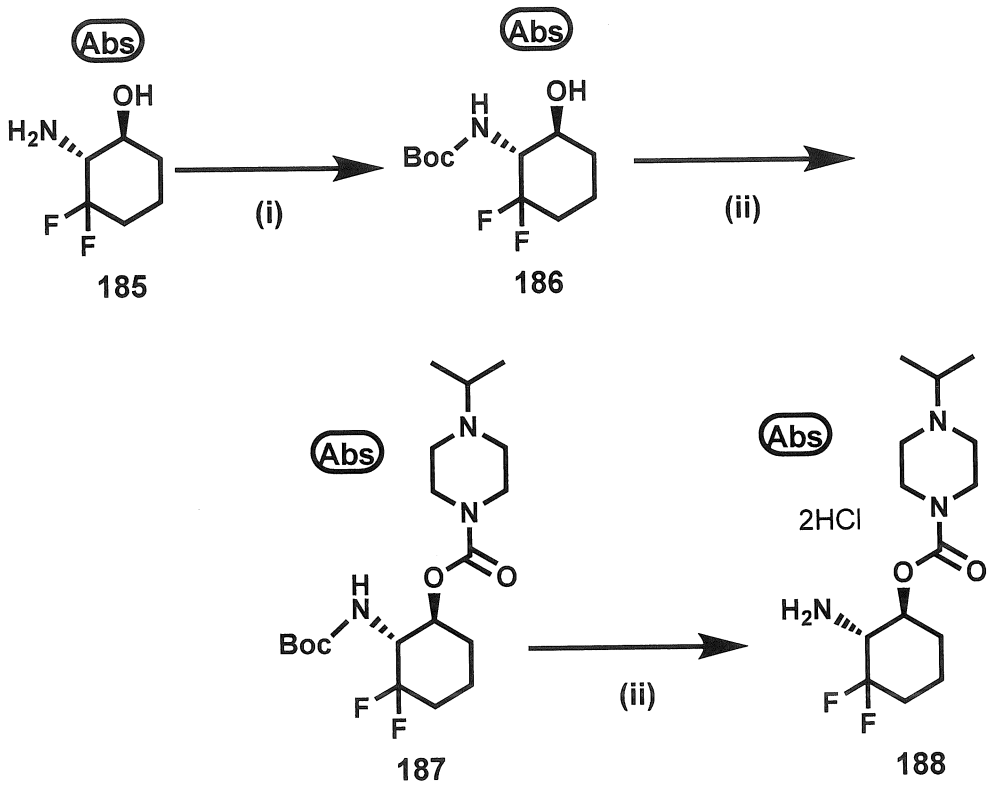
Hợp chất tiêu đề 184 (34,3mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 183 (72mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 244/0,14

[0454]

<u>Ví dụ tham chiếu 125:</u>

(1S,2R)-2-Amino-3,3-difloxyclohexyl 4-(propan-2-yl)piperazin-1-carboxylat



[0455]

Bước (i):

Bổ sung Boc_2O (238mg) vào dung dịch của Hợp chất 185 đã biết trong tài liệu trong axetonitril (3mL), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (nước giải hấp: hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất tiêu đề 186 (216mg).

[0456]

Bước (ii):

Hợp chất tiêu đề 187 (118mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 186 (95,7mg).

[0457]

Bước (iii):

Hợp chất tiêu đề 188 (99,7mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iv) trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách sử dụng Hợp chất 187 (118mg).

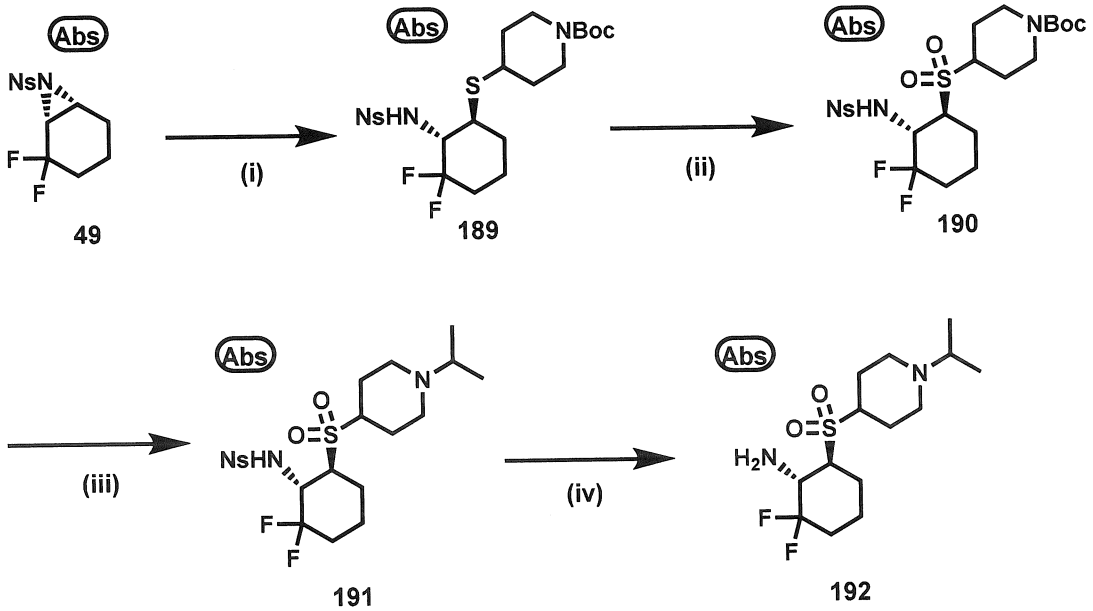
LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 306/0,25

[0458]

Ví dụ tham chiếu 126:

N-{(1S,6S)-2,2-Diflo-6-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-sulfonyl]xyclohexyl}-4-nitrobenzen-1-sulfonamit

【化1】



[0459]

Bước (i):

Hợp chất tiêu đề 189 (402mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 49 (399mg) và *tert*-butyl 4-sulfanylpiperidin-1-carboxylat (300mg).

[0460]

Bước (ii):

Bổ sung m-CPBA (242mg) vào dung dịch của Hợp chất 189 (210mg) trong clorofom (2mL), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành, natri thiosulfat trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được cô trong chân không, và sau đó phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel amino (nước giải hấp: clorofom/metanol) để tạo ra hợp chất tiêu đề 190 (250mg).

[0461]

Bước (iii):

Hợp chất tiêu đề 191 (223mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (i) và Bước (ii) trong Ví dụ tham chiếu 53 bằng cách sử dụng Hợp chất 190 (250mg).

[0462]

Bước (iv):

Hợp chất tiêu đề 192 (102mg) được điều chế theo cách tương tự như Bước (iii) trong Ví dụ tham chiếu 18 bằng cách sử dụng Hợp chất 191 (223mg).

LCMS: $[M+H]^+$/Rt (phút): 325/0,21

[0463]

Thử nghiệm 1: Đánh giá hoạt tính chủ vận đối với thụ thể orexin typ 2

Thụ thể orexin typ 2 ở người và apoaequorin được biểu hiện tạm thời trong các tế bào CHO, và hoạt tính chủ vận được đánh giá dựa trên sự vận động canxi nội bào với sự kích thích phối tử. CHO thụ thể orexin typ 2 ở người được biểu hiện tạm thời trong các tế bào CHO và apoaequorin được cấy lên đĩa 384 lỗ với 2000 tế bào/lỗ, và sau đó được ủ trong thời gian 16-22 giờ. Sau khi đĩa được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, Coelenterazin hcp (nồng độ cuối: 1μM) được bổ sung vào đĩa, và đĩa được để nguyên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Và sau đó, Orexin A (PEPTIDE INSTITUTE, INC., Lot. 641114) hoặc mỗi hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào đĩa, và sự phát quang của các tế bào được đo bằng FDSS7000 (Hamamatsu Photonics K.K.), trong đó Orexin A và mỗi hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO (nồng độ cuối: 0,1%), và được pha loãng với chất đệm (Hanks, 20 mM HEPES, 0,1% BSA). Hoạt tính chủ vận (E-max) của mỗi hợp chất thử nghiệm đối với thụ thể orexin typ 2 được tính toán là phần trăm tương đối của sự phát quang đối với sự phát quang (100%) của Orexin A (100 pM).

[0464]

Kết quả:

Các kết quả là mỗi hợp chất thu được trong các Ví dụ được đánh giá về hoạt tính chủ vận đối với thụ thể orexin typ 2 thể hiện rằng các hợp chất này có hoạt tính chủ vận đối với thụ thể orexin typ 2. Mỗi hoạt tính chủ vận (E-max) của các hợp chất ví dụ được thể hiện trong bảng dưới đây là phần trăm tương đối của sự phát quang đối với sự phát quang (100%) của Orexin A (100 pM).

