(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) **1-0051521**

(51)[2020.01] **A61P 9/00**; C07D 491/107; C07D 241/08; C07D 241/38; C07D 401/04; C07D 401/06; C07D 401/14; C07D 403/06; C07D 405/04; C07D 405/06; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 409/14; C07D 413/04; C07D 417/04; C07D 471/10; C07D 487/10; A61K 31/496; A61K 31/499

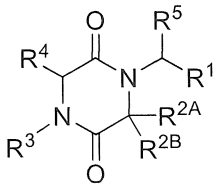
(13) **B**

(21) 1-2021-01646
(22) 30/08/2019
(86) PCT/US2019/049118 30/08/2019
(87) WO 2020/047447 05/03/2020
(30) 62/726,162 31/08/2018 US
(45) 25/09/2025 450
(43) 25/08/2021 401A
(73) CYTOKINETICS, INC. (US)
280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, United States of America
(72) CHUANG, Chihyuan (US); MORGAN, Bradley P. (US); VANDERWAL, Mark (US); ASHCRAFT, Luke W. (US); LAU, Kevin (CA).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG, MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA NÓ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-01646

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



Công thức (I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, và R^5 là như được định nghĩa ở đây. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược dụng chứa hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

THAM KHẢO CHÉO CÁC ĐƠN LIÊN QUAN

Đơn này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên đối với Đơn sáng chế tạm thời của Hoa Kỳ số 62/726,162, được nộp ngày 31 tháng 8 năm 2018, có tên là "CÁC CHẤT ỨC CHẾ SARCOMERE TIM", toàn bộ nội dung trong đó được đưa vào bằng cách viện dẫn với mọi mục đích của sáng chế.

LĨNH VỰC KỸ THUẬT ĐƯỢC ĐỀ CẬP

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dị vòng, chế phẩm dược chứa các hợp chất như vậy và các phương pháp điều trị các bệnh và tình trạng tim khác nhau bằng các hợp chất đó.

TÌNH TRẠNG KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Sáng chế đề cập đến các thực thể hóa học có tác dụng điều biến chọn lọc sarcomere tim, và cụ thể là các thực thể hóa học, chế phẩm dược và phương pháp điều trị các bệnh và tình trạng tim khác nhau.

Sarcomere tim bao gồm một mạng lưới các protein cấu trúc và co rút để điều hòa chức năng cơ tim. Các thành phần của sarcomere tim là các đích để điều trị các bệnh và tình trạng tim khác nhau, ví dụ bằng cách tăng mức co bóp hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho sự thư giãn hoàn toàn để điều biến chức năng tâm thu và tâm trương, theo tương ứng. Lực và tốc độ co cơ tim là yếu tố quyết định chính đến chức năng của cơ quan và được điều biến bởi các tương tác có tính chu kỳ của actin và myosin. Sự điều hòa liên kết actin và myosin được xác định bởi một mạng lưới các protein điều hòa sợi cơ và mức Ca^{2+} nội bào. Phức hợp troponin và tropomyosin là các protein dạng sợi mỏng điều khiển sự sẵn có của các vị trí liên kết actin, và các chuỗi nhẹ điều hòa và thiết yếu, và protein liên kết myosin C điều biến vị trí và tính chất cơ học của myosin.

Những bất thường về sarcomere tim đã được xác định là nguyên nhân dẫn đến nhiều loại bệnh và tình trạng tim, như bệnh cơ tim phì đại (HCM) và suy tim với phân suất

tống máu bảo tồn (HFpEF). Các đột biến về protein của sarcomere gây bệnh bằng cách làm cho cơ tim co bóp 'tăng' hoặc 'giảm'. Các chất điều biến sarcomere tim có thể được sử dụng để cân bằng lại mức co bóp và ngăn chặn hoặc đảo ngược tiến trình của bệnh.

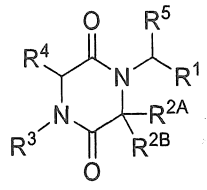
Các tác nhân hiện tại nhắm đích vào sarcomere tim, như inotrope (thuốc làm tăng khả năng co bóp của tim) kém chọn lọc đối với mô tim, dẫn đến các tác dụng phụ đã được công nhận làm hạn chế việc sử dụng chúng. Những tác dụng phụ này bao gồm tổn thương tế bào do tăng tốc độ tiêu hao năng lượng, làm trầm trọng thêm các bất thường về thư giãn và các tác dụng phụ gây loạn nhịp tim tiềm ẩn có thể do tăng nồng độ Ca^{2+} và AMP vòng trong dung dịch bào tương trong cơ tim bị kích thích co bóp bởi inotrope. Với những hạn chế của các tác nhân hiện tại, cần có những phương pháp tiếp cận mới để cải thiện chức năng tim ở HCM và HFpEF.

Vẫn còn nhu cầu lớn về các tác nhân khai thác cơ chế hoạt động mới và có thể có kết quả tốt hơn về giảm triệu chứng, an toàn và tỷ lệ tử vong của bệnh nhân, cả ngắn hạn và dài hạn. Các tác nhân mới với chỉ số điều trị được cải thiện so với các tác nhân hiện tại sẽ cung cấp các phương tiện để đạt được những kết quả lâm sàng này. Tính chọn lọc của các tác nhân hướng đến sarcomere tim (ví dụ, bằng cách nhắm đích myosin tim) đã được xác định là phương tiện quan trọng để đạt được chỉ số điều trị được cải thiện này. Sáng chế đề xuất các tác nhân như vậy (đặc biệt là chất ức chế sarcomere tim) và các phương pháp sử dụng chúng. Các tác nhân này là chất ức chế dị lập thể đối với myosin tim. Lợi ích của các hợp chất này bao gồm chỉ số điều trị rộng hơn, ít tác động đến sự thư giãn của tim, dược động học tốt hơn và an toàn hơn.

Sáng chế đề xuất các thực thể hóa học, dược phẩm và phương pháp để điều trị suy tim bao gồm HCM và HFpEF. Các chế phẩm là chất ức chế sarcomere tim, ví dụ, chất ức chế myosin tim.

BẢN CHẤT KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó:



(I)

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^{2A}, R^{2B}, và R^3 được định nghĩa bởi điều kiện nêu tại mục bất kỳ trong số các mục (i) – (iii):

(i) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(ii) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(iii) R^{2A} và R^{2B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành G^1, trong đó G^1 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc vòng

heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl; và

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

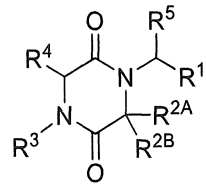
trong đó, khi một hoặc nhiều điều kiện (a) – (c) được áp dụng, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy:

(a) R^{2A} và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (i) và R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế;

(b) R^{2A} và R^3 là như được định nghĩa bởi mục (ii) và R^{2B} là 4-metoxyphenyl;

(c) R^{2A}, và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (iii) và R^3 là 4-metoxyphenylmetyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ia), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ia)

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

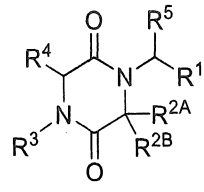
R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

trong đó, khi R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ib)

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế;

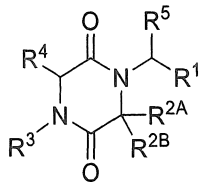
R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế;

R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

trong đó, khi R^{2B} là 4-metoxyphenyl, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ic), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ic)

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm pyridyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^{2A} và R^{2B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành G^1, trong đó G^1 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc vòng heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl;

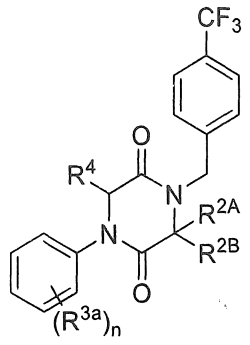
R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

trong đó, khi R^3 là 4-metoxyphenylmetyl, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Id), hoặc muối dược dụng của nó:



(Id)

trong đó:

R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

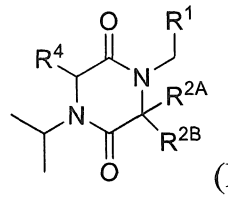
R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

n bằng 0, 1, hoặc 2;

R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm halo và xyano; và

R^4 là H.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ie), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ie)

trong đó:

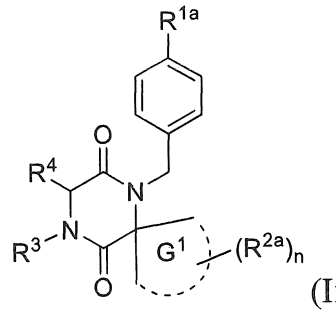
R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; và R^4 là H;

trong đó, khi R^{2B} là 4-metoxyphenyl, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (If), hoặc muối dược dụng của nó:



(If)

trong đó:

G^1 được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, và vòng heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl;

R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế;

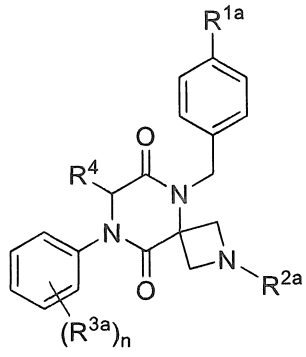
n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế; và

R^4 là H;

trong đó, khi R^3 là 4-metoxyphenylmetyl, thì R^{1a} không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ig), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ig)

trong đó:

R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

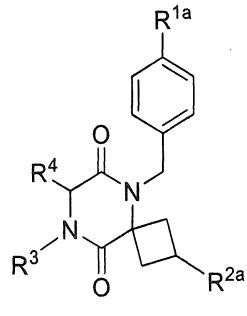
R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế;

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm halo và xyano; và

R^4 là H.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ih), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ih)

trong đó:

R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

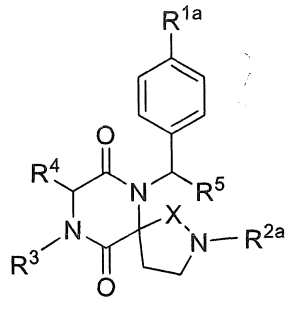
R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế; và

R^4 là H;

trong đó, khi R^3 là 4-metoxyphenylmetyl, thì R^{1a} không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ii), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ii)

trong đó:

R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế;

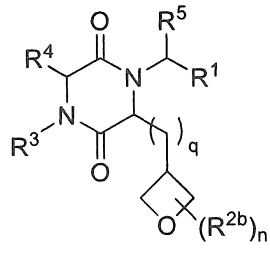
R^4 là H;

R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

X là $-CH_2-$ hoặc -C(O)-;

trong đó, khi R^3 là 4-metoxyphenylmetyl, thì R^{1a} không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ij), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ij)

trong đó:

R^1 là phenyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{2b} độc lập là alkyl được thế hoặc không được thế;

R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^4 là H;

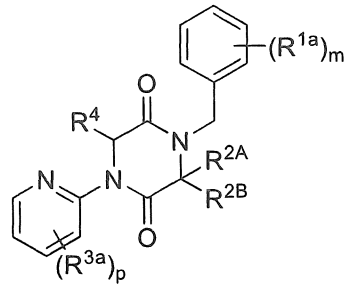
R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

n bằng 0, 1, hoặc 2; và

q bằng 0 hoặc 1,

trong đó, khi R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế, thì R^1 là phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ik-1), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ik-1)

trong đó:

R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

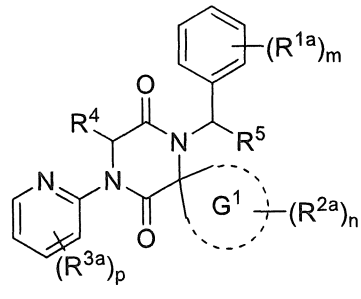
p bằng 0, 1, hoặc 2;

mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, và alkoxy được thế hoặc không được thế; và

R^4 là H.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ik-2), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ik-2)

trong đó:

G^1 được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl được thế hoặc không được thế và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{2a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminothionyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, và alkyl được thế hoặc không được thế,

R^4 là H;

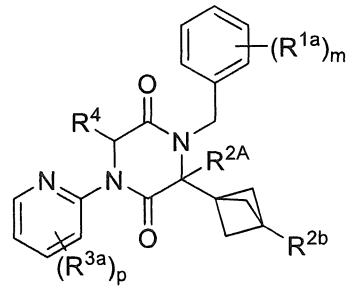
R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, hoặc 2; và

p bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II), hoặc muối dược dụng của nó:



(II)

trong đó:

R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2b} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, và hydroxy;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

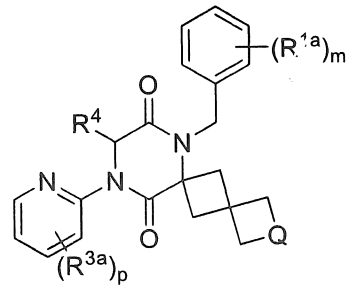
p bằng 0, 1, hoặc 2;

mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{3a} độc lập là halo; và

R^4 là H.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Im), hoặc muối dược dụng của nó:



(Im)

trong đó:

Q là -O- hoặc -N(R^{2b})-;

R^{2b} được chọn từ nhóm bao gồm H và axyl được thế hoặc không được thế;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

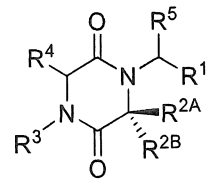
p bằng 0, 1, hoặc 2;

mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{3a} độc lập là halo; và

R^4 là H.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (In-1), hoặc muối dược dụng của nó:



(In-1)

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^{2A}, R^{2B}, và R^3 được định nghĩa bởi điều kiện nêu tại mục bất kỳ trong số các mục (i) – (iii):

(i) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(ii) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(iii) R^{2A} và R^{2B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành G^1, trong đó G^1 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc vòng heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl; và

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế,

xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

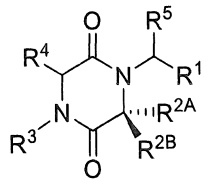
trong đó, khi một hoặc nhiều điều kiện (a) – (c) được áp dụng, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy:

(a) R^{2A} và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (i) và R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế;

(b) R^{2A} và R^3 là như được định nghĩa bởi mục (ii) và R^{2B} là 4-metoxyphenyl;

(c) R^{2A}, và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (iii) và R^3 là 4-metoxyphenylmetyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (In-2), hoặc muối dược dụng của nó:



(In-2)

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^{2A}, R^{2B}, và R^3 được định nghĩa bởi điều kiện nêu tại mục bất kỳ trong số các mục (i) – (iii):

(i) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế,

xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(ii) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(iii) R^{2A} và R^{2B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành G^1, trong đó G^1 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc vòng heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl; và

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

trong đó, khi một hoặc nhiều điều kiện (a) – (c) được áp dụng, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy:

(a) R^{2A} và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (i) và R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế;

(b) R^{2A} và R^3 là như được định nghĩa bởi mục (ii) và R^{2B} là 4-metoxyphenyl;

(c) R^{2A}, và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (iii) và R^3 là 4-metoxyphenylmetyl.

Theo một số phương án sáng chế đề xuất các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số khía cạnh sáng chế đề xuất chế phẩm dược chứa hợp chất có Công thức (I) hoặc hoặc dạng biến đổi bất kỳ của nó, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.

Theo một số khía cạnh sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh tim ở đối tượng cần điều trị, phương pháp bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng biến đổi bất kỳ của nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược chứa hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng biến đổi bất kỳ của nó hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh tim là bệnh cơ tim phì đại (HCM). Theo một số phương án, HCM là tắc nghẽn hoặc không tắc nghẽn hoặc là do các đột biến đốt cơ (sarcomere) và/hoặc không phải đốt cơ. Theo một số phương án, bệnh tim là bệnh suy tim có phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF). Theo một số phương án, bệnh tim được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn chức năng tâm trương, bệnh cơ tim hạn chế nguyên phát hoặc thứ phát, nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực và tắc nghẽn đường ra thất trái. Theo một số phương án, bệnh tim là bệnh tim tăng huyết áp, bệnh tim bẩm sinh, thiếu máu cục bộ ở tim, bệnh tim mạch vành, bệnh tim do đái tháo đường, suy tim sung huyết, suy tim phải, hội chứng tim thận hoặc bệnh cơ tim thâm nhiễm. Theo một số phương án, bệnh tim là tình trạng có hoặc liên quan đến sự lão hóa của tim và/hoặc rối loạn chức năng tâm trương do lão hóa. Theo một số phương án, bệnh tim là tình trạng có hoặc liên quan đến phì đại thất trái và/hoặc tái tạo đồng tâm thất trái.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến HCM ở đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng biến đổi bất kỳ của

nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược chứa hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng biến đổi bất kỳ của nó hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Fabry, bệnh Danon, bệnh cơ tim ty thể và hội chứng Noonan.

Theo một số khía cạnh sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến dày thành thất trái thứ phát ở đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng biến đổi bất kỳ của nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược chứa hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng biến đổi bất kỳ của nó hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm tăng huyết áp, bệnh van tim (như hẹp van động mạch chủ và hở van hai lá), hội chứng chuyển hóa (như bệnh đái tháo đường và béo phì), bệnh thận giai đoạn cuối, xơ cứng bì, ngưng thở khi ngủ, chứng thoái hóa dạng tinh bột, bệnh Fabry, bệnh mất điều hòa Friedreich, bệnh Danon, hội chứng Noonan và bệnh Pompe.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến khoang tâm thất trái nhỏ và sự tắc nghẽn khoang, sự co bóp thất trái tăng động, thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc xơ hóa cơ tim. Ngoài ra sáng chế cũng đề xuất các phương pháp điều trị chứng loạn dưỡng cơ (ví dụ, chứng loạn dưỡng cơ Duchenne) hoặc các bệnh tích trữ glycogen.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp ức chế sarcomere tim, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho sarcomere tim tiếp xúc với hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng biến đổi bất kỳ của nó, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược chứa hợp chất có Công thức (I) hoặc dạng biến đổi bất kỳ của nó hoặc muối dược dụng của nó.

MÔ TẢ CHI TIẾT SÁNG CHẾ

Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các từ và cụm từ sau đây thường có ý nghĩa như được trình bày bên dưới, ngoại trừ trong phạm vi ngữ cảnh mà chúng được sử dụng chỉ ra khác.

Trong toàn bộ đơn này, trừ khi ngữ cảnh chỉ ra khác, các tham chiếu đến hợp chất có Công thức (I) bao gồm tất cả các phân nhóm của Công thức (I) được xác định ở đây, như Công thức (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), và (In-2), bao gồm tất cả các dạng cấu trúc con, phân loại, dạng ưu tiên, phương án, ví dụ và các hợp chất cụ thể được định nghĩa và/hoặc mô tả ở đây. Các tham chiếu đối với hợp chất có Công thức (I) và các phân nhóm của chúng, như Công thức (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), và (In-2), bao gồm các dạng ion, đa hình, giả đa hình, dạng vô định hình, solvat, đồng tinh thể, chelat, đồng phân, hỗ biến, oxit (ví dụ, N-oxit, S-oxit), este, tiền dược chất, đồng vị và/hoặc các dạng được bảo vệ của chúng. Theo một số phương án, các chỉ dẫn đến hợp chất có Công thức (I) và phân nhóm của nó, như Công thức (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), và (In-2), bao gồm đa hình, solvat, đồng tinh thể, đồng phân, hỗ biến và/hoặc các oxit của nó. Theo một số phương án, các chỉ dẫn đến hợp chất có Công thức (I) và phân nhóm của nó, như Công thức (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), và (In-2), bao gồm đa hình, solvat, và/hoặc đồng tinh thể của nó. Theo một số phương án, các chỉ dẫn đến hợp chất có Công thức (I) và phân nhóm của nó, như Công thức (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), và (In-2), bao gồm đồng phân, hỗ biến và/hoặc các oxit của nó. Theo một số phương án, các chỉ dẫn đến hợp chất có Công thức (I) và phân nhóm của nó, như Công thức (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), và (In-2), bao gồm solvat của nó.

"Alkyl" bao gồm các mạch cacbon thẳng và phân nhánh có số nguyên tử cacbon cho biết, ví dụ, từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ, C_{1-6} alkyl bao gồm cả hai alkyl mạch thẳng và phân nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Khi gốc alkyl có số cacbon cụ thể được nêu, thì tất cả các phiên bản phân nhánh và mạch thẳng có số nguyên tử đó đều được dự định bao gồm; do đó, ví dụ, "propyl" bao gồm n-propyl và isopropyl; và "butyl" bao gồm n-butyl, sec-butyl, isobutyl và t-butyl. Các ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, và 3-metylpentyl.

Khi khoảng giá trị được đưa ra (ví dụ, C_{1-6} alkyl), mỗi giá trị trong khoảng này cũng như tất cả các khoảng xen giữa được bao gồm. Ví dụ, "C_{1-6} alkyl" bao gồm C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{1-5}, C_{2-5}, C_{3-5}, C_{4-5}, C_{1-4}, C_{2-4}, C_{3-4}, C_{1-3}, C_{2-3}, và C_{1-2} alkyl.

"Alkenyl" đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh không bão hòa có số nguyên tử cacbon đươc chỉ định (ví dụ, 2 đến 8, hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon) và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm này có thể có cấu hình cis hoặc trans (cấu hình Z hoặc E) đối với (các) nối đôi. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propenyl (ví dụ, prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl (allyl), prop-2-en-2-yl), và butenyl (ví dụ, but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-metyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-dien-1-yl, buta-1,3-dien-2-yl).

"Alkynyl" đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh không bão hòa có số nguyên tử cacbon đươc chỉ định (ví dụ, 2 đến 8 hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon) và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propynyl (ví dụ, prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl) và butynyl (ví dụ, but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl, but-3-yn-1-yl).

"Xycloalkyl" chỉ nhân vòng cacbon không thơm, bão hòa hoàn toàn có số nguyên tử cacbon đươc chỉ định, ví dụ, 3 đến 10, hoặc 3 đến 8, hoặc 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể là nhóm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng, ba vòng). Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl, cũng như các nhóm vòng có cầu nối và lồng (ví dụ, norbornan, bixyclo[2,2,2]octan). Ngoài ra, một vòng trong nhóm xycloalkyl đa vòng có thể là thơm, với điều kiện là nhóm xycloalkyl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua cacbon không thơm. Ví dụ, nhóm 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm) là nhóm xycloalkyl, trong khi 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-5-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) không được cho là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl đa vòng có chứa nhóm xycloalkyl ngưng tụ với vòng thơm được mô tả dưới đây.

"Xycloalkenyl" chỉ nhân vòng cacbon không thơm, chứa số nguyên tử cacbon được chỉ định (ví dụ, 3 đến 10, hoặc 3 đến 8, hoặc 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng) và ít nhất một nối đôi cacbon-cacbon. Các nhóm xycloalkenyl có thể là nhóm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng, ba vòng). Các ví dụ về các nhóm xycloalkenyl bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, và xyclohexenyl, cũng như các nhóm vòng có cầu nối và lồng (ví dụ, bixyclo[2.2.2]octen). Ngoài ra, một vòng của nhóm xycloalkenyl đa vòng có thể là thơm, với điều kiện là nhóm alkenyl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm. Ví dụ, inden-1-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm) được coi là nhóm xycloalkenyl, trong khi inden-4-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) không được cho là nhóm xycloalkenyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkenyl đa vòng có chứa nhóm xycloalkenyl ngưng tụ với vòng thơm được mô tả dưới đây.

"Xycloalkynyl" chỉ nhóm hydrocacbon không bão hòa trong xycloalkyl có ít nhất một vị trí không bão hòa axetylen (*có nghĩa là*, có ít nhất một gốc có công thức C≡C). Xycloalkynyl có thể chứa một vòng, như xyclooctyn, hoặc nhiều vòng. Một gốc xycloalkynyl là hydrocacbon vòng không bão hòa có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon vòng ("C_5-C_{10} xycloalkynyl"). Các ví dụ bao gồm xyclopentyn, xyclohexyn, xycloheptyn, xyclooctyn, xyclononyn, và các nhóm tương tự.

"Aryl" chỉ nhân vòng cacbon thơm có số nguyên tử cacbon được chỉ định, ví dụ, 6 đến 12 hoặc 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Các nhóm aryl có thể là nhóm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng, ba vòng). Trong một số trường hợp, cả hai vòng của nhóm aryl đa vòng là thơm (ví dụ, naphtyl). Trong các trường hợp khác, các nhóm aryl đa vòng có thể bao gồm vòng không thơm ngưng tụ với vòng thơm, với điều kiện là nhóm aryl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử trong vòng thơm này. Như vậy, nhóm 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-5-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) được coi là nhóm aryl, trong khi 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm) không được coi là nhóm aryl. Tương tự, nhóm 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) được coi là nhóm aryl, trong khi nhóm 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl (trong đó gốc này được

liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử nitơ không thơm) không được coi là nhóm aryl. Tuy nhiên, thuật ngữ "aryl" không bao gồm hoặc chồng lấn với "heteroaryl", như được định nghĩa ở đây, bất kể điểm gắn (ví dụ, cả hai nhóm quinolin-5-yl và quinolin-2-yl là các nhóm heteroaryl). Trong một số trường hợp, aryl là phenyl hoặc naphtyl. Trong các trường hợp nhất định, aryl là phenyl. Các ví dụ nữa về các nhóm aryl bao gồm vòng cacbon thơm được ngưng tụ với vòng không thơm được mô tả dưới đây.