Ví dụ	hoạt tính chủ vận (%)	Ví dụ	hoạt tính chủ vận (%)	Ví dụ	hoạt tính chủ vận (%)
1	137	28	190	56	140
2	58	29	109	57	155
3	67	30	128	58	150
4	62	31	168	59	164
5	103	32	176	60	151
6	43	33	123	61	169
7	75	34	183	62	174
8	207	35	165	63	149
9	207	36	114	64	204
10	213	37	45	65	155
11	211	38	142	66	144
12	178	39	157	67	175
13	56	41	23	68	156
14	178	42	141	69	161
15	62	43	146	70	141
16	39	44	148	71	199
17	72	45	150	72	146
18	73	46	136	73	185
19	167	47	163	74	174
20	160	48	156	75	141
21	153	49	151	76	145
22	163	50	154	77	158
23	104	51	149	78	36
24	210	52	113	79	191
25	165	53	143	80	178
26	198	54	146	81	57
27	162	55	95		

[0465]

Thử nghiệm 2: Đánh giá hoạt tính chủ vận đối với thụ thể orexin typ 2

Thụ thể orexin typ 2 ở người và apoaequorin được biểu hiện tạm thời trong các tế bào CHO, và hoạt tính chủ vận được đánh giá dựa trên sự vận động canxi nội bào bằng phối tử sự kích thích. Thụ thể orexin typ 2 ở người được biểu hiện tạm thời trong các tế bào CHO và apoaequorin được cấy trên đĩa 384 lỗ với 2000 tế bào/lỗ, và sau đó được ủ trong thời gian 16-22 giờ. Sau khi đĩa được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, Coelenterazin hcp (nồng độ cuối: 1μM) được bổ sung vào đĩa, và đĩa được để nguyên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Và sau đó, Orexin A (PEPTIDE INSTITUTE, INC., Lot. 671009) hoặc mỗi hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào đĩa, và sự phát quang của các tế bào được đo bằng FDSS7000 (Hamamatsu Photonics K.K.), trong đó Orexin A và mỗi hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO (nồng độ cuối: 0,1%), và được pha loãng bằng chất đệm (Hanks, 20 mM HEPES, 0,1% BSA). Hoạt tính chủ vận (E-max) của mỗi hợp chất thử nghiệm đối với thụ thể orexin typ 2 được tính toán là phần trăm tương đối của sự phát quang đối với sự phát quang (100 %) của Orexin A (100 pM).

[0466]

Kết quả:

Các kết quả là mỗi hợp chất thu được trong các Ví dụ được đánh giá về hoạt tính chủ vận đối với thụ thể orexin typ 2 thể hiện rằng các hợp chất này có hoạt tính chủ vận đối với thụ thể orexin typ 2. Mỗi hoạt tính chủ vận (E-max) của các hợp chất ví dụ được thể hiện trong bảng dưới đây là phần trăm tương đối của sự phát quang đối với sự phát quang (100%) của Orexin A (100 pM).

Ví dụ	hoạt tính chủ vận (%)	Ví dụ	hoạt tính chủ vận (%)	Ví dụ	hoạt tính chủ vận (%)
82	69	109	359	135	396
83	371	110	380	136	346
84	372	111	382	137	376
85	360	112	376	138	385
86	367	113	374	139	351
87	226	114	438	140	249
88	201	115	403	141	405
89	0	116	488	142	407
90	112	117	465	143	444
91	243	118	524	144	399
92	16	119	378	145	403
93	365	120	387	146	23
94	382	121	379	147	373
95	447	122	369	148	391
96	493	123	366	149	419
97	486	124	391	150	437
98	271	125	402	151	368
99	499	126	394	152	470
100	340	127	367	153	350
101	326	128	402	154	493
102	374	129	435	155	167
103	369	130	450	156	323
104	289	131	461	157	392
105	359	132	166	158	389
106	220	133	506	159	392
107	363	134	456	160	410
108	292			161	374

Khả năng áp dụng công nghiệp

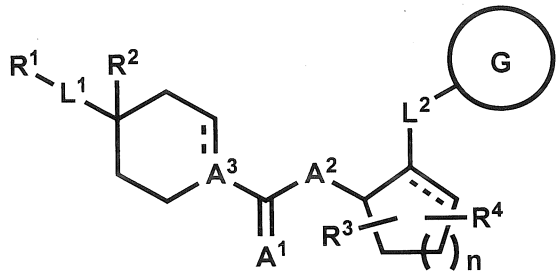
[0467]

Các hợp chất của sáng chế thể hiện hoạt tính chủ vận có hiệu lực đối với thụ thể orexin, do đó chúng hữu ích làm thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều vô căn, hội chứng ngủ nhiều, hội chứng ngừng thở

khi ngủ, hội chứng ngủ rũ gồm cả triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến bệnh Parkinson, hội chứng ngủ nhiều có liên quan đến sa sút trí tuệ thể Lewy, v.v..

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (1):



(1)

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

R^1 là nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý, nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý, nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý, nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý, hoặc xyano;

L^1 và L^2 mỗi nhóm độc lập là liên kết đơn, metylen (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều alkyl C_{1-4} giống nhau hoặc khác nhau), $-NR^8-$, -C(=O)-, -OC(=O)-, -SO-, $-SO_2-$, -S-, hoặc nguyên tử oxy;

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, xyano, $-(C=O)NR^5R^6$, nhóm carboxy, $-(C=O)O-R^7$, alkyl C_{1-4} được thế tùy ý, hoặc alkoxy C_{1-4} được thế tùy ý, trong đó R^3 và R^4 có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc

khi R^3 và R^4 liên kết với các nguyên tử cacbon vòng khác, R^3 và R^4 có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành vòng ngưng tụ hoặc vòng có cầu;

R^5 đến R^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý;

R^8 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý;

n là số nguyên 1, 2, 3, hoặc 4;

Vòng G là nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý, nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý, nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý, hoặc nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý;

A^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

A^2 là nguyên tử oxy hoặc $-NR^8-$;

A^3 là -CH-, nguyên tử nitơ, hoặc nguyên tử cacbon; và

liên kết kèm theo đường đứt nét mỗi loại độc lập là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, trong đó:

trong R^2 - R^8, phần tử thế tùy ý của "alkyl C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10}, và xycloalkyl C_{3-7}; và phần tử thế tùy ý của "alkoxy C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7};

trong R^1, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkylamino C_{1-6} (nhóm alkyl của nó mà có thể được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm

hydroxy, hoặc xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, và xycloalkyl C_{3-7}), và nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); và

trong Vòng G, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkylamino C_{1-6} (nhóm alkyl của nó mà có thể được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), và xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ

nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); hoặc khi có nhiều phần tử thế tùy ý, hai trong số chúng có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

trong R^2 - R^7, phần tử thế tùy ý của "alkyl C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}; và phần tử thế tùy ý của "alkoxy C_{1-4} được thế tùy ý" là một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4};

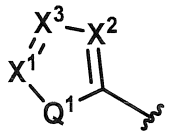
trong R^1, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, và xycloalkyl C_{3-7}), và nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau

được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); và

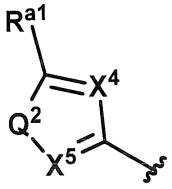
trong Vòng G, phần tử thế tùy ý của "nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} được thế tùy ý", "nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý", "nhóm carboxyclyl bão hòa C_{3-6} được thế tùy ý", và "nhóm heteroxyclyl bão hòa có 4 đến 10 cạnh được thế tùy ý" mỗi nhóm độc lập là ít nhất một phần tử thế được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkylamino C_{1-6} (nhóm alkyl của nó mà có thể được thế tùy ý bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc xycloalkyl C_{3-7}), và xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); hoặc khi có nhiều phần tử thế tùy ý, hai trong số chúng có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

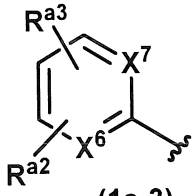
R^1 được lựa chọn từ các công thức (1a-1) đến (1a-4) dưới đây:



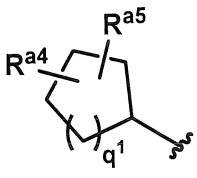
(1a-1)



(1a-2)



(1a-3)



(1a-4)

trong đó:

X^1 - X^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

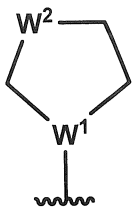
Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy, $-NR^{a7}-$, hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

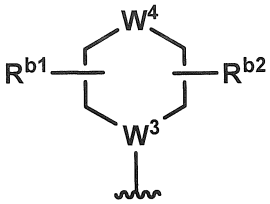
R^{a1} - R^{a7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh; trong đó R^{a4} và R^{a5} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; và khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3; và

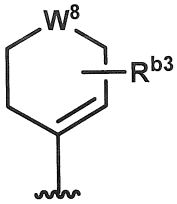
q^1 là số nguyên 1 hoặc 2.

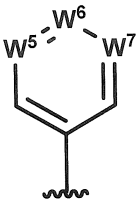
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

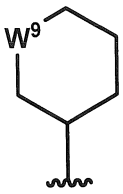
Vòng G được lựa chọn từ (1b-1) đến (1b-14) dưới đây:

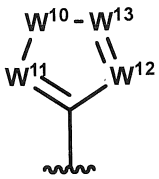

(1b-1)

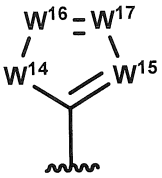

(1b-2)

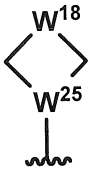

(1b-3)

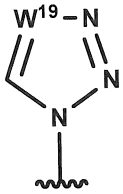

(1b-4)


(1b-5)

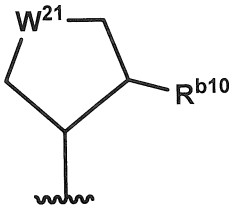

(1b-6)


(1b-7)

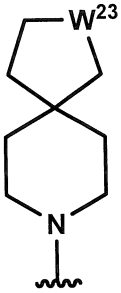

(1b-8)

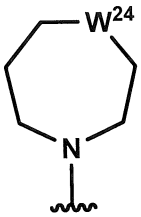

(1b-9)


(1b-10)


(1b-11)


(1b-12)


(1b-13)


(1b-14)

trong đó:

W^1, W^3, W^5, W^6, W^7, W^{11}, W^{12}, W^{13}, W^{15}, W^{16}, W^{17}, W^{19}, và W^{25} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2, W^4, W^8, W^9, W^{10}, W^{14}, W^{18}, W^{20}, W^{21}, W^{22}, W^{23}, và W^{24} là NR^{b5}, nguyên tử oxy, hoặc $CR^{b6}R^{b7}$;

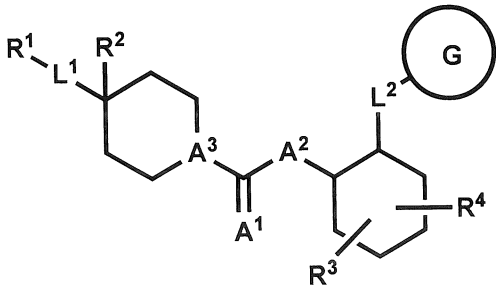
R^{b1} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{b4}, mỗi R^{b4} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, $-N(R^{b8})R^{b9}$, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên

tử halogen, xycloalkyl C_{3-7} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4} (C_{1-4} alkyl này có thể được thế bằng nguyên tử halogen), và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu; và

R^{b8} và R^{b9} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkoxy C_{1-4}, xycloalkyl C_{3-7} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4} (C_{1-4} alkyl này có thể được thế bằng nguyên tử halogen), và nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm

nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); hoặc R^{b8} và R^{b9} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng bão hòa chứa nitơ có 3 đến 7 cạnh.

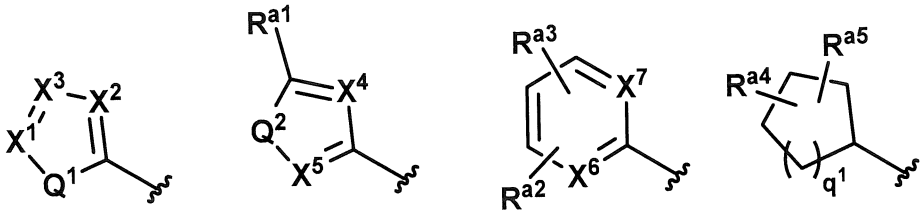
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 có công thức (2):



(2)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 được lựa chọn từ các công thức (1a-1) đến (1a-4) dưới đây:



(1a-1) (1a-2) (1a-3) (1a-4)

trong đó:

X^1 - X^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy, $-NR^{a7}-$, hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

R^{a1} - R^{a7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-6} (mà có thể được thế tùy ý

bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh; trong đó R^{a4} và R^{a5} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; và khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3; và

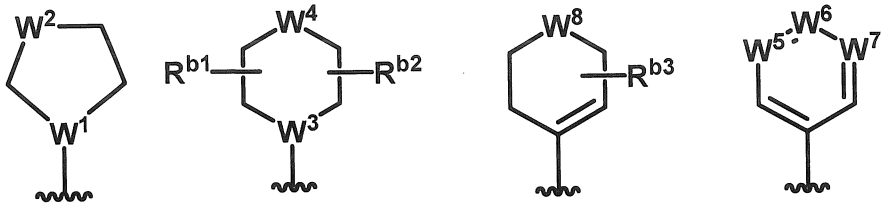
q^1 là số nguyên 1 hoặc 2;

L^1 và L^2 mỗi nhóm độc lập là liên kết đơn, $-CH_2-$, hoặc nguyên tử oxy;

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nguyên tử halogen, xyano, hoặc alkyl C_{1-4} được thế tùy ý;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkoxy C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}), hoặc alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và xycloalkyl C_{3-7}); trong đó R^3 và R^4 có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; và khi R^3 và R^4 liên kết với các nguyên tử cacbon khác trên vòng, R^3 và R^4 có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành vòng ngưng tụ hoặc vòng có cầu;

Vòng G được lựa chọn từ (1b-1) đến (1b-4) dưới đây:



(1b-1) (1b-2) (1b-3) (1b-4)

trong đó:

W^1, W^3, W^5, W^6, và W^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2, W^4, và W^8 là NR^{b5}, nguyên tử oxy hoặc $CR^{b6}R^{b7}$;

R^{b1} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{b4}, mỗi R^{b4} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có thể được về mặt hóa học được lựa chọn từ vòng ngưng tụ, vòng spiro, và vòng có cầu;

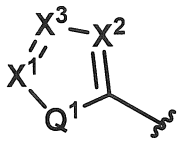
A^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

A^2 là nguyên tử oxy hoặc -NH-; và

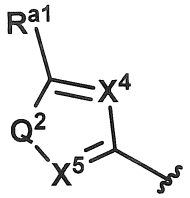
A^3 là -CH-, nguyên tử nitơ, hoặc nguyên tử cacbon.

6. Hợp chất theo điểm 5 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

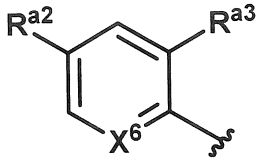
R^1 được lựa chọn từ các công thức (1a-1), (1a-2), và (1a-3-1) dưới đây:



(1a-1)



(1a-2)



(1a-3-1)

trong đó

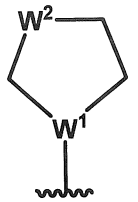
X^1 - X^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy, $-NR^{a7}-$, hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

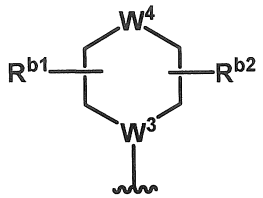
R^{a1} - R^{a3}, R^{a6}, và R^{a7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc nhóm heteroxyclyl thơm có 5 đến 10 cạnh; trong đó khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3.

7. Hợp chất theo điểm 5 hoặc 6 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

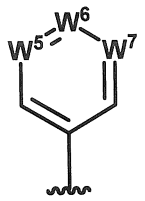
Vòng G được lựa chọn từ (1b-1), (1b-2), và (1b-4) dưới đây:



(1b-1)



(1b-2)



(1b-4)

trong đó:

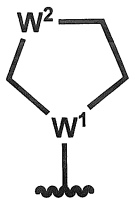
W^1, W^3, W^5, W^6, và W^7 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2 và W^4 là NR^{b5} hoặc $CR^{b6}R^{b7}$; và

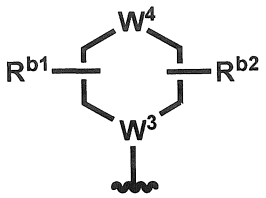
R^{b1}, R^{b2}, và R^{b4} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{b4}, mỗi R^{b4} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có cầu.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Vòng G được lựa chọn từ (1b-1) và (1b-2) dưới đây:



(1b-1)



(1b-2)

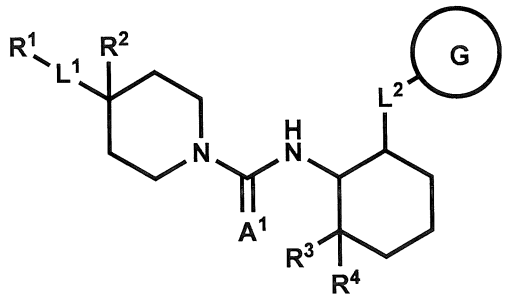
trong đó:

W^1 và W^3 là nguyên tử nitơ hoặc CR^{b4};

W^2 và W^4 là NR^{b5} hoặc $CR^{b6}R^{b7}$; và

R^{b1}, R^{b2}, và R^{b4} - R^{b7} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, alkyl C_{1-6} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), nhóm carboxyclyl thơm C_{6-10} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc xycloalkoxy C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó R^{b1} và R^{b2} có thể liên kết với cùng nguyên tử cacbon nếu có thể về mặt hóa học; hoặc R^{b1} và R^{b2} có thể cùng nhau qua alkylen C_{1-6} tạo thành cấu tạo hai vòng có cầu.

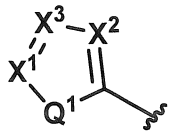
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 có công thức (3):

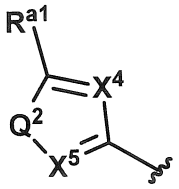


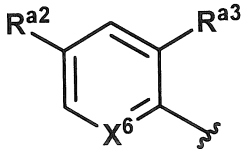
(3)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là công thức (1a-1), (1a-2), hoặc (1a-3-1) dưới đây:


(1a-1)


(1a-2)


(1a-3-1)

trong đó:

X^1 - X^6 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử nitơ hoặc CR^{a6};

Q^1 và Q^2 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

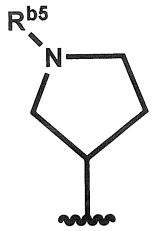
R^{a1} - R^{a3} và R^{a6} mỗi nhóm độc lập là (nếu có nhiều CR^{a6}, mỗi R^{a6} cũng là độc lập), nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), xyano, hoặc alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}); trong đó khi X^1 và X^3 cả hai là CR^{a6}, hai R^{a6} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng 5 cạnh chứa X^1, X^2, và X^3;

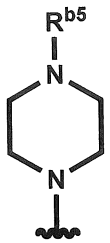
L^1 và L^2 mỗi nhóm độc lập là liên kết đơn hoặc nguyên tử oxy;

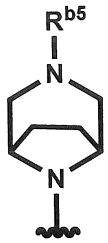
R^2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxy;

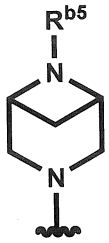
R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập là nguyên tử halogen;

Vòng G là (1b-1), (1b-2-1), (1b-2-2), hoặc (1b-2-3) dưới đây:


(1b-1-1)


(1b-2-1)


(1b-2-2)


(1b-2-3)

trong đó:

R^{b5} là nguyên tử hydro, hoặc alkyl C_{1-6} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}; và

A^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 9 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là công thức (1a-2), và

R^{a1} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}), xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}), hoặc alkoxy C_{1-4} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkyl C_{1-4}).