"Heteroaryl" chỉ nhân thơm chứa số nguyên tử được chỉ định (ví dụ, heteroaryl có từ 5 đến 12, hoặc 5 đến 10 cạnh) được tạo ra bởi một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại) được chọn từ N, O và S và với các nguyên tử trên vòng còn lại là cacbon. Các nhóm heteroaryl không chứa các nguyên tử S và O kề nhau. Theo một số phương án, tổng số nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl không nhiều hơn 2. Theo một số phương án, tổng số nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl không nhiều hơn 1. Trừ khi được chỉ ra khác, các nhóm heteroaryl có thể được liên kết với cấu trúc gốc bằng nguyên tử cacbon hoặc nitơ, như hóa trị cho phép. Ví dụ, "pyridyl" bao gồm các nhóm 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl, và "pyrolyl" bao gồm các nhóm 1-pyrolyl, 2-pyrolyl và 3-pyrolyl.

Trong một số trường hợp, nhóm heteroaryl là nhóm một vòng. Các ví dụ bao gồm pyrol, pyrazol, imidazol, triazol (ví dụ, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol), tetrazol, furan, isoxazol, oxazol, oxadiazol (ví dụ, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol), thiophen, isothiazol, thiazol, thiadiazol (ví dụ, 1,2,3-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol), pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, triazin (ví dụ, 1,2,4-triazin, 1,3,5-triazin) và tetrazin.

Trong một số trường hợp, cả hai vòng của nhóm heteroaryl đa vòng là thơm. Các ví dụ bao gồm indol, isoindol, indazol, benzoimidazol, benzotriazol, benzofuran, benzoxazol, benzoisoxazol, benzoxadiazol, benzothiophen, benzothiazol, benzoisothiazol, benzothiadiazol, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin, 3H-imidazo[4,5-b]pyridin, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin, 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin, 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin, 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin, 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin, 3H-imidazo[4,5-c]pyridin, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin, 1H-pyrolo[3,2-c]pyridin, 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin, 1H-

imidazo[4,5-c]pyridin, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin, furo[2,3-b]pyridin, oxazolo[5,4-b]pyridin, isoxazolo[5,4-b]pyridin, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-b]pyridin, furo[3,2-b]pyridin, oxazolo[4,5-b]pyridin, isoxazolo[4,5-b]pyridin, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-b]pyridin, furo[2,3-c]pyridin, oxazolo[5,4-c]pyridin, isoxazolo[5,4-c]pyridin, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-c]pyridin, furo[3,2-c]pyridin, oxazolo[4,5-c]pyridin, isoxazolo[4,5-c]pyridin, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-c]pyridin, thieno[2,3-b]pyridin, thiazolo[5,4-b]pyridin, isothiazolo[5,4-b]pyridin, [1,2,3]thiadiazolo[5,4-b]pyridin, thieno[3,2-b]pyridin, thiazolo[4,5-b]pyridin, isothiazolo[4,5-b]pyridin, [1,2,3]thiadiazolo[4,5-b]pyridin, thieno[2,3-c]pyridin, thiazolo[5,4-c]pyridin, isothiazolo[5,4-c]pyridin, [1,2,3]thiadiazolo[5,4-c]pyridin, thieno[3,2-c]pyridin, thiazolo[4,5-c]pyridin, isothiazolo[4,5-c]pyridin, [1,2,3]thiadiazolo[4,5-c]pyridin, quinolin, isoquinolin, cinnolin, quinazolin, quinoxalin, phtalazin, naphtyridin (ví dụ, 1,8-naphtyridin, 1,7-naphtyridin, 1,6-naphtyridin, 1,5-naphtyridin, 2,7-naphtyridin, 2,6-naphtyridin), imidazo[1,2-a]pyridin, 1H-pyrazolo[3,4-d]thiazol, 1H-pyrazolo[4,3-d]thiazol và imidazo[2,1-b]thiazol.

Trong các trường hợp khác, các nhóm heteroaryl đa vòng có thể bao gồm vòng không thơm (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl) được ngưng tụ với vòng heteroaryl, với điều kiện là nhóm heteroaryl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử trong vòng thơm này. Ví dụ, nhóm 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) được coi là nhóm heteroaryl, trong khi 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-5-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon không thơm) không được cho là nhóm heteroaryl. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl đa vòng có chứa vòng heteroaryl được ngưng tụ với vòng không thơm được mô tả dưới đây.

"Heteroxycloalkyl" chỉ vòng bão hòa hoàn toàn, không thơm có số cacbon được chỉ định (ví dụ, heteroxycloalkyl có 3 đến 10, hoặc 3 đến 7 cạnh) được tạo ra bởi một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại) được chọn từ N, O và S và với các nguyên tử trên vòng còn lại là cacbon. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể là nhóm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng, ba vòng). Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm oxiranyl, aziridinyl, azetidinyl, pyrolidinyl, imidazolidinyl,

pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl và thiomorpholinyl. Các ví dụ bao gồm thiomorpholin S-oxit và thiomorpholin S,S-dioxit. Ngoài ra, một vòng của nhóm heteroxycloalkyl đa vòng có thể là thơm (ví dụ, aryl hoặc heteroaryl), với điều kiện là nhóm heteroxycloalkyl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon hoặc nitơ không thơm. Ví dụ, nhóm 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử nitơ không thơm) được coi là nhóm heteroxycloalkyl, trong khi nhóm 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) không được cho là nhóm heteroxycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl đa vòng có chứa nhóm heteroxycloalkyl được ngưng tụ với vòng thơm được mô tả dưới đây.

"Heteroxycloalkenyl" chỉ vòng không thơm có số cacbon được chỉ định (ví dụ, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10, hoặc 3 đến 7 cạnh) được tạo ra bởi một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại) được chọn từ N, O và S và với các nguyên tử trên vòng còn lại là cacbon, và ít nhất một liên kết đôi được tạo ra từ việc loại bỏ một phân tử hydro từ nguyên tử cacbon liền kề, các nguyên tử nitơ liền kề, hoặc các nguyên tử nitơ và cacbon liên kề của heteroxycloalkyl tương ứng. Các nhóm heteroxycloalkenyl có thể là nhóm một vòng hoặc đa vòng (ví dụ, hai vòng, ba vòng). Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkenyl bao gồm dihydrofuranyl (ví dụ, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl), dihydrothiophenyl (ví dụ, 2,3-dihydrothiophenyl, 2,5-dihydrothiophenyl), dihydropyrolyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1H-pyrolyl, 2,5-dihydro-1H-pyrolyl), dihydroimidazolyl (ví dụ, 2,3-dihydro-1H-imidazolyl, 4,5-dihydro-1H-imidazolyl), pyranyl, dihydropyranyl (ví dụ, 3,4-dihydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl), tetrahydropyridinyl (ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydropyridinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl) và dihydropyridin (ví dụ, 1,2-dihydropyridin, 1,4-dihydropyridin). Ngoài ra, một vòng của nhóm heteroxycloalkenyl đa vòng có thể là thơm (ví dụ, aryl hoặc heteroaryl), với điều kiện là nhóm heteroxycloalkenyl đa vòng được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử nitơ hoặc cacbon không thơm. Ví dụ, nhóm 1,2-dihydroquinolin-1-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử nitơ không thơm) được coi là nhóm heteroxycloalkenyl, trong khi nhóm 1,2-dihydroquinolin-8-yl (trong đó gốc này được liên kết với cấu trúc gốc thông qua nguyên tử cacbon thơm) không được cho

là gốc heteroxycloalkenyl. Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkenyl đa vòng có chứa nhóm heteroxycloalkenyl được ngưng tụ với vòng thơm được mô tả dưới đây.

Các ví dụ về các nhân đa vòng có chứa vòng thơm (ví dụ, aryl hoặc heteroaryl) được ngưng tụ với vòng không thơm (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl) bao gồm indenyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalenyl, benzo[1,3]dioxolyl, tetrahydroquinolinyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, indolinyl, isoindolinyl, 2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 1,3-dihydroisobenzofuranyl, 1,3-dihydrobenzo[c]isoxazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isoxazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl, 2,3-dihydrobenzo[b]thiophenyl, 1,3-dihydrobenzo[c]thiophenyl, 1,3-dihydrobenzo[c]isothiazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isothiazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]thiazolyl, 5,6-dihydro-4H-xyclopenta[d]thiazolyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazolyl, 5,6-dihydro-4H-pyrolo[3,4-d]thiazolyl , 4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridinyl, indolin-2-on, indolin-3-on, isoindolin-1-on, 1,2-dihydroindazol-3-on, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on, benzofuran-2(3H)-on, benzofuran-3(2H)-on, isobenzofuran-1(3H)-on, benzo[c]isoxazol-3(1H)-on, benzo[d]isoxazol-3(2H)-on, benzo[d]oxazol-2(3H)-on, benzo[b]thiophen-2(3H)-on, benzo[b]thiophen-3(2H)-on, benzo[c]thiophen-1(3H)-on, benzo[c]isothiazol-3(1H)-on, benzo[d]isothiazol-3(2H)-on, benzo[d]thiazol-2(3H)-on, 4,5-dihydropyrolo[3,4-d]thiazol-6-on, 1,2-dihydropyrazolo[3,4-d]thiazol-3-on, quinolin-4(3H)-on, quinazolin-4(3H)-on, quinazolin-2,4(1H,3H)-dion, quinoxalin-2(1H)-on, quinoxalin-2,3(1H,4H)-dion, cinnolin-4(3H)-on, pyridin-2(1H)-on, pyrimidin-2(1H)-on, pyrimidin-4(3H)-on, pyridazin-3(2H)-on, 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2(3H)-on, 1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on, 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2(3H)-on, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-2(3H)-on, 1,2-dihydropyrazolo[3,4-d]thiazol-3-on và 4,5-dihydropyrolo[3,4-d]thiazol-6-on. Như được thảo luận ở đây, liệu mỗi vòng được coi là nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl được xác định bằng nguyên tử mà qua nguyên tử này gốc này được liên kết với cấu trúc gốc.

Thuật ngữ "dị vòng," "heteroxyclyl," hoặc "heteroxyclic" đề cập đến vòng có từ 4-12 cạnh bão hòa, không bão hòa một phần, hoặc không bão hòa có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Trừ khi có quy định

khác, nguyên tử khác loại có thể là cacbon hoặc nitơ được liên kết, nhóm -CH_2- tùy ý có thể được thay thế bằng -C(O) -, và nguyên tử lưu huỳnh trên vòng tùy ý có thể được oxy hóa để tạo ra nhóm sulfinyl hoặc sulfonyl. Các dị vòng có thể là dị vòng thơm (heteroaryl) hoặc không thơm. Ngoài ra, không phải tất cả các vòng của nhóm heteroxyclyl đa vòng có thể là thơm (ví dụ, aryl hoặc heteroaryl). Ví dụ, nhóm 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl và 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl đều được coi là nhóm heteroxyclyl.

"Dị vòng," "heteroxyclyl," hoặc "heteroxyclic" cũng bao gồm các nhóm hai vòng, ba vòng, và bốn vòng trong đó vòng bất kỳ trong số các vòng dị vòng nêu trên được ngưng tụ với một hoặc hai vòng độc lập được chọn từ aryl, xycloalkyl, và dị vòng. Các dị vòng lấy làm ví dụ bao gồm acridinyl, benzimidazolyl, benzofuryl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, biotinyl, cinnolinyl, dihydrofuryl, dihydroindolyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dithiazolyl, furyl, homopiperidinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, indolyl, isoquinolyl, isothiazolidinyl, isothiazolyl, isoxazolidinyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazolidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, pyrolidinyl, pyrolidin-2-onyl, pyrolinyl, pyrolyl, quinolinyl, quinoxaloyl, tetrahydrofuryl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydropyranyl, tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, thiazolyl, thienyl, thiomorpholinyl, thiopyranyl, và triazolyl.

"Halogen" hoặc "halo" đề cập đến flo, clo, bromo hoặc iodo.

Trừ khi có chỉ định khác, các hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây bao gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang, đồng phân meso và các dạng đồng phân lập thể khác, bao gồm hỗn hợp raxemic, dạng tinh khiết quang học và hỗn hợp trung gian của chúng. Các chất đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang, đồng phân meso và các dạng đồng phân lập thể khác có thể được điều chế bằng cách sử dụng các chất tổng hợp synthon bất đối hoặc chất phản ứng bất đối xứng, hoặc được phân giải bằng các kỹ thuật thông thường. Trừ khi có quy định khác, khi các hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây chứa liên kết đôi olefin hoặc các tâm không đối xứng hình học khác, thì hợp chất đó được dự định bao gồm cả đồng phân E và Z. Khi các hợp chất

được mô tả ở đây chứa các gốc có khả năng tạo chất hỗ biến, và trừ khi có quy định khác, thì các hợp chất đó bao gồm tất cả các chất hỗ biến có thể có.

"Nhóm bảo vệ" có ý nghĩa thông thường được liên quan đến nó trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, tức là nhóm mà phong bế một cách chọn lọc một hoặc nhiều vị trí phản ứng trong một hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể được thực hiện có chọn lọc trên một vị trí phản ứng không được bảo vệ khác, và sao cho nhóm có thể dễ dàng bị loại bỏ sau khi phản ứng chọn lọc hoàn thành. Một loạt các nhóm bảo vệ được bộc lộ, ví dụ, trong tài liệu T.H. Greene và P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ ba, John Wiley & Sons, New York (1999). Ví dụ, "dạng được bảo vệ bằng hydroxy" chứa ít nhất một nhóm hydroxyl được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ hydroxyl. Tương tự như vậy, các amin và các nhóm phản ứng khác có thể được bảo vệ tương tự.