11. Hợp chất theo điểm 9 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là công thức (1a-2), và

X^4 và X^5 cả hai là nguyên tử nitơ.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Vòng G là công thức (1b-1-1), và

R^{b5} là alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nguyên tử

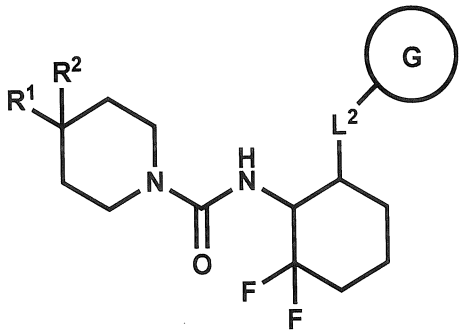
halogen giống nhau hoặc khác nhau.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Vòng G là công thức (1b-2-1), và

R^{b5} là nguyên tử hydro, hoặc alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}.

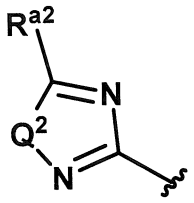
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 có công thức (4):



(4)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là (1a-2-1) dưới đây:



(1a-2-1)

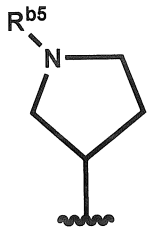
trong đó:

Q^2 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

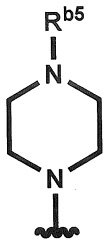
R^{a2} là nhóm xycloalkyl C_{3-7} (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4}) hoặc nhóm xycloalkoxy (mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen, alkyl C_{1-4}, và alkoxy C_{1-4});

R^2 là alkyl C_{1-4};

Vòng G là (1b-1-1) hoặc (1b-2-1) dưới đây:



(1b-1-1)



(1b-2-1)

trong đó:

R^{b5} là alkyl C_{1-4} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử halogen và alkoxy C_{1-4}; và

L^2 là liên kết đơn hoặc nguyên tử oxy.

15. Hợp chất theo điểm 14 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^{a2} là nhóm xycloalkyl C_{3-7} mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ các nguyên tử halogen, và

R^2 là nhóm metyl.

16. Hợp chất theo điểm 14 hoặc 15 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^{a2} là nhóm xyclopropyl mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được lựa chọn từ các nguyên tử halogen, and

R^2 là nhóm metyl.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 16 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Vòng G là công thức (1b-2-1), và

R^{b5} là nhóm isopropyl.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 16 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Vòng G là công thức (1b-1-1), và

R^{b5} là nhóm isobutyl.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 16 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Vòng G là công thức (1b-1-1),

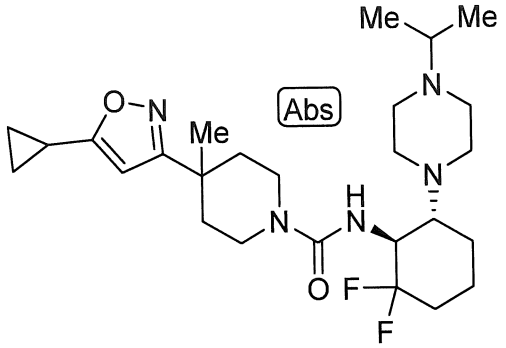
R^{b5} là nhóm isopropyl, và

L^2 là nguyên tử oxy.

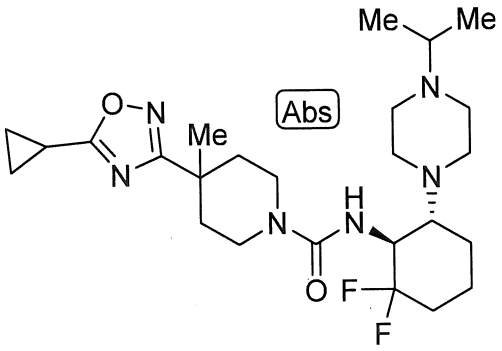
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 19 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Q^2 là nguyên tử oxy.

21. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, mà được lựa chọn từ các hợp chất có tên gọi hoặc các cấu tạo dưới đây:

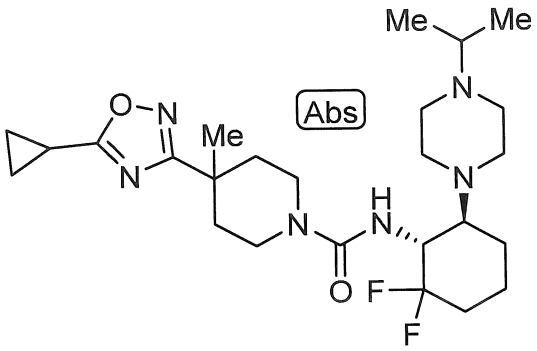
4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



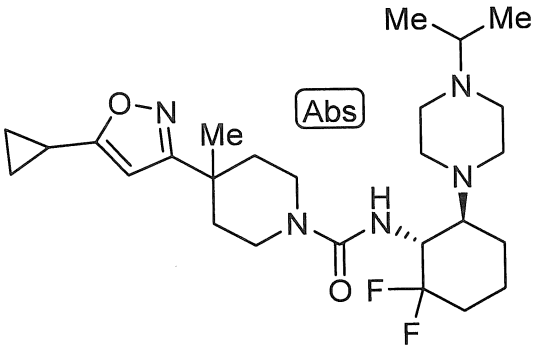
4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



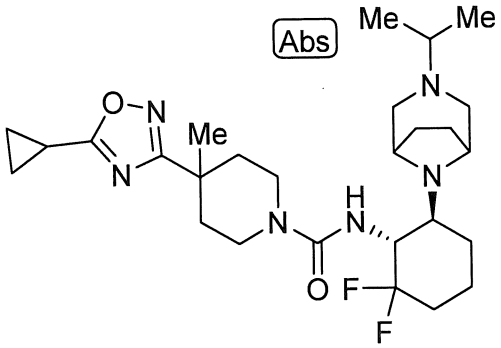
4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



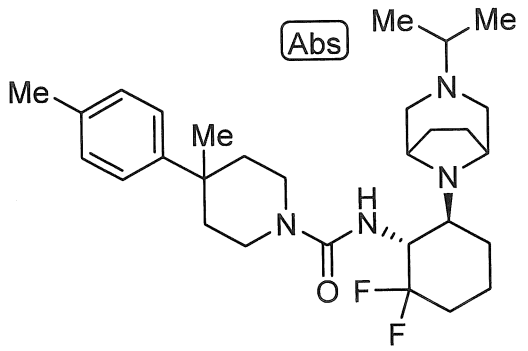
4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



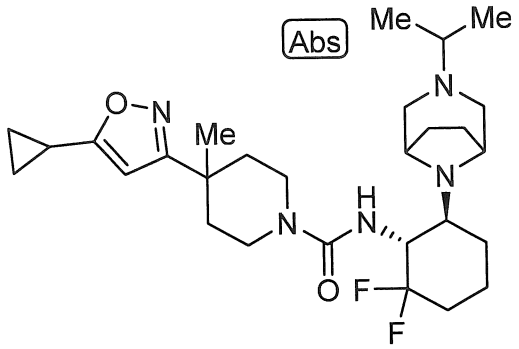
4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



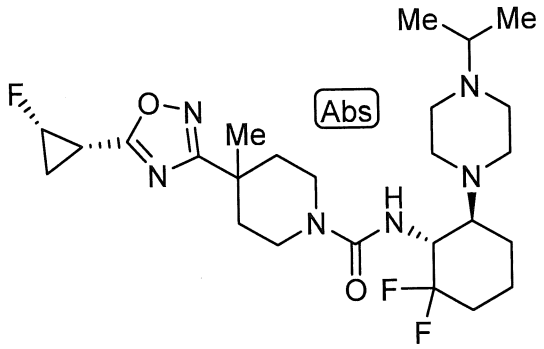
N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit



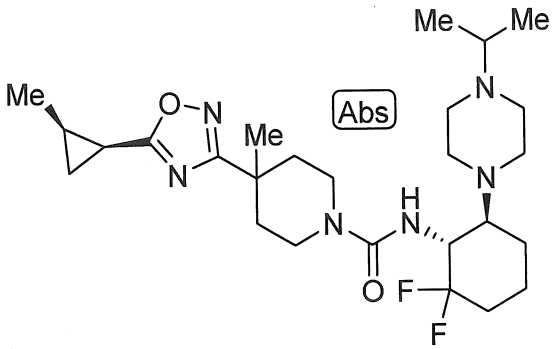
4-(5-xyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[3-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



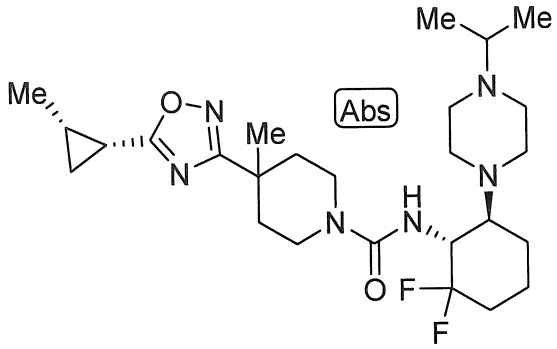
N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



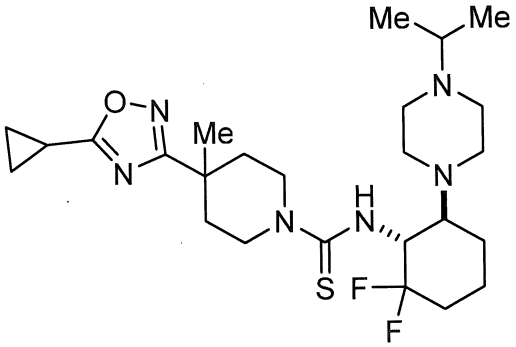
N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-{5-[(1S,2R)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



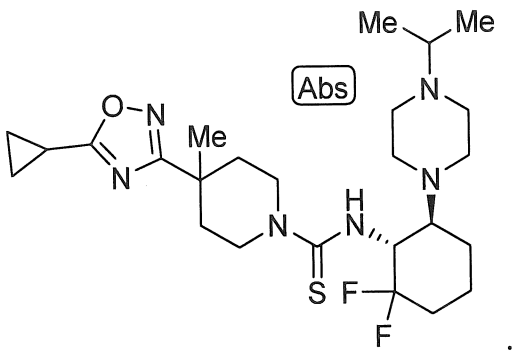
N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metyl-4-{5-[(1R,2S)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



rac-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carbothioamit

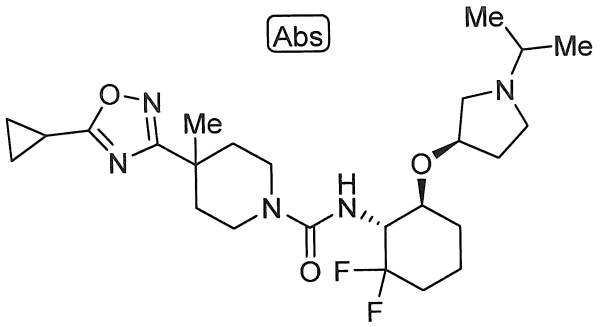


4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carbothioamit

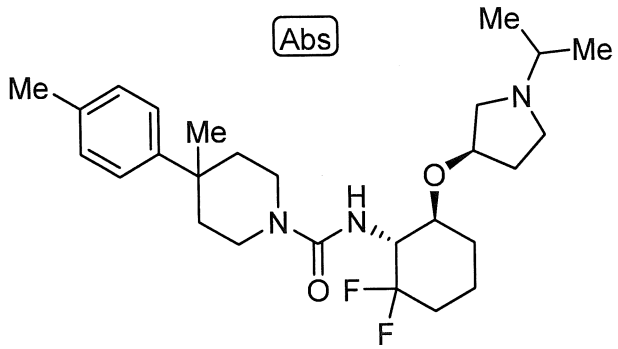


22. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, mà được lựa chọn từ các hợp chất có tên gọi hoặc các cấu tạo dưới đây:

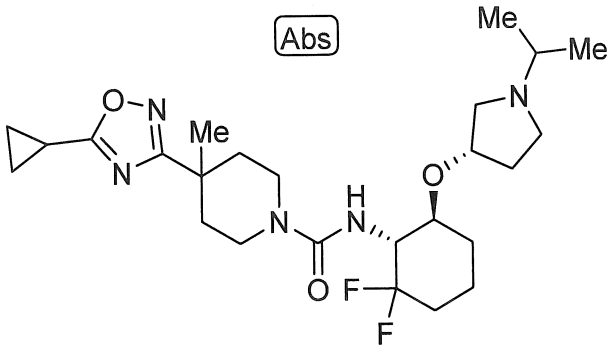
4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



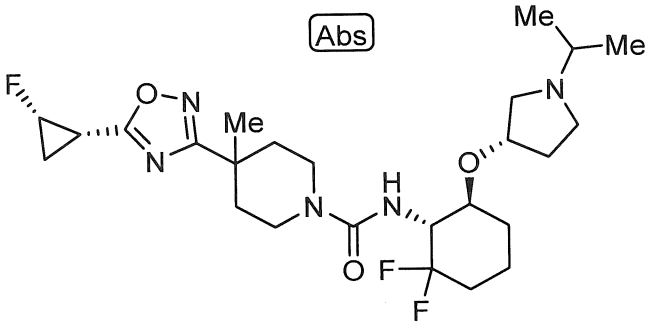
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metyl-4-(4-metylphenyl)piperidin-1-carboxamit



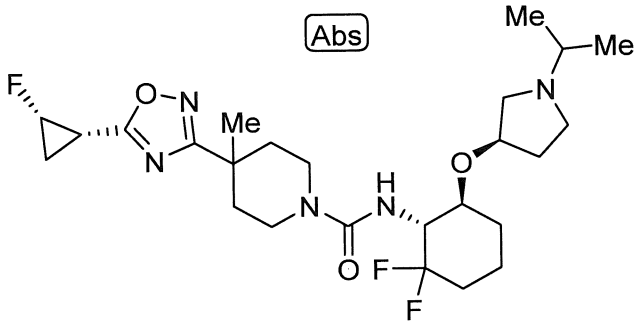
4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



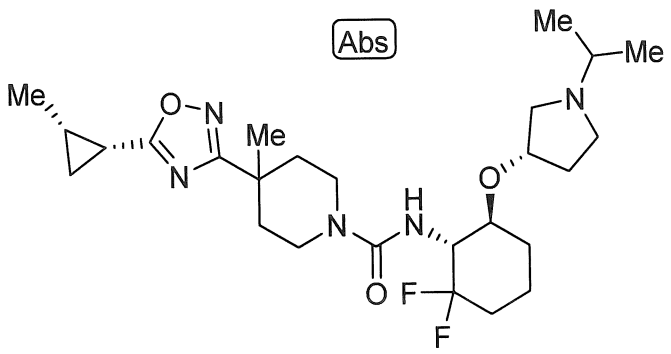
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



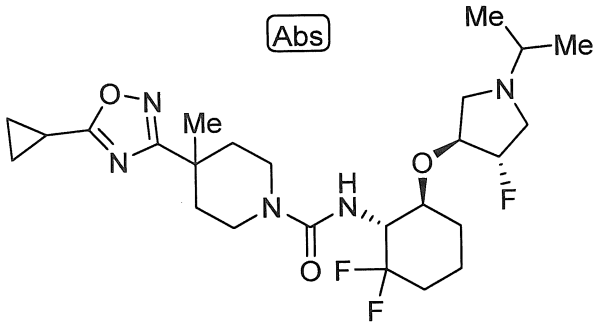
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3R)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



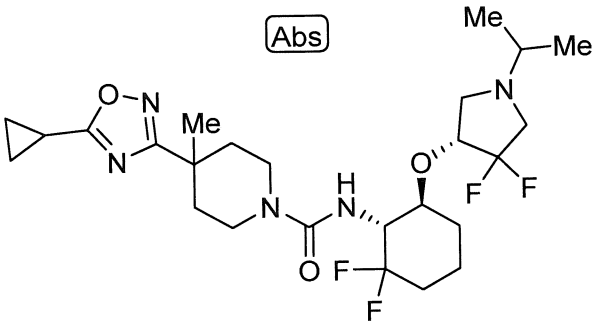
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metyl-4-{5-[(1R,2S)-2-metylxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S,4S)-4-flo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

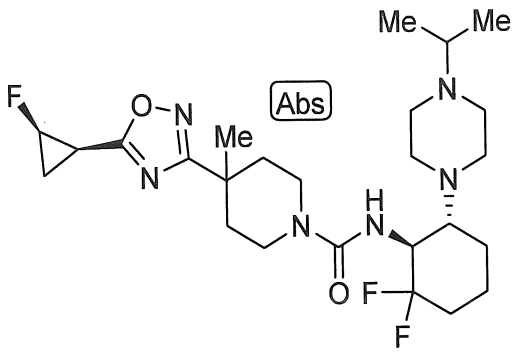


4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-6-{[(3R)-4,4-diflo-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit

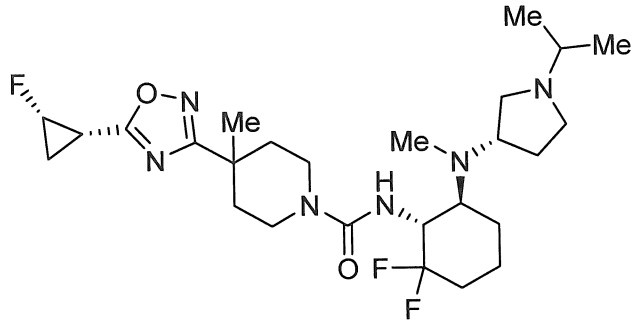


23. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, mà được lựa chọn từ các hợp chất có tên gọi hoặc các cấu tạo dưới đây:

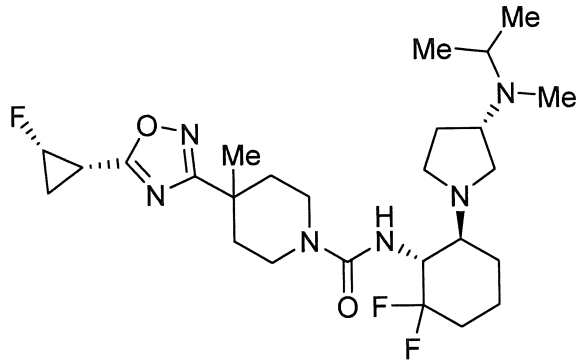
N-{(1S,6R)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1R,2R)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



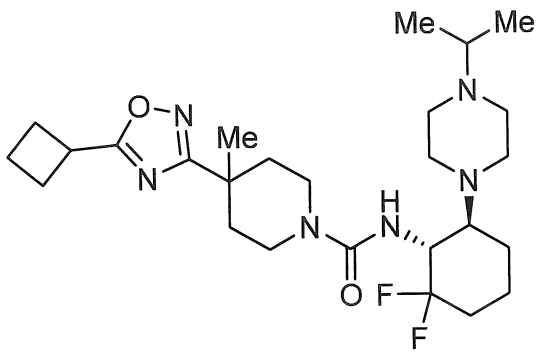
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{metyl[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



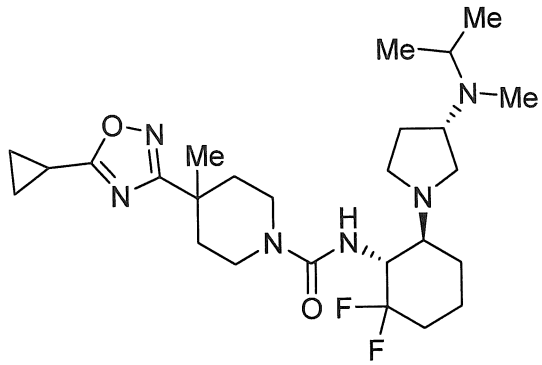
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3S)-3-[metyl(propan-2-yl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



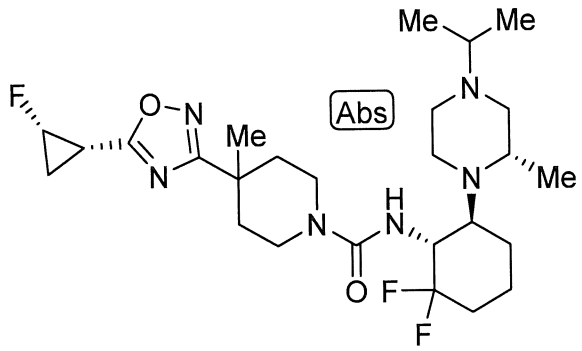
4-(5-xyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



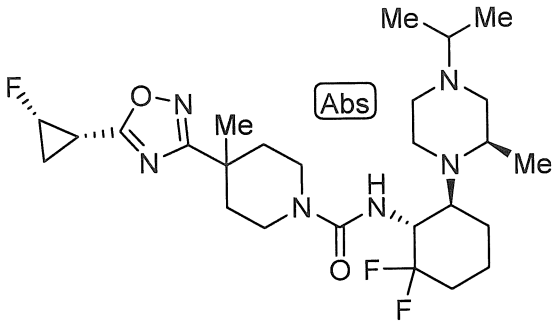
4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3S)-3-[metyl(propan-2-yl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



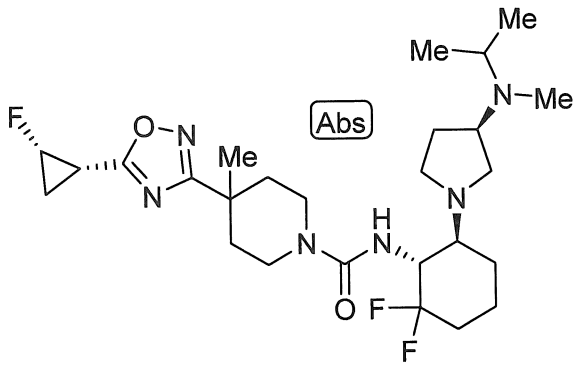
N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[(2S)-2-metyl-4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



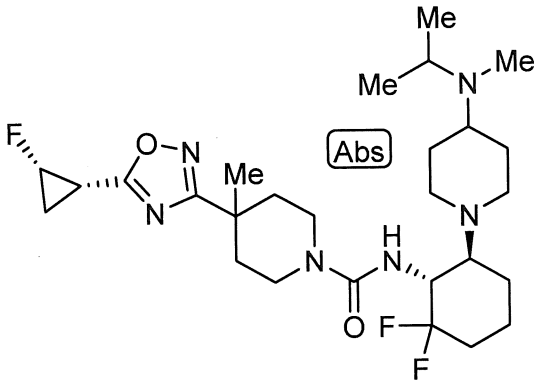
N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[(2R)-2-metyl-4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



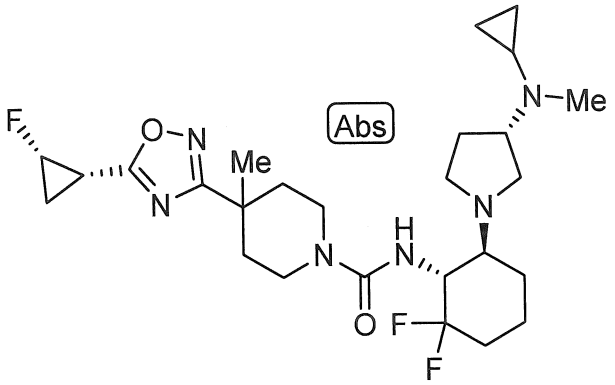
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3R)-3-[metyl(propan-2-yl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



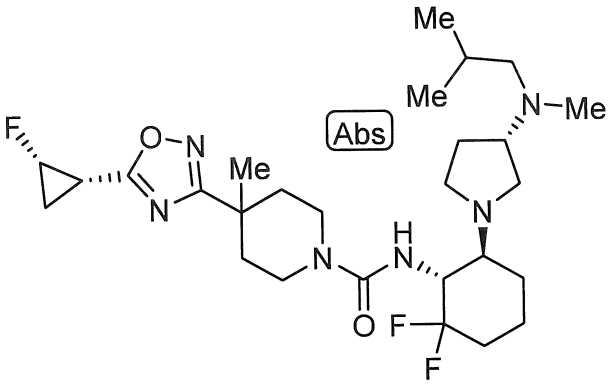
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{4-[metyl(propan-2-yl)amino]piperidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



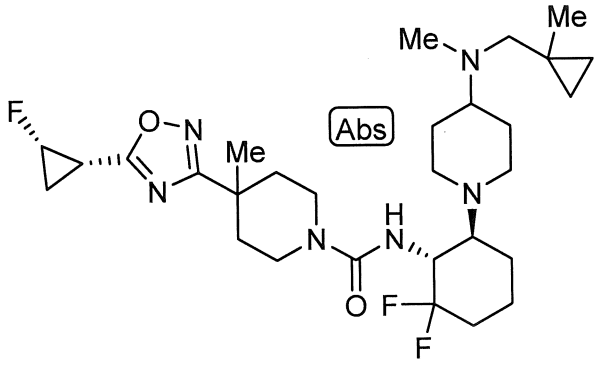
N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[xyclopropyl(metyl)amino]pyrolidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



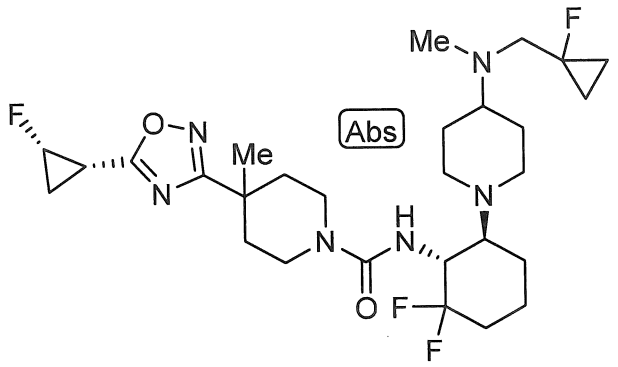
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{(3S)-3-[metyl(2-metylpropyl)amino]pyrolidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



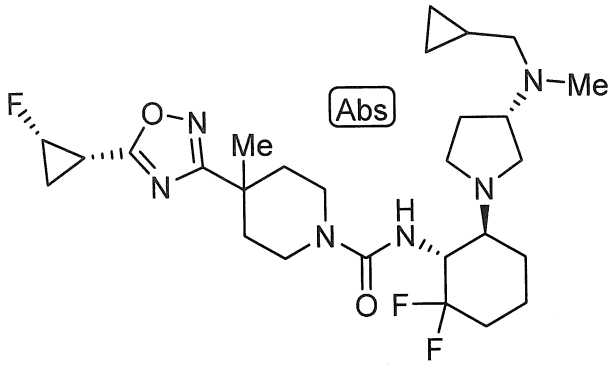
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-(4-{metyl[(1-metylxyclopropyl)metyl]amino}piperidin-1-yl)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