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất trong bản mô tả này mà được biết là không độc và thường được sử dụng trong tài liệu dược phẩm. Theo một số phương án, muối dược dụng của hợp chất giữ được hiệu quả sinh học của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và không được mong muốn về mặt sinh học hoặc cách khác. Các ví dụ về muối dược dụng có thể được tìm thấy trong tài liệu của Berge *và đồng tác giả*, Pharmaceutical Salts, *J. Pharmaceutical Sciences*, tháng 1 năm 1977, 66(1), 1-19. Các muối cộng axit dược dụng có thể được tạo thành với axit vô cơ và axit hữu cơ. Các axit vô cơ mà từ đó muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric và axit photphoric. Các axit hữu cơ mà từ đó muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit malonic, axit sucxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetylsulfonic, axit p-toluensulfonic, axit stearic và axit salixylic. Các muối cộng bazơ dược dụng có thể được tạo thành với bazơ vô cơ và hữu cơ. Bazơ vô cơ mà từ đó muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, natri, kali, lithi, amoni, canxi, magiê, sắt, kẽm, đồng, mangan và nhôm. Các bazơ hữu cơ mà từ đó muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba; amin được thế bao gồm cả amin được thế có trong tự nhiên; amin mạch vòng; và các loại nhựa trao đổi ion bazơ. Ví dụ về bazơ hữu cơ bao gồm isopropylamin, trimetylamin, dietylamin,

trietylamin, tripropylamin và etanolamin. Theo một số phương án, muối cộng bazơ dược dụng được chọn từ các muối amoni, kali, natri, canxi và magiê.

Nếu hợp chất được mô tả ở đây thu được dưới dạng muối cộng axit, thì bazơ tự do có thể thu được bằng cách bazơ hóa dung dịch muối axit. Ngược lại, nếu hợp chất là bazơ tự do, thì muối cộng, đặc biệt là muối cộng dược dụng, có thể được tạo ra bằng cách hòa tan bazơ tự do trong dung môi hữu cơ thích hợp và xử lý dung dịch bằng axit, theo quy trình thông thường để điều chế các muối cộng axit từ các hợp chất bazơ (xem, ví dụ, Berge *và đồng tác giả*, Pharmaceutical Salts, J. *Pharmaceutical Sciences*, tháng 1 năm 1977, 66 (1), 1-19). Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra các phương pháp tổng hợp khác nhau có thể được sử dụng để điều chế các muối cộng dược dụng.

"Solvat" được tạo thành nhờ quá trình tương tác giữa dung môi và hợp chất. Các dung môi thích hợp bao gồm, ví dụ, nước và rượu (ví dụ, etanol). Các solvat bao gồm các hydrat có tỷ lệ hợp chất với nước bất kỳ, như monohydrat, dihydrat và hemi-hydrat.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nhóm hoặc gốc được chỉ định mang một hoặc nhiều nhóm thế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm thế như alkoxy, axyl, axyloxy, alkoxycarbonyl, carbonylalkoxy, axylamino, amino, aminoaxyl, aminocarbonylamino, aminocarbonyloxy, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, xyano, azido, halo, hydroxyl, nitro, carboxyl, thiol, thioalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroxyclyl, aralkyl, aminosulfonyl, sulfonylamino, sulfonyl, oxo, và các nhóm tương tự. Thuật ngữ "không được thế" có nghĩa là nhóm được chỉ định không có nhóm thế. Trong trường hợp thuật ngữ "được thế" được sử dụng để mô tả hệ cấu trúc, sự thế có nghĩa là xảy ra ở bất kỳ vị trí nào cho phép về hóa trị trên hệ này. Khi một nhóm hoặc gốc mang nhiều hơn một nhóm thế, cần phải hiểu rằng các nhóm thế có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một số phương án, nhóm hoặc gốc được thế có từ một đến năm nhóm thế. Theo một số phương án, nhóm hoặc gốc được thế mang một nhóm thế. Theo một số phương án, nhóm hoặc gốc được thế mang hai nhóm thế. Theo một số phương án, nhóm hoặc gốc được thế có ba nhóm thế. Theo một số phương án, nhóm hoặc gốc được thế mang bốn nhóm thế. Theo một số phương án, nhóm hoặc gốc được thế có năm nhóm thế.

Thuật ngự "tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể xảy ra hoặc có thể không xảy ra, và phần mô tả này bao gồm các

trường hợp mà sự kiện hoặc tình huống xảy ra và các trường hợp không xảy ra. Ví dụ, "alkyl được thế tùy ý" bao gồm cả "alkyl" và "alkyl được thế" như được định nghĩa ở đây. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng đối với nhóm bất kỳ có chứa một hoặc nhiều nhóm thế, rằng các nhóm đó không nhằm đưa ra mẫu thế bất kỳ hoặc các mẫu thế mà không thực tế về mặt không gian, không khả thi về mặt tổng hợp và/hoặc vốn không ổn định. Điều này cũng sẽ được hiểu rằng khi một nhóm hoặc gốc được thế tùy ý, thì sáng chế bao gồm cả hai phương án trong đó nhóm hoặc gốc được thế và các phương án trong đó nhóm hoặc gốc không được thay thế.

Các hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây có thể là các dạng đồng vị được làm giàu, ví dụ, được làm giàu hàm lượng ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C và/hoặc ^{14}C. Theo một phương án, hợp chất chứa ít nhất một nguyên tử đoteri. Ví dụ, có thể tạo ra các dạng được đoteri như vậy nhờ quy trình được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,846,514 và 6,334,997. Các hợp chất được đoteri hóa như vậy có thể cải thiện được hiệu quả và làm tăng thời gian tác dụng của các hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây. Các hợp chất được thế đoteri có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau, như các phương pháp được mô tả trong: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. *và đồng tác giả*, The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; và Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" hoặc "tá dược dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và chống nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thu và các chất tương tự. Việc sử dụng các môi trường và tác nhân như vậy cho các chất dược dụng đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Ngoại trừ trong chừng mực mà môi trường hoặc tác nhân thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, việc sử dụng nó trong các chế phẩm dược sẽ được dự liệu. Các thành phần hoạt tính bổ sung cũng có thể được đưa vào các chế phẩm dược.

Các thuật ngữ "bệnh nhân", "cá thể" và "đối tượng" dùng để chỉ động vật, như động vật có vú, chim hoặc cá. Theo một số phương án, bệnh nhân hoặc đối tượng là động

vật có vú. Động vật có vú bao gồm, ví dụ, chuột nhắt, chuột cống, chó, mèo, lợn, cừu, ngựa, bò và người. Theo một số phương án, bệnh nhân hoặc đối tượng là người, ví dụ người đã hoặc sẽ là đối tượng điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm. Các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được mô tả ở đây có thể hữu ích trong cả liệu pháp cho người và các ứng dụng thú y.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" đề cập đến khả năng điều chỉnh sarcomere tim. Như được sử dụng ở đây, "điều biến" đề cập đến sự thay đổi hoạt tính dưới dạng phản ứng trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự có mặt của thực thể hóa học như được mô tả ở đây, liên quan đến hoạt tính trong trường hợp không có mặt thực thể hóa học. Sự thay đổi có thể là tăng hoạt tính hoặc giảm hoạt tính và có thể do tương tác trực tiếp của thực thể hóa học với đích hoặc do tương tác của thực thể hóa học với một hoặc nhiều yếu tố khác tác động đến hoạt tính của đích. Ví dụ, sự hiện diện của thực thể hóa học, chẳng hạn, có thể làm tăng hoặc giảm hoạt tính của đích bằng cách liên kết trực tiếp với đích, bằng cách gây ra (trực tiếp hoặc gián tiếp) một yếu tố khác làm tăng hoặc giảm hoạt tính của đích, hoặc bằng cách (trực tiếp hoặc gián tiếp) làm tăng hoặc giảm số lượng đích có trong tế bào hoặc sinh vật.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trong điều trị" hoặc "lượng hữu hiệu" đề cập đến lượng hợp chất được sử dụng và/hoặc được mô tả ở đây đủ để có tác động điều trị, như được định nghĩa ở đây, khi được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị. Lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có thể là lượng đủ để điều trị bệnh đáp ứng với điều biến của sarcomere tim. Lượng hữu hiệu trong điều trị sẽ thay đổi tùy thuộc vào, ví dụ, đối tượng và trạng thái bệnh đang được điều trị, cân nặng và tuổi của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, hợp chất cụ thể, chế độ dùng liều cần tuân theo, thời gian sử dụng thuốc, cách thức sử dụng, tất cả các yếu tố này có thể dễ dàng được xác định bởi người có trình độ trung bình trong trong lĩnh vực này. Lượng hữu hiệu trong điều trị có thể được xác định bằng thực nghiệm, ví dụ bằng cách kiểm tra nồng độ của thực thể hóa học trong máu, hoặc về mặt lý thuyết, bằng cách tính toán độ sinh khả dụng.

"Điều trị" (và các thuật ngữ liên quan, như "điều trị ","được điều trị", "sự điều trị") bao gồm một hoặc nhiều tác động: ức chế bệnh hoặc rối loạn; làm chậm hoặc ngăn chặn sự phát triển các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn; và/hoặc làm nhẹ bệnh

hoặc rối loạn (nghĩa là làm nhẹ hoặc giảm các triệu chứng lâm sàng). Thuật ngữ này bao gồm cả việc giảm hoàn toàn và một phần tình trạng hoặc rối loạn và giảm hoàn toàn hoặc một phần các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn. Do đó, các hợp chất được mô tả và/hoặc được bộc lộ ở đây có thể ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn hiện có trở nên tồi tệ hơn, hỗ trợ việc kiểm soát bệnh hoặc rối loạn, hoặc giảm hoặc loại bỏ bệnh hoặc rối loạn.

"ATPaza" đề cập đến enzym thủy phân ATP. ATPaza bao gồm các protein bao gồm các động cơ phân tử như myosin.

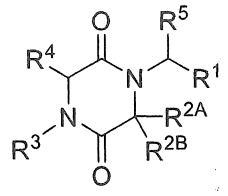
Như được sử dụng ở đây, "liên kết chọn lọc" hoặc "liên kết một cách chọn lọc" đề cập đến liên kết ưu tiên với protein đích trong một loại cơ hoặc sợi cơ chứ không phải các loại khác. Ví dụ, hợp chất liên kết chọn lọc với troponin C trong xương nhanh nếu hợp chất này ưu tiên liên kết với troponin C trong phức hợp troponin của sợi cơ xương nhanh hoặc sarcomere so với troponin C trong phức hợp troponin của sợi cơ chậm hoặc sarcomere hoặc với troponin C trong phức hợp troponin của sarcomere tim.

Cần phải hiểu rằng các phương án được mô tả ở đây là "bao gồm" bao gồm các phương án "bao gồm" và "về cơ bản là bao gồm".

Các hợp chất

Hợp chất và muối của chúng (như muối dược dụng) được nêu chi tiết ở đây, bao gồm cả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và trong các Yêu cầu bảo hộ dưới đây. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng tất cả các hợp chất được mô tả ở đây, bao gồm bất kỳ và tất cả các đồng phân lập thể, bao gồm đồng phân hình học (cis/trans), đồng phân E/Z, đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang và hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ bao gồm hỗn hợp raxemic, muối và solvat của các hợp chất được mô tả ở đây, cũng như các phương pháp tạo ra các hợp chất đó. Bất kỳ hợp chất nào được mô tả ở đây cũng có thể được gọi là thuốc.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng:



(I)

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^{2A}, R^{2B}, và R^3 được định nghĩa bởi điều kiện nêu tại mục bất kỳ trong số các mục (i) – (iii):

(i) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(ii) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(iii) R^{2A} và R^{2B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành G^1, trong đó G^1 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc vòng

heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl; và

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

trong đó, khi một hoặc nhiều điều kiện (a) – (c) được áp dụng, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy:

(a) R^{2A} và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (i) và R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế;

(b) R^{2A} và R^3 là như được định nghĩa bởi mục (ii) và R^{2B} là 4-metoxyphenyl;

(c) R^{2A} và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (iii) và R^3 là 4-metoxyphenylmetyl.

Theo một số phương án về Công thức (I), R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là H. Theo một số phương án về Công thức (I), ít nhất một trong các nhóm R^4 và R^5 không phải là H. Theo một số phương án về Công thức (I), R^4 là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (I), R^4 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (I), R^4 là alkyl được thế bằng alkoxy. Theo một số phương án về Công thức (I), R^4 là metoxymetyl. Theo một số phương án về Công thức (I), R^5 là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (I), R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (I), R^5 là alkyl được thế. Theo một số phương án về Công thức (I), R^5 là hydroxymetyl.

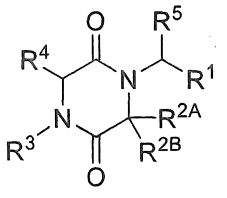
Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là pyridyl không được thế hoặc phenyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là 2-pyridyl. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là phenyl hoặc pyridinyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và diazirinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là pyridyl được thế bằng một hoặc hai halo được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là pyridyl được thế bằng $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) metyl. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) xyano. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là phenyl được thế bằng một halo và một xyano. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là phenyl được thế bằng một Cl và một F. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là phenyl được thế bằng một halo và một $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là phenyl được thế bằng diazirinyl. Theo một số phương án về Công thức (I), R^1 là phenyl được thế bằng diazirinyl được thế bằng triflometyl.

Theo một số phương án về Công thức (I), cacbon mang các gốc R^{2A} và R^{2B} có cấu hình hóa học lập thể "S". Theo một số phương án về Công thức (I), cacbon mang các gốc R^{2A} và R^{2B} có cấu hình hóa học lập thể "R". Cần phải hiểu rằng đối với phương án bất kỳ có công thức (I) và các công thức con của nó được đưa ra ở đây, sáng chế bao gồm các phương án trong đó cacbon mang các gốc R^{2A} và R^{2B} có cấu hình hóa học lập thể "S" và các phương án trong đó cacbon mang các gốc R^{2A} và R^{2B} có cấu hình hóa học lập thể "R".

Cần phải hiểu rằng mỗi dạng biến đổi được mô tả ở đây có thể được kết hợp với các dạng biến đổi khác giống như thể mỗi và mọi dạng kết hợp được liệt kê cụ thể và riêng lẻ. Ví dụ, mỗi R^1 có Công thức (I) có thể được kết hợp với mỗi R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, và R^5 hoặc theo cách riêng lẻ hoặc phối hợp. Cần hiểu rằng điều này áp dụng cho Công thức (I)

và mỗi phân nhóm: Công thức (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), và (In-2) được mô tả ở đây.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (Ia), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ia)

trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế; R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; trong đó, khi R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là H. Theo một số phương án về Công thức (Ia), ít nhất một trong các nhóm R^4 và R^5 không phải là H.

Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là 2-pyridyl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) nhóm thế halo được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng hai nhóm thế halo được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng hai F. Theo

một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng hai Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng một F và một Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) nhóm thế CN. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng hai nhóm thế CN. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng một halo và một nhóm thế CN. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng một Cl và một CN. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng một F và một CN.

Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2A} là H. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2A} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2A} là metyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2A} là metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là H. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, và propyl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là alkyl được thế bằng hydroxyl hoặc alkoxy được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là hydroxymetyl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là alkoxyalkyl được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là triflometoxymetyl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là C_3-C_7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là xyclobutanyl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là C_3-C_7 heteroxyclyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là C_3-C_7 heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mà có chứa một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) nguyên tử N hoặc Otrên vòng. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là oxetanyl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2B} là 3-oxetanyl.

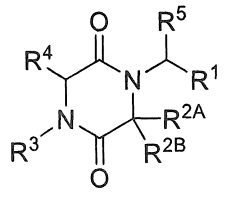
Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là 2-pyridyl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy, $-CF_3$, alkyl, và diazirinyl. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl hoặc pyridyl mỗi nhóm này được thế bằng alkyl được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl hoặc pyridyl mỗi nhóm này được thế bằng $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl được thế bằng 4-CF_3.

Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl được thế bằng $-CF_3$ và R^3 là phenyl được thế bằng hai nhóm thế halo. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl được thế bằng $-CF_3$ và R^3 là phenyl được thế bằng một halo và một CN. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế và R^3 là phenyl được thế bằng hai halo. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế và R^3 là phenyl được thế bằng một halo và một CN. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là 2-pyridyl và R^3 là phenyl được thế bằng hai halo. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là 2-pyridyl và R^3 là phenyl được thế bằng một halo và một CN. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl được thế bằng $-CF_3$ và R^3 là phenyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl được thế bằng $-CF_3$, R^{2A} là H, R^{2B} là 3-oxetanyl, R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl, R^4 là H, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl được thế bằng $-CF_3$, R^{2A} là H, R^{2B} là 3-oxetanyl, R^3 là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl, R^4 là H, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl được thế bằng $-CF_3$, R^{2A} là H, R^{2B} là isopropyl, R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl, R^4 là H, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^1 là phenyl được thế bằng $-CF_3$, R^{2A} là H, R^{2B} là isopropyl, R^3 là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl, R^4 là H, và R^5 là H.

Theo một số phương án về Công thức (Ia): R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là H; R^3 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng hai nhóm thế halo được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl; R^{2A} là H hoặc metyl; R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, propyl, hydroxymetyl, triflometoxymetyl, xyclobutanyl, và 3-oxetanyl; và R^1 là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng $-CF_3$.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ib)

trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế; R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế; R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; trong đó, khi R^{2B} là 4-metoxyphenyl, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là H. Theo một số phương án về Công thức (Ib), ít nhất một trong các nhóm R^4 và R^5 không phải là H.

Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2A} là H. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2A} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2A} là metyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ia), R^{2A} là metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là 2-pyridyl. Theo một số phương án, R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) alkoxy. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) metoxy.

Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^3 là C_1-C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^3 là C_1-C_{10} alkyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^3 là C_2-C_6 alkyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^3 là C_3-C_5 alkyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^3 là C_3 alkyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^3 là isopropyl không được thế.

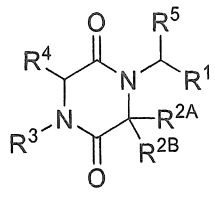
Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là 2-pyridyl. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là phenyl hoặc pyridinyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và diazirinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3

hoặc 2-4) $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) -CN. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là 4-metoxyphenyl và R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là 4-metoxyphenyl và R^1 là 2-pyridyl. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là 4-metoxyphenyl và R^1 là 2-pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là 4-metoxyphenyl và R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^{2B} là 4-metoxyphenyl và R^1 là phenyl được thế bằng 4-Cl.

Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và $-CF_3$, R^{2A} là H, R^{2B} là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl, R^3 là isopropyl, R^4 là H, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, $-CF_3$, -CN, và metyl, R^{2A} là H, R^{2B} là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl, R^3 là isopropyl, R^4 là H, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và $-CF_3$, R^{2A} là metyl, R^{2B} là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl, R^3 là isopropyl, R^4 là H, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ib), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, $-CF_3$, -CN, và metyl, R^{2A} là metyl, R^{2B} là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl, R^3 là isopropyl, R^4 là H, và R^5 là H.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (Ic), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ic)

trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm pyridyl được thế hoặc không được thế và phenyl được thế hoặc không được thế; R^{2A} và R^{2B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành G^1, trong đó G^1 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc vòng heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl; R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; trong đó, khi R^3 là 4-metoxyphenylmetyl, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^4 và R^5 mỗi nhóm độc lập là H. Theo một số phương án về Công thức (Ic), ít nhất một trong các nhóm R^4 và R^5 không phải là H. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^4 là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^4 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^4 là alkyl được thế bằng alkoxy. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^4 là metoxymetyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^5 là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^5 là alkyl được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^5 là hydroxymetyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và 2,3-dihydro-1H-inden được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là C_3-C_6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là C_3-C_6 heteroxyclyl được thế hoặc không được thế. Theo một số

phương án về Công thức (Ic), G^1 là xyclopropyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xyclobutanyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là azetidinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là tetrahydrofuranyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là pyrolidinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là pyrolidin-2-on-yl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl hoặc xycloalkyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminothionyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng phenyl mà được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng heteroaryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng pyridyl mà được thế một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, CN, hydroxyl, alkoxycarbonyl, metoxycarbonyl, alkoxy, carboxyl, xycloalkyl, halo, và aminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng pyrimidyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng pyrazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng pyrazolyl mà được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng thiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng thiazolyl mà được thế bằng aminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế

bằng metoxycarbonyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng aminoaxyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng metylaminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng aminoaxyl mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm aryl, xycloalkyl, pyridyl, pyrazolyl, và alkoxyalkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng pyridin-on-yl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng pyridin-on-yl mà được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng oxadiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng oxadiazolyl mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng heteroxyclyl hai vòng có 9 cạnh được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng –C(O)H. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng pyridazinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng pyridazinyl mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkoxy, alkyl, và aminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng aminothionyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng aminothionyl mà được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng axyl mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl, alkyl, và heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng axyl mà được thế bằng morpholinyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng aminocarbonylamino mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1

hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl và heteroxyclyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng thiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng thiazolyl mà được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng oxazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng oxazolyl mà được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng aminoaxyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng aminoaxyl mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, heteroxyclyl, và xycloalkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng oxadizaolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng oxadizaolyl mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl và alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng axyl mà được thế bằng heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng aminocarbonylamino mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng alkoxycarbonyl mà được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng alkyl mà được thế bằng hydroxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xycloalkyl được thế bằng hydroxyl.

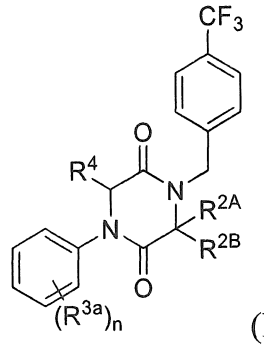
Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm nitro, alkoxy, halo, xycloalkyl, xyano, alkenyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, và alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^3 là xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xyano, và halo. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^3 là alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, xyano, và halo.

Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là 2-pyridyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl hoặc pyridinyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và diazirinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) diazirinyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl được thế bằng triflometyldiazirinyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl được thế bằng Cl và R^3 được thế bằng 4-metoxyphenylmetyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl được thế bằng F và R^3 được thế bằng 4-metoxyphenylmetyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl được thế bằng $-CF_3$ và R^3 được thế bằng 4-

metoxyphenylmetyl. Theo một số phương án về Công thức (Ic), R^1 là phenyl được thế bằng triflometyldiazirinyl và R^3 được thế bằng 4-metoxyphenylmetyl.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (Id), hoặc muối dược dụng của nó:



(Id)

trong đó R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; n bằng 0, 1, hoặc 2; mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo và xyano; và R^4 là H.

Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2A} là H. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2A} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2A} là metyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2A} là metyl.

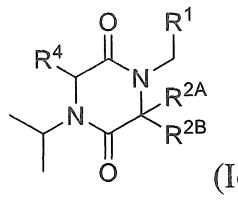
Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là H. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, và propyl. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là alkyl được thế bằng hydroxyl hoặc alkoxy được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là hydroxymetyl. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là alkoxyalkyl được thế. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là triflometoxymetyl. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là C_3-C_7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số

phương án về Công thức (Id), R^{2B} là xyclobutanyl. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là C_3-C_7 heteroxyclyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là C_3-C_7 heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mà có chứa một hoặc nhiều nguyên tử (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) S, N, hoặc O. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là oxetanyl. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2B} là 3-oxetanyl.

Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 1. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2. Theo một số phương án về Công thức (Id), mỗi R^{3a} là halo, như Cl hoặc F. Theo một số phương án về Công thức (Id), mỗi R^{3a} là xyano. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2, một R^{3a} là halo và một R^{3a} là xyano. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2 và cả hai R^{3a} là halo. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2 và cả hai R^{3a} là xyano. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2 và R^{3a} là 2-F và 4-F. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2 và R^{3a} là 2-Cl và 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2 và R^{3a} là 2-F và 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2 và R^{3a} là 2-F và 4-CN. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2 và R^{3a} là 2-Cl và 4-CN. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2 và R^{3a} là 2-CN và 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2 và R^{3a} là 2-CN và 4-F. Theo một số phương án về Công thức (Id), n bằng 2 và R^{3a} là 2-CN và 4-CN.

Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2A} là H, R^{2B} là triflometoxymetyl, n bằng 1, và R^{3a} là xyano hoặc halo. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2A} là H, R^{2B} là 3-oxetanyl, n bằng 1, và R^{3a} là xyano hoặc halo. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2A} là H, R^{2B} là xyclobutanyl, n bằng 1, và R^{3a} là xyano hoặc halo. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2A} là H, R^{2B} là triflometoxymetyl, n bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là xyano hoặc halo. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2A} là H, R^{2B} là 3-oxetanyl, n bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là xyano hoặc halo. Theo một số phương án về Công thức (Id), R^{2A} là H, R^{2B} là xyclobutanyl, n bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là xyano hoặc halo.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (Ie), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ie)

trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế; R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; và R^4 là H; trong đó, khi R^{2B} là 4-metoxyphenyl, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy.

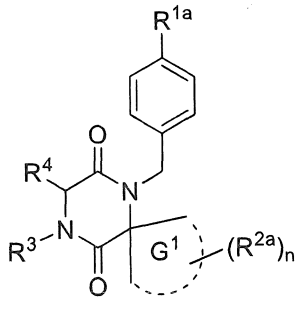
Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2A} là H. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2A} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2A} là metyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2A} là metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là 2-pyridyl. Theo một số phương án, R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) alkoxy. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) metoxy.

Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^1 là 2-pyridyl. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^1 là phenyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^1 là phenyl hoặc pyridinyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^1 là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^1 là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) CN. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là 4-metoxyphenyl và R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là 4-metoxyphenyl và R^1 là 2-pyridyl. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là 4-metoxyphenyl và R^1 là 2-pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là 4-metoxyphenyl và R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) halo. Theo một số phương án về Công thức (Ie), R^{2B} là 4-metoxyphenyl và R^1 là phenyl được thế bằng 4-Cl.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (If), hoặc muối dược dụng của nó:



(If)

trong đó G^1 được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, và vòng heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl; R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế; mỗi R^{2a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế; n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế; và R^4 là H; trong đó, khi R^3 là 4-metoxyphenylmetyl, thì R^{1a} không phải là metyl hoặc metoxy.

Cần phải hiểu rằng nhóm G^1 là vòng có chứa nguyên tử cacbon chung với vòng piperazindion.

Theo một số phương án về Công thức (If), G^1 được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và 2,3-dihydro-1H-inden được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là C_3-C_6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là C_3-C_6 heteroxyclyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xyclopropyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là xyclobutanyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là azetidinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là tetrahydrofuranyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là pyrolidinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ic), G^1 là pyrolidin-2-on-yl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án về Công thức (If), G^1 là heteroxyclyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) R^{2a}. Mỗi R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được

thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminothionyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là phenyl được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là heteroaryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, CN, hydroxyl, alkoxycarbonyl, metoxycarbonyl, alkoxy, carboxyl, xycloalkyl, halo, và aminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là pyrimidyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là pyrazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là pyrazolyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là thiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là thiazolyl được thế bằng aminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là metoxycarbonyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là aminoaxyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là metylaminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là aminoaxyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm aryl, xycloalkyl, pyridyl, pyrazolyl, và alkoxyalkyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là pyridin-on-yl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là pyridin-on-yl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là oxadiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là oxadiazolyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và phenyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là heteroxyclyl hai vòng có 9 cạnh được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là –C(O)H. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là pyridazinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là pyridazinyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc

2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkoxy, alkyl, và aminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là aminothionyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là aminothionyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là axyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl, alkyl, và heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là axyl được thế bằng morpholinyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là aminocarbonylamino được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl và heteroxyclyl.

Theo một số phương án về Công thức (If), G^1 là xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) R^{2a}. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là thiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là thiazolyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là oxazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là oxazolyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là aminoaxyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là aminoaxyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, heteroxyclyl, và xycloalkyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là oxadiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là oxadiazolyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl và alkyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là axyl được thế bằng heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là aminocarbonylamino được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl.

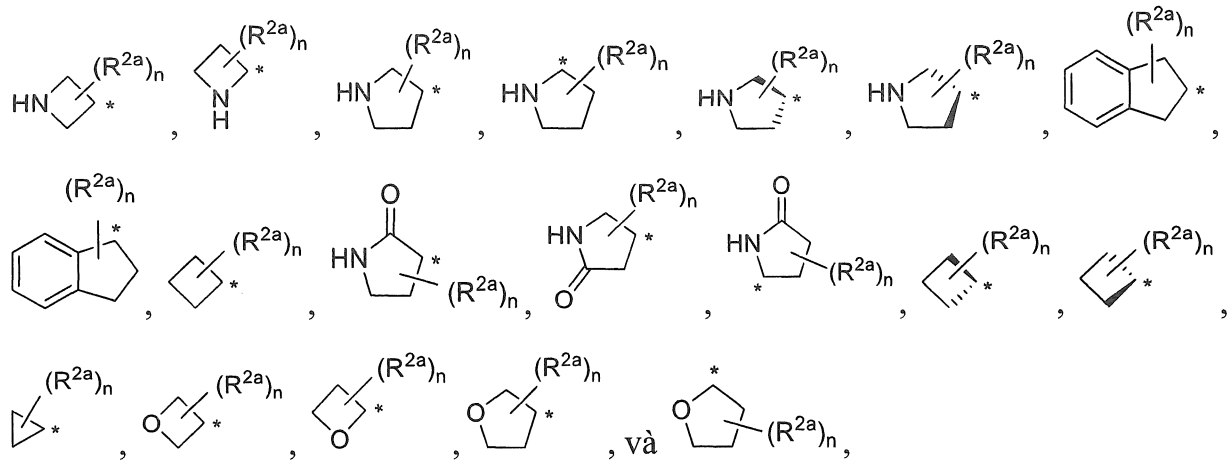
Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là alkoxycarbonyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là alkyl được thế bằng hydroxyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{2a} là hydroxyl.

Theo một số phương án về Công thức (If), R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm nitro, alkoxy, halo, xycloalkyl, xyano, alkenyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, và alkyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^3 là xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xyano, và halo. Theo một số phương án về Công thức (If), R^3 là alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, xyano, và halo.

Theo một số phương án về Công thức (If), R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và diazirinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{1a} là halo. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{1a} là $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{1a} là metyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{1a} là diazirinyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{1a} là triflometyldiazirinyl.

Theo một số phương án về Công thức (If), R^{1a} là Cl và R^3 được thế bằng 4-metoxyphenylmetyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{1a} là F và R^3 được thế bằng 4-metoxyphenylmetyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{1a} là $-CF_3$ và R^3 được thế bằng 4-metoxyphenylmetyl. Theo một số phương án về Công thức (If), R^{1a} là triflometyldiazirinyl và R^3 được thế bằng 4-metoxyphenylmetyl.

Theo một số phương án về Công thức (I), Công thức (Ic), và Công thức (If), G^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

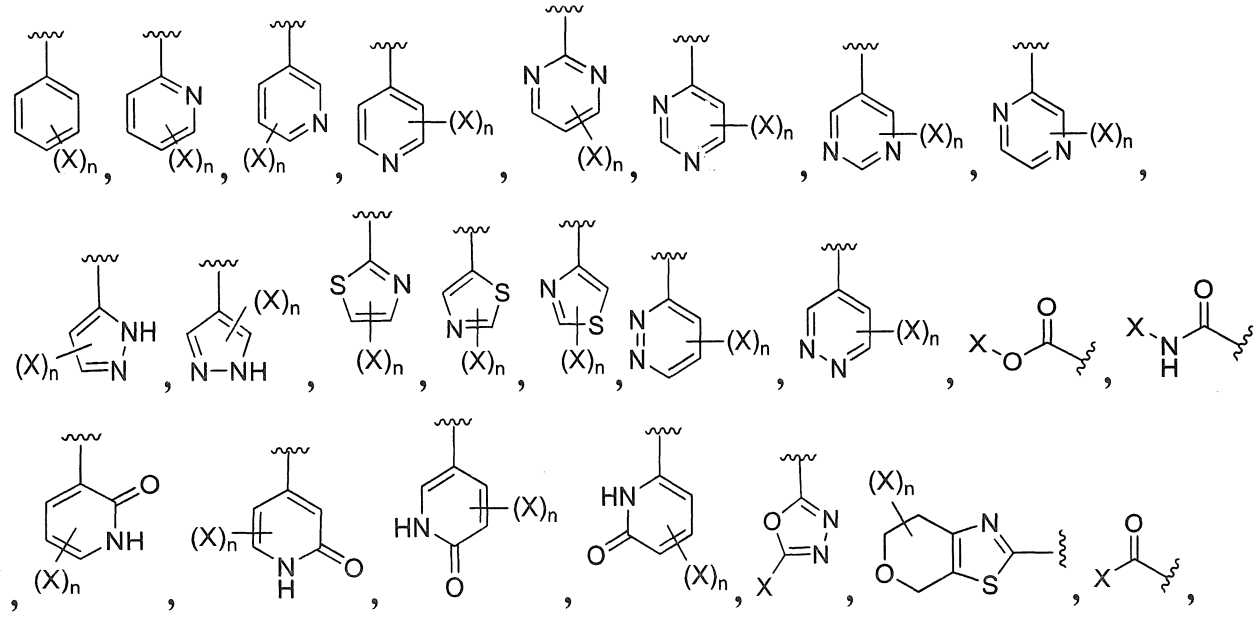


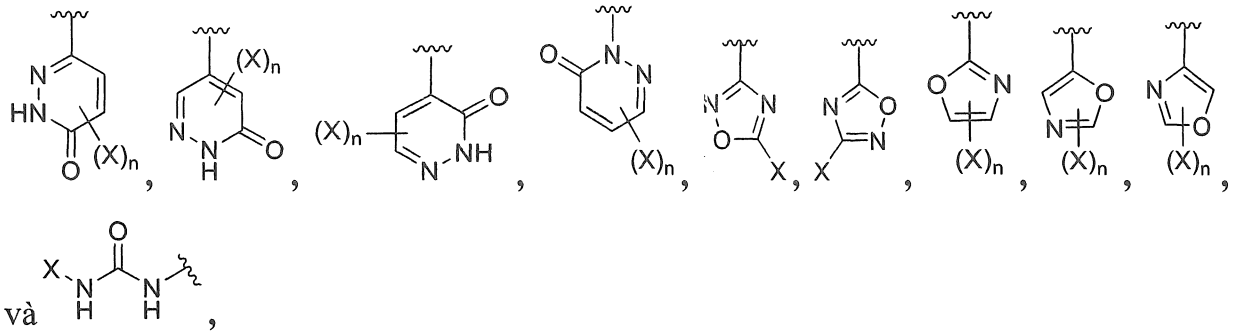
trong đó * chỉ điểm gắn vào cấu trúc gốc,

R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế; và

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3.

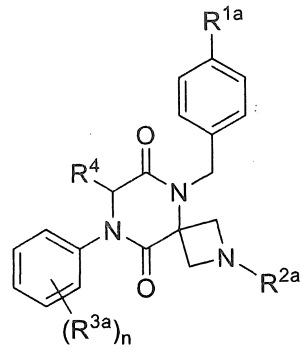
Theo một số phương án về Công thức (I), Công thức (Ic), và Công thức (If), G^1 được thế bằng một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) R^{2a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:





trong đó n bằng 0-3 và mỗi X độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, alkyl, xyano, hydroxyl, xycloalkyl, alkoxycarbonyl, carboxyl, aminoaxyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, alkoxyalkyl, aminothionyl, và heteroxyclyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ig), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ig)

trong đó R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế; R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế; n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, halo, nitro, và xyano; và R^4 là H.

Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và diazirinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ig),

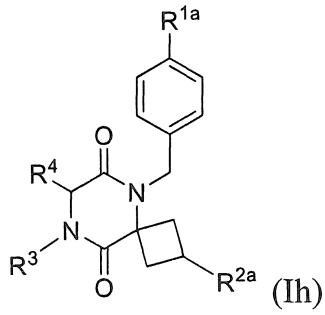
R^{1a} là halo. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{1a} là $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{1a} là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{1a} là diazirinyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{1a} là triflometyldiazirinyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 1. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2. Theo một số phương án về Công thức (Ig), mỗi R^{3a} là halo, như Cl hoặc F. Theo một số phương án về Công thức (Ig), mỗi R^{3a} là xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2, một R^{3a} là halo và một R^{3a} là xyano. Theo một số phương án về Công thức (If), n bằng 2 và cả hai R^{3a} là halo. Theo một số phương án về Công thức (If), n bằng 2 và cả hai R^{3a} là xyano. Theo một số phương án về Công thức (If), n bằng 2 và R^{3a} là 2-F và 4-F. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 2-Cl và 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 2-F và 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 3-F và 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 3-F và 4-CN. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 4-F và 3-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 2-F và 4-CN. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 2-Cl và 4-CN. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 2-CN và 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 2-CN và 4-F. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 2-CN và 4-CN. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{3a} là nitro. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 1 và R^{3a} là 4-nitro. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 1 và R^{3a} là 4-Cl hoặc 3-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 1 và R^{3a} là 4-F hoặc 3-F. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 1 và R^{3a} là 4-CN hoặc 3-CN. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{3a} là diflometoxy. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{3a} là propenyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{3a} là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 3-metyl và 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 3-metyl và 4-CN. Theo một số phương án về Công thức (Ig), n bằng 2 và R^{3a} là 3-F và 4- diflometoxy.

Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là aminoaxyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là aminoaxyl được thế

bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, heteroxyclyl, và xycloalkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là oxadiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là oxadiazolyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl và alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là axyl được thế bằng heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là axyl được thế bằng aryl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là axyl được thế bằng phenyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là axyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là pyridyl được thế bằng CN hoặc halo. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là aminocarbonylamino được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là alkoxycarbonyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là alkyl được thế bằng hydroxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là alkyl được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là hydroxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là aminosulfonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ig), R^{2a} là aminosulfonyl được thế bằng alkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ih), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ih)

trong đó R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế; R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế; R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế; và R^4 là H; trong đó, khi R^3 là 4-metoxyphenylmetyl, thì R^{1a} không phải là metyl hoặc metoxy.

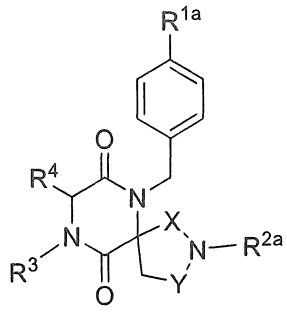
Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và diazirinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{1a} là halo. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{1a} là $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{1a} là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{1a} là diazirinyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{1a} là triflometyldiazirinyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là aminoaxyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là aminoaxyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, heteroxyclyl, và xycloalkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là oxadiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là oxadiazolyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl và alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là axyl được thế bằng heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là axyl được thế bằng aryl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là axyl được thế bằng phenyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là axyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là pyridyl được thế bằng CN hoặc halo. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là

aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là aminocarbonylamino được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là alkoxycarbonyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là alkyl được thế bằng hydroxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là alkyl được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là hydroxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là aminosulfonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là aminosulfonyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là thiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là thiazolyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là oxazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{2a} là oxazolyl được thế bằng alkyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm nitro, alkoxy, halo, xycloalkyl, xyano, alkenyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, và alkyl. Theo một số phương án, R^3 là phenyl được thế bằng CN và F. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^3 là alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, xyano, và halo. Theo một số phương án, R^3 là isopropyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ii), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ii)

trong đó R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế; R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế; R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế; R^4 là H; R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và X và Y là độc lập $-CH_2-$ hoặc -C(O)-; trong đó, khi R^3 là 4-metoxyphenylmetyl, thì R^{1a} không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và diazirinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{1a} là halo. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{1a} là $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{1a} là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{1a} là Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ih), R^{1a} là triflometyldiazirinyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là pyridyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là pyridyl được thế bằng alkyl, CN hoặc halo. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là pyrimidyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là pyridazinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là pyridazinyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkoxy, alkyl, và aminoaxyl. Theo một số phương án

về Công thức (Ii), R^{2a} là aminoaxyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là aminoaxyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, và xycloalkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là pyrazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là pyrazolyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là oxadiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là oxadiazolyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl và alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là axyl được thế bằng heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là axyl được thế bằng aryl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là axyl được thế bằng phenyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là axyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là aminocarbonylamino được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xycloalkyl, và heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là alkoxycarbonyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là alkyl được thế bằng hydroxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là alkyl được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là hydroxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là aminosulfonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là aminosulfonyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là thiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là thiazolyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là oxazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^{2a} là oxazolyl được thế bằng alkyl.

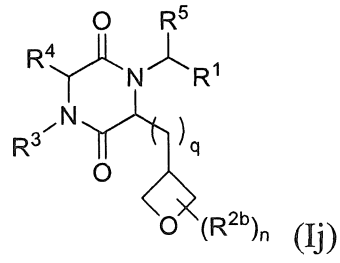
Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương

án về Công thức (Ii), R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm nitro, alkoxy, halo, xycloalkyl, xyano, alkenyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, và alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^3 là phenyl được thế bằng CN và F. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^3 là phenyl được thế bằng CN hoặc Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^3 là xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xyano, và halo. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^3 là xyclopropyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^3 là alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, xyano, và halo. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^3 là isopropyl, metyl, hoặc etyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^3 là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^3 là furanyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^5 là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^5 là alkyl được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^5 là hydroxymetyl. Theo một số phương án về Công thức (Ii), R^5 là H.

Theo một số phương án về Công thức (Ii), X và Y là độc lập $-CH_2-$ hoặc -C(O)-. Theo một số phương án về Công thức (Ii), cả hai nhóm X và Y là $–CH_2-$. Theo một số phương án về Công thức (Ii), X là $–CH_2-$ và Y là –C(O)-. Theo một số phương án về Công thức (Ii), Y là $–CH_2-$ và X là –C(O)-.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (Ij), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ij)

trong đó R^1 là phenyl được thế hoặc không được thế; mỗi R^{2b} độc lập là alkyl được thế hoặc không được thế; R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế

hoặc không được thế; R^4 là H; R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; n bằng 0, 1, hoặc 2; và q bằng 0 hoặc 1; trong đó, khi R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy.

Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl không được thế, và alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng F hoặc Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng alkyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng metyl hoặc etyl. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng $-CHF_2$ hoặc $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng 4-CF_3. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl và $-CF_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng hai nhóm F. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng F và Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng F và metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng F và $-CF_3$.

Theo một số phương án về Công thức (Ij), n bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án về Công thức (Ij), n bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ij), n bằng 1. Theo một số phương án về Công thức (Ij), n bằng 1, và R^{2b} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), n bằng 1, và R^{2b} là alkyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), n bằng 1, và R^{2b} là metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm halo và xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là phenyl được thế

bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là phenyl được thế bằng F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là phenyl được thế bằng xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là phenyl được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, và xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là phenyl được thế bằng F và Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là phenyl được thế bằng F và Br. Theo một số phương án của các phương án về Công thức (Ij), R^3 là phenyl được thế bằng F và xyano.

Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, và alkoxy được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng F hoặc Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng alkyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng alkenyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng $–CH=CH_2$. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng alkoxy tùy ý được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng metoxy hoặc $–OCHF_2$. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, và alkoxy được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng F và Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng Cl và metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng F và metoxy. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng F và $–OCHF_2$. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridinyl được thế bằng F và $–CH=CH_2$. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^3 là pyridin-2-yl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^5 là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^5 là metyl.

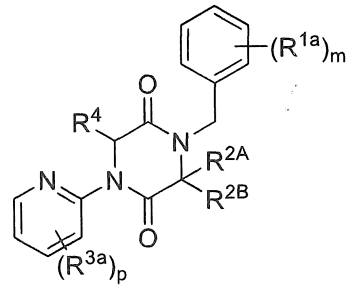
Theo một số phương án về Công thức (Ij), q bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ij), q bằng 1.

Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $-CHF_2$, và $-CF_3$, n bằng 0, R^3 là pyridinyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $–CH=CH_2$, metoxy, và $–OCHF_2$, R^5 là H, và q bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $-CHF_2$, và $-CF_3$, n bằng 0, R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, và xyano, R^5 là H, và q bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $-CHF_2$, và $-CF_3$, n bằng 1, R^{2b} là metyl, R^3 là pyridinyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $–CH=CH_2$, metoxy, và $–OCHF_2$, R^5 là H, và q bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $-CHF_2$, và $-CF_3$, n bằng 1, R^{2b} là metyl, R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, và xyano, R^5 là H, và q bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $-CHF_2$, và $-CF_3$, n bằng 0, R^3 là pyridinyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $–CH=CH_2$, metoxy, và $–OCHF_2$, R^5 là H, và q bằng 1. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $-CHF_2$, và $-CF_3$, n bằng 0, R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, và xyano, R^5 là H, và q bằng 1. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $-CHF_2$, và $-CF_3$, n bằng 1, R^{2b} là metyl, R^3 là pyridinyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, $–CH=CH_2$, metoxy, và $–OCHF_2$, R^5 là H, và q bằng 1. Theo một số phương án về Công thức (Ij), R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm

bao gồm F, Cl, metyl, -CHF_2, và -CF_3, n bằng 1, R^{2b} là metyl, R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, và xyano, R^5 là H, và q bằng 1.

Theo một số phương án về Công thức (Ij): R^1 là phenyl được thế bằng một nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, etyl, -CHF_2 hoặc -CF_3; n bằng 0 hoặc n bằng 1, và R^{2b} là metyl; R^3 là pyridinyl được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, –CH=CH_2, metoxy, và –$OCHF_2$; R^5 là H; và q bằng 0 hoặc 1.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (Ik-1), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ik-1)

trong đó R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế; m bằng 0, 1, hoặc 2; p bằng 0, 1, hoặc 2; mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế; mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, và alkoxy được thế hoặc không được thế; và R^4 là H.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là metyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là isopropyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là alkyl được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là alkyl được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1),

R^{2B} là -CHF_2. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là alkyl được thế bằng –OH. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là –$CH(OH)CH_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là –CH_2OH. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là –$CH_2CH_2SCH_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là –$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là –$CH_2N(H)C(O)CH_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là –$CH_2CH_2C(O)NH_2$. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là alkyl được thế bằng heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là C_1-C_2 alkyl được thế bằng heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là metyl được thế bằng oxetanyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là metyl được thế bằng azetidinyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là C_3-C_5 xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là xyclopropyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là xyclobutyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là xyclobutyl được thế bằng hydroxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là xyclobutyl được thế bằng metoxy. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là xycloalkyl đa vòng. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là bixyclo[1.1.1]pentanyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là bixyclo[1.1.1]pentanyl được thế bởi nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, alkoxycarbonyl, carbamoyl, và hydroxymetyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là heteroxyclyl có từ 4 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là heteroxyclyl có từ 4 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế, mà có chứa một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) nguyên tử N, O, hoặc S. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa một nguyên tử N. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là azetidinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là 3-azetidinyl được thế bằng aminoaxyl hoặc axyl. Theo một số phương án về

Công thức (Ik-1), R^{2B} là heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa một nguyên tử O. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là oxetanyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là 3-oxetanyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là 3-oxetanyl được thế bằng metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là tetrahydro-2H-pyranyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là tetrahydro-2H-pyranyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế chứa một nguyên tử S. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2B} là 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), cả hai nhóm R^{2A} và R^{2B} là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là metyl và R^{2B} là metyl được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là metyl và R^{2B} là $–CH_2OH$. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là metyl và R^{2B} là $–CH_2N(H)C(O)CH_3$. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là metyl và R^{2B} là $–CHF_2$.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 1. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 2. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 1, và R^{1a} ở vị trí 4 của gốc phenyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 1, và R^{1a} là halo. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 1, và R^{1a} là 4-F. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 1, và R^{1a} là 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 1, và R^{1a} là C_1-C_3 alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 1, và R^{1a} là 4-metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 1, và R^{1a} là 4-etyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 1, và R^{1a} là 4-CHF_2. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 1, và R^{1a} là 4-CF_3. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 2, và hai nhóm R^{1a} ở vị trí 3 và vị trí 4 của gốc phenyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 2, và R^{1a} là 3-F và 4-F. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 2, và R^{1a} là 3-F và 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 2, và R^{1a} là 3-F và 4-metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 2,

và R^{1a} là 3-F và 4-CF_3. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 2, và R^{1a} là 3-Cl và 4-F. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), m bằng 2, và R^{1a} là 3-metyl và 4-F.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 1. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, C_1-C_3 alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_3 alkenyl được thế hoặc không được thế, và C_1-C_3 alkoxy được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là F, Cl, Br, xyano, metyl, -CH=CH_2, -OCH_3, hoặc –$OCHF_2$. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và ít nhất một R^{3a} là F. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và ít nhất một R^{3a} là 3-F. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và một R^{3a} là 3-F và một R^{3a} nằm ở vị trí 5 của gốc pyridinyl và được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, C_1-C_3 alkyl không được thế, C_2-C_3 alkenyl không được thế, và C_1-C_3 alkoxy được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-Br. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-etenyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-metoxy. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-OCH_3. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-$OCHF_2$. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và R^{3a} là 3-metyl và 5-Cl.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là H, R^{2B} là isopropyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 1, và R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là H, R^{2B} là 3-oxetanyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 1, và R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là metyl, R^{2B} là metyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 1, và R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là H, R^{2B} là isopropyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là H, R^{2B} là 3-oxetanyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là metyl, R^{2B} là metyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano.

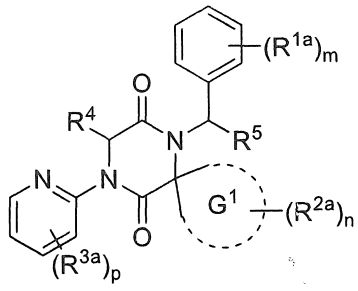
Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là H, R^{2B} là isopropyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 1, và R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là H, R^{2B} là 3-oxetanyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 1, và R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là metyl, R^{2B} là metyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 1, và R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là H, R^{2B} là isopropyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là H, R^{2B} là 3-oxetanyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), R^{2A} là metyl, R^{2B} là metyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-1): R^{2A} là H hoặc metyl; R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm isopropyl, -CHF_2, –$CH(OH)CH_3$, –CH_2OH, –$CH_2CH_2SCH_3$, –$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, –$CH_2N(H)C(O)CH_3$, –$CH_2CH_2C(O)NH_2$, metyl được thế bằng oxetanyl hoặc azetidinyl, xyclopropyl, xyclobutyl, 3-azetidinyl được thế bằng aminoaxyl hoặc axyl, 3-oxetanyl, 3-oxetanyl được thế bằng metyl, tetrahydro-2H-pyranyl, và 4-tetrahydro-2H-thiopyranyl; m bằng 1; R^{1a} là 4-F, 4-Cl, 4-metyl, 4-CHF_2, và 4-CF_3; p bằng

2; và hai nhóm R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm 3-F và 5-Cl, 3-F và 5-Br, 3-F và 5-xyano, 3-F và 5-metyl, 3-F và 5-etenyl, 3-F và 5-metoxy, 3-F và 5-OCH_3, 3-F và 5-$OCHF_2$, và 3-metyl và 5-Cl.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (Ik-2), hoặc muối dược dụng của nó:



(Ik-2)

trong đó G^1 được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl được thế hoặc không được thế và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế; mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế; mỗi R^{2a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminothionyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế; mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, và alkyl được thế hoặc không được thế; R^4 là H; R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; m bằng 0, 1, hoặc 2; n bằng 0, 1, hoặc 2; và p bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xyclopropyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xyclobutanyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, mà có chứa một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) nguyên tử N hoặc O. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, mà có chứa một nguyên tử N. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là azetidinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là piperidinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-

2), G^1 là heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh được thế hoặc không được thế, mà có chứa một nguyên tử O. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là oxetanyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là tetrahydrofuranyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), m bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), m bằng 1, và R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), m bằng 1, và R^{1a} ở vị trí 4 của gốc phenyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), m bằng 1, và R^{1a} là 4-F. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), m bằng 1, và R^{1a} là 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), m bằng 1, và R^{1a} là C_1-C_3 alkyl tùy ý được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), m bằng 1, và R^{1a} là 4-metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), m bằng 1, và R^{1a} là 4-CHF_2. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), m bằng 1, và R^{1a} là 4-CF_3.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), n bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), n bằng 1. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), n bằng 2.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), mỗi R^{2a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và hydroxy. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là halo, như flo. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là aryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là phenyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkoxycarbonyl, amino được thế hoặc không được thế, và aminoaxyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là phenyl được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là phenyl được thế bằng alkoxycarbonyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là phenyl được thế bằng metoxycarbonyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là phenyl được thế bằng amino được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là phenyl được thế

bằng metylamino. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là phenyl được thế bằng aminoaxyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là phenyl được thế bằng metylaminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là phenyl được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm metoxycarbonyl, metylamino, và metylaminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là heteroaryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là oxadiazolyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là oxadiazolyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là oxadiazolyl được thế bằng xycloalkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là oxadiazolyl được thế bằng xyclopropyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là pyridinyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là pyridinyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là pyridinyl được thế bằng halo, như F. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là pyridinyl được thế bằng xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là pyridin-2-yl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là metoxycarbonyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là etoxycarbonyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là aminoaxyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là aminoaxyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là aminoaxyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_3 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, và 4-membered đến 7-membered heteroxyclyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là aminoaxyl được thế bằng C_1-C_3 alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là metylaminoaxyl, etylaminoaxyl, hoặc isopropylaminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là dimetylaminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là xyclopropylaminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là tetrahydropyranylaminoaxyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là axyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là axyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (*ví dụ*, 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 1-4 hoặc 1-3 hoặc 2-4) được chọn từ nhóm

bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế và aryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là axyl được thế bằng metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là axyl được thế bằng phenyl, trong đó phenyl là tùy ý được thế bằng amino. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là C_1-C_3 alkyl được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là etyl được thế bằng hai nhóm flo, như $–CH_2CHF_2$. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^{2a} là hydroxy.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 0. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 1. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 1, và R^{3a} là halo. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 1, và R^{3a} là 5-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 2. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là halo, xyano, hoặc C_1-C_3 alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là F, Cl, Br, xyano, hoặc metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 2, và ít nhất một R^{3a} là F hoặc metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 2, và ít nhất một R^{3a} là 3-F hoặc 3-metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 2, và một R^{3a} nằm ở vị trí 3 của gốc pyrimidyl và được chọn từ nhóm bao gồm F và metyl, và một R^{3a} nằm ở vị trí 5 của gốc pyridinyl và được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, và C_1-C_3 alkyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-Br. Theo một số phương án về Công thức (Ik-1), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-xyano. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 2, và R^{3a} là 3-metyl và 5-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), p bằng 2, và R^{3a} là 3-metyl và 5-xyano.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^5 là alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), R^5 là metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xyclobutanyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và $-CF_3$, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là azetidinyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và $-CF_3$, n bằng 0, p bằng 1,

R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là oxetanyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xyclobutanyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là azetidinyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là oxetanyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl.

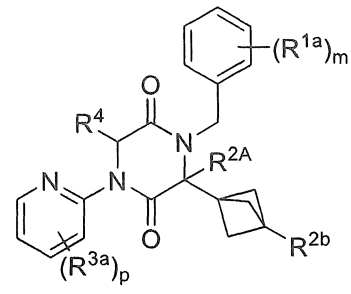
Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xyclobutanyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là azetidinyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là oxetanyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xyclobutanyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là azetidinyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là oxetanyl, m bằng 1, R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xyclobutanyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là azetidinyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là oxetanyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là

được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xyclobutanyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là azetidinyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là oxetanyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 1, R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xyclobutanyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là azetidinyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là oxetanyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là H. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là xyclobutanyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là azetidinyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl. Theo một số phương án về Công thức (Ik-2), G^1 là oxetanyl, m bằng 2, mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và -CF_3, n bằng 0, p bằng 2, mỗi R^{3a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và xyano, và R^5 là metyl.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (Il), hoặc muối dược dụng của nó:



(II)

trong đó R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; R^{2b} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, và hydroxy; m bằng 0, 1, hoặc 2; p bằng 0, 1, hoặc 2; mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế; mỗi R^{3a} độc lập là halo; và R^4 là H.

Theo một số phương án về Công thức (II), R^{2A} là H.

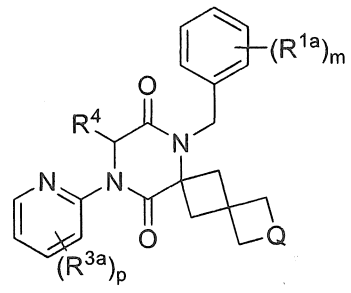
Theo một số phương án về Công thức (II), R^{2b} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, và hydroxy. Theo một số phương án về Công thức (II), R^{2b} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, và hydroxy. Theo một số phương án về Công thức (II), R^{2b} được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_3 alkyl được thế, C_1-C_3 alkoxycarbonyl không được thế, aminoaxyl không được thế, và hydroxy. Theo một số phương án về Công thức (II), R^{2b} là C_1-C_3 alkyl được thế bằng hydroxy. Theo một số phương án về Công thức (II), R^{2b} là $-CH_2OH$. Theo một số phương án về Công thức (II), R^{2b} là metoxycarbonyl. Theo một số phương án về Công thức (II), R^{2b} là etoxycarbonyl. Theo một số phương án về Công thức (II), R^{2b} là aminoaxyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (II), R^{2b} là hydroxy.

Theo một số phương án về Công thức (II), m bằng 1, và R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (II), m bằng 1, và R^{1a} ở vị trí 4 của gốc phenyl. Theo một số phương án về Công thức (II), m bằng 1, và R^{1a} là 4-F. Theo một số phương án về Công thức (II), m bằng 1, và R^{1a} là 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (II), m bằng 1, và R^{1a} là C_1-C_3 alkyl tùy ý được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (II), m bằng 1, và R^{1a} là 4-metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Il), m bằng 1, và R^{1a} là 4-CHF_2. Theo một số phương án về Công thức (Il), m bằng 1, và R^{1a} là 4-CF_3.

Theo một số phương án về Công thức (Il), p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là halo. Theo một số phương án về Công thức (Il), p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là F hoặc Cl. Theo một số phương án về Công thức (Il), p bằng 2, và một R^{3a} là 3-halo và một R^{3a} là 5-halo. Theo một số phương án về Công thức (Il), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-Cl.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (Im), hoặc muối dược dụng của nó:



(Im)

trong đó Q là -O- hoặc -N(R^{2b})-; R^{2b} được chọn từ nhóm bao gồm H và axyl được thế hoặc không được thế; m bằng 0, 1, hoặc 2; p bằng 0, 1, hoặc 2; mỗi R^{1a} độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế; mỗi R^{3a} độc lập là halo; và R^4 là H.

Theo một số phương án về Công thức (Im), Q là -O-. Theo một số phương án về Công thức (Im), Q là -N(R^{2b})-.

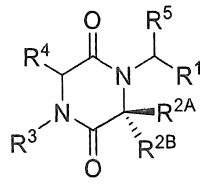
Theo một số phương án về Công thức (Im), R^{2b} là axyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Im), R^{2b} là axyl không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Im), R^{2b} là axyl được thế bằng alkyl. Theo một số phương án về Công thức (Im), R^{2b} là axyl được thế bằng metyl.

Theo một số phương án về Công thức (Im), m bằng 1, và R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án về Công thức (Im), m bằng 1, và R^{1a} ở vị trí 4 của gốc phenyl. Theo một số phương án về Công thức (Im), m bằng 1, và R^{1a} là 4-F. Theo một số phương án về Công thức (Im), m bằng 1, và R^{1a} là 4-Cl. Theo một số phương án về Công thức (Im), m bằng 1, và R^{1a} là C_1-C_3 alkyl tùy ý được thế bằng halo. Theo một số phương án về Công thức (Im), m bằng 1, và R^{1a} là 4-

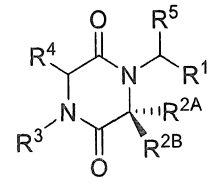
metyl. Theo một số phương án về Công thức (Im), m bằng 1, và R^{1a} là 4-CHF_2. Theo một số phương án về Công thức (Im), m bằng 1, và R^{1a} là 4-CF_3.

Theo một số phương án về Công thức (Im), p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là halo. Theo một số phương án về Công thức (Im), p bằng 2, và mỗi R^{3a} độc lập là F hoặc Cl. Theo một số phương án về Công thức (Im), p bằng 2, và một R^{3a} là 3-halo và một R^{3a} là 5-halo. Theo một số phương án về Công thức (Im), p bằng 2, và R^{3a} là 3-F và 5-Cl.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có Công thức (In-1) hoặc Công thức (In-2), hoặc muối dược dụng của nó:



(In-1)



(In-2)

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^{2A}, R^{2B}, và R^3 được định nghĩa bởi điều kiện nêu tại mục bất kỳ trong số các mục (i) – (iii):

(i) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(ii) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là alkyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(iii) R^{2A} và R^{2B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành G^1, trong đó G^1 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc vòng heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl; và

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và

R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

trong đó, khi một hoặc nhiều điều kiện (a) – (c) được áp dụng, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy:

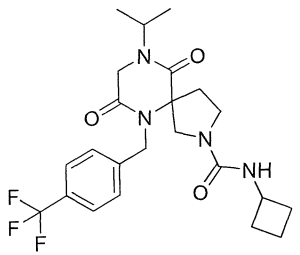
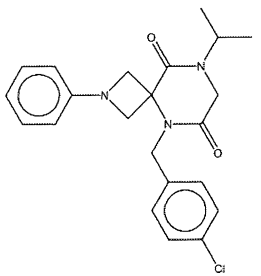
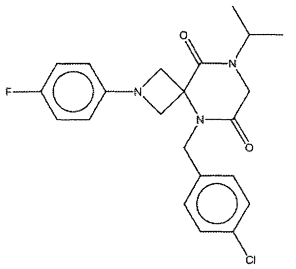
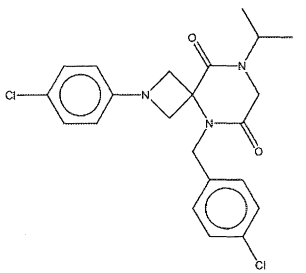
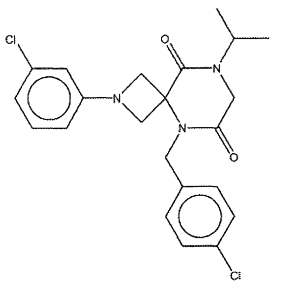
(a) R^{2A} và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (i) và R^3 là phenyl được thế hoặc không được thế;

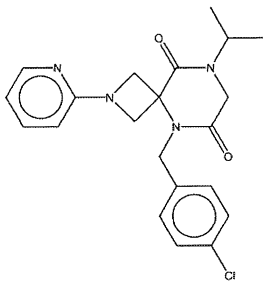
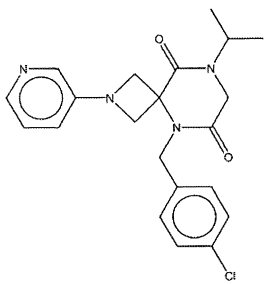
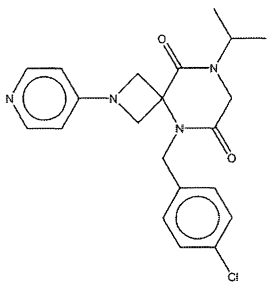
(b) R^{2A} và R^3 là như được định nghĩa bởi mục (ii) và R^{2B} là 4-metoxyphenyl;

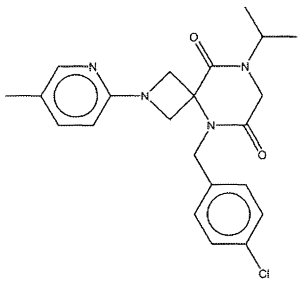