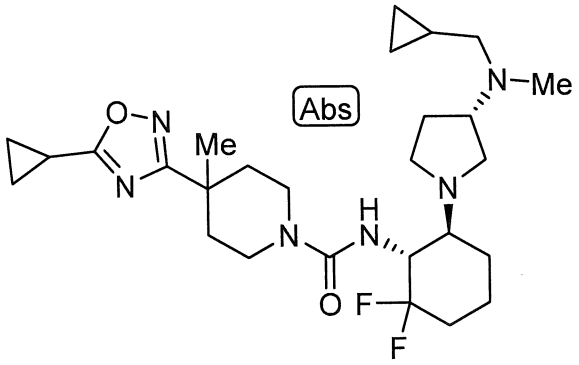
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-(4-{[(1-floxyclopropyl)metyl](metyl)amino}piperidin-1-yl)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



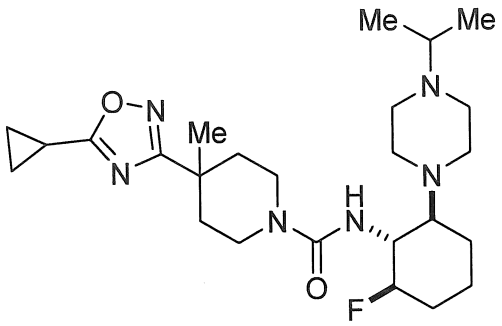
N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]pyrolidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



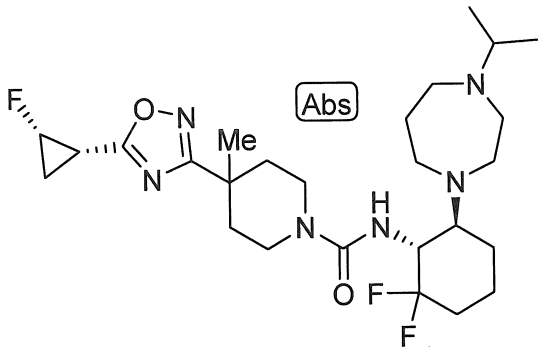
N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]pyrolidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit



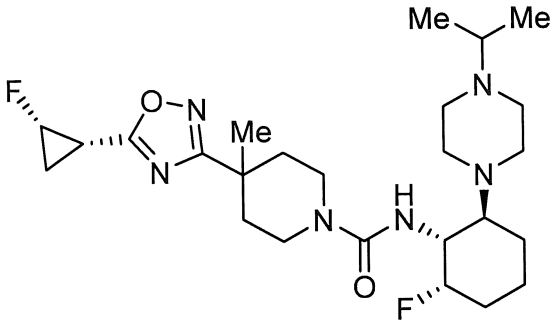
rac-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-{(1R,2R,6S)-2-flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



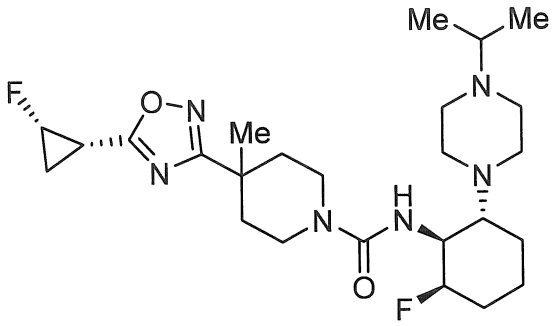
N-{(1R,6S)-2,2-diflo-6-[4-(propan-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl]xyclohexyl}-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



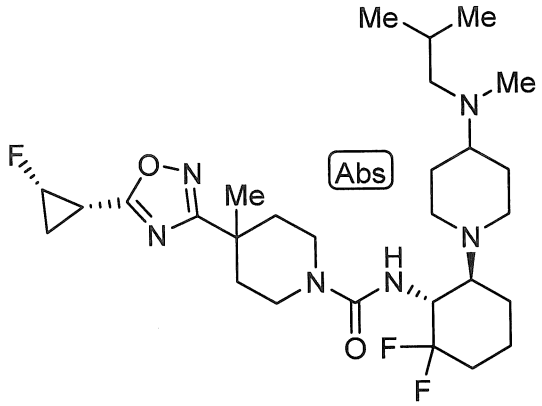
4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-N-{(1R,2S,6S)-2-flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



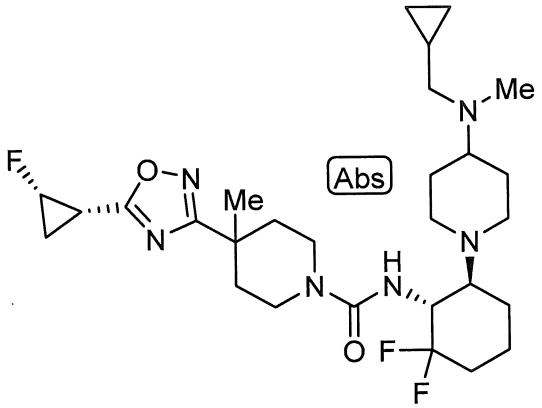
4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-N-{(1S,2R,6R)-2-flo-6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]xyclohexyl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



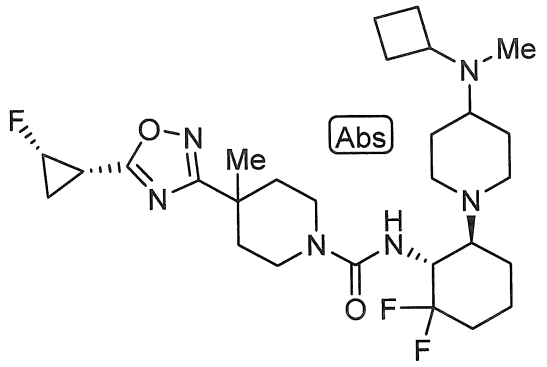
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{4-[metyl(2-metylpropyl)amino]piperidin-1-yl}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



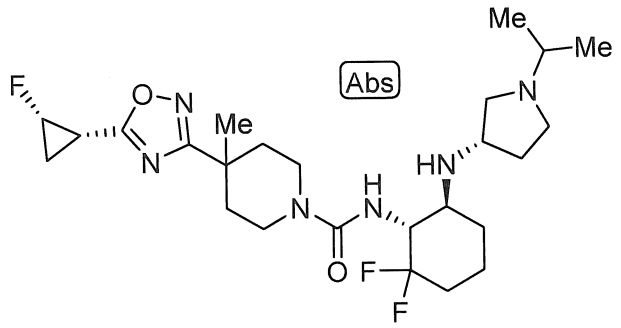
N-[(1R,6S)-6-{4-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



N-[(1R,6S)-6-{4-[xyclobutyl(metyl)amino]piperidin-1-yl}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

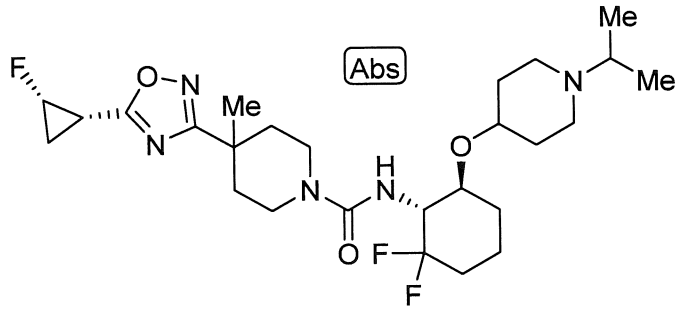


N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]amino}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit

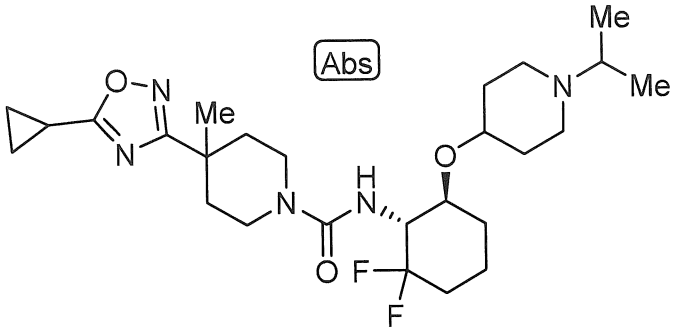


24. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, mà được lựa chọn từ các hợp chất có tên gọi hoặc các cấu tạo dưới đây:

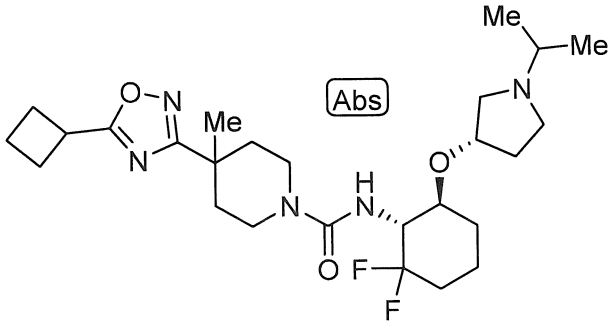
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



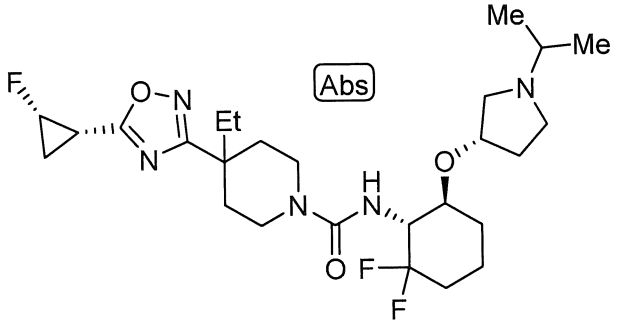
4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



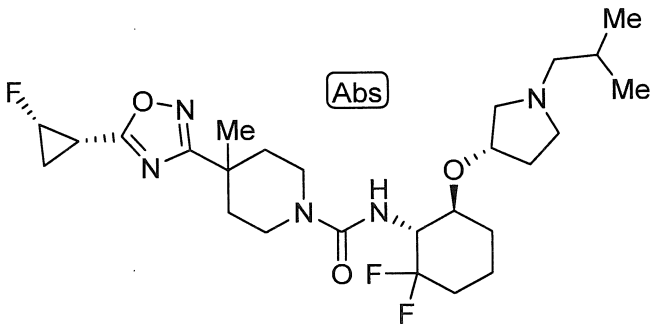
4-(5-xyclobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



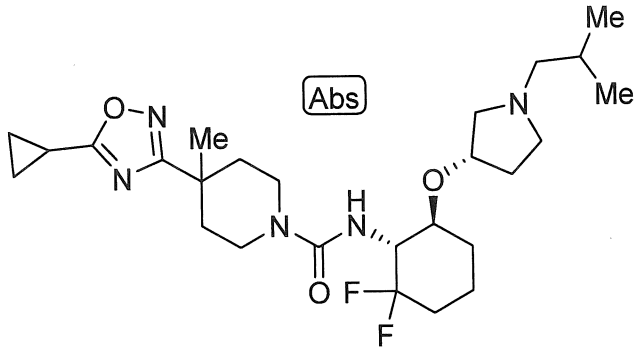
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(propan-2-yl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-etyl-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}piperidin-1-carboxamit



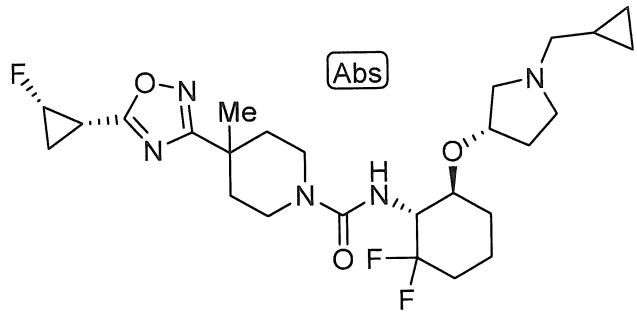
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



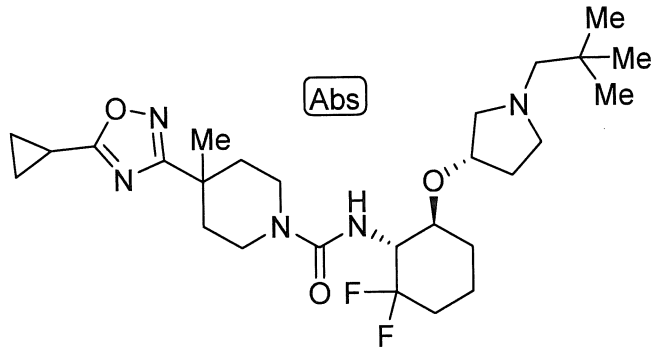
4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



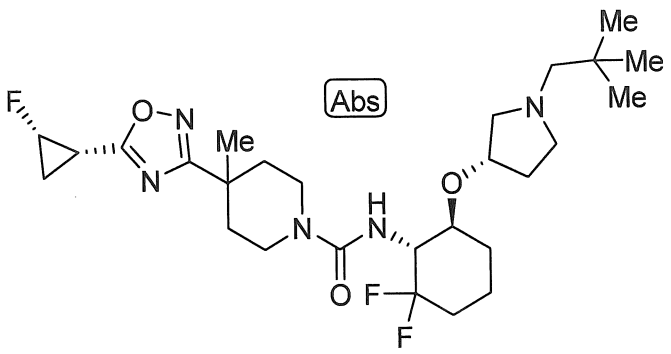
N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



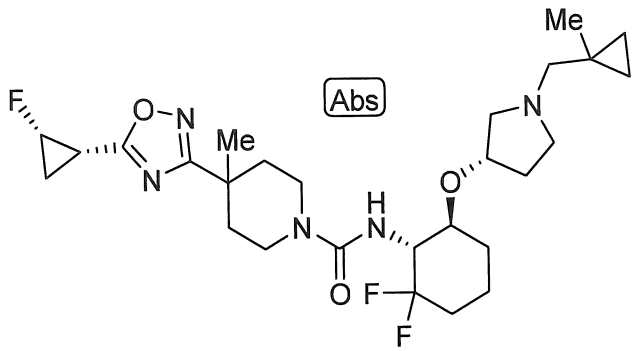
4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



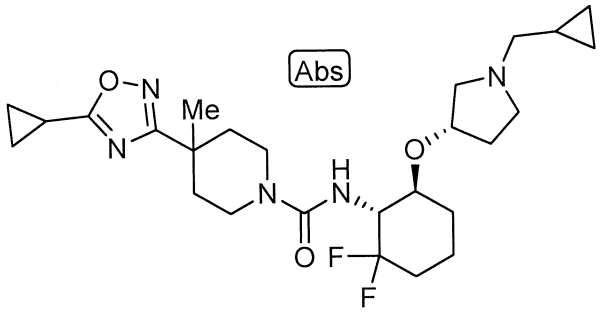
N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-dimetylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



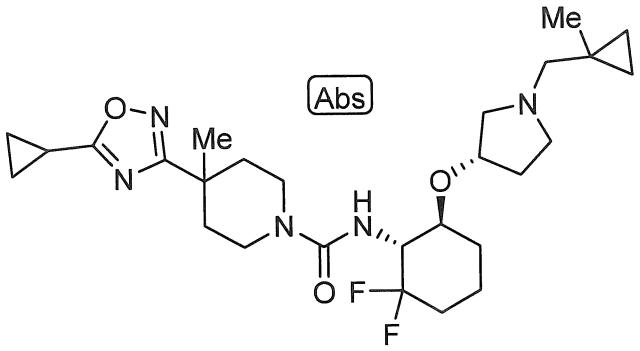
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-metylxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



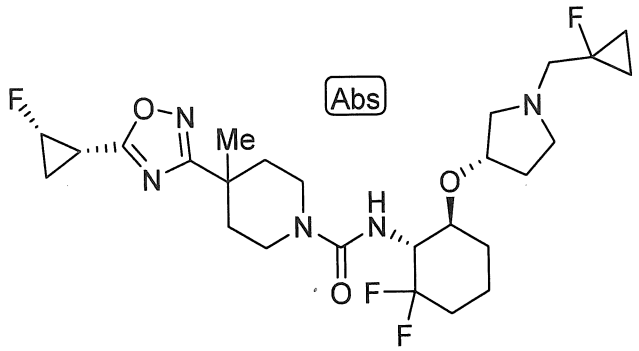
N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2,2-difloxyclohexyl]-4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit



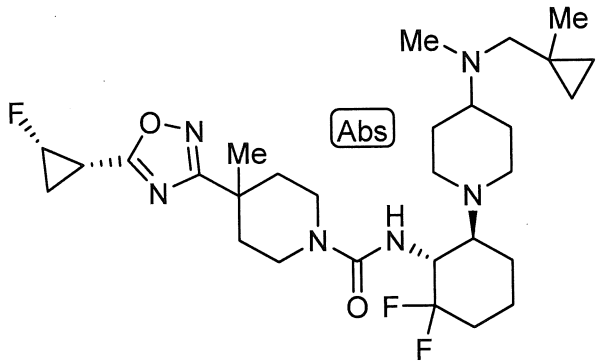
4-(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-metylxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-metylpiperidin-1-carboxamit



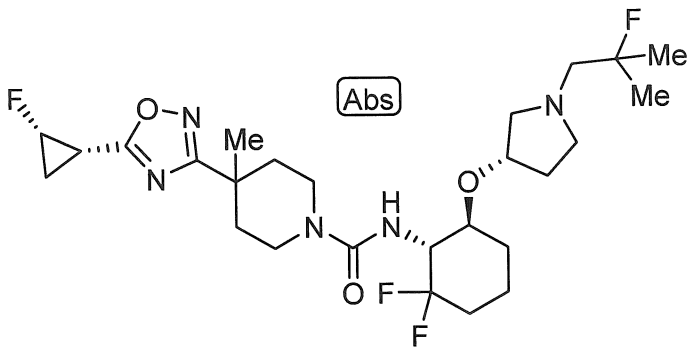
N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-({(3S)-1-[(1-floxyclopropyl)metyl]pyrolidin-3-yl}oxy)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-(4-{metyl[(1-metylxyclopropyl)metyl]amino}piperidin-1-yl)xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit



N-[(1R,6S)-2,2-diflo-6-{[(3S)-1-(2-flo-2-metylpropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}xyclohexyl]-4-{5-[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-metylpiperidin-1-carboxamit


F
O
N
N
Me
Abs
N
H
N
O
F
F
O
N
F
Me
Me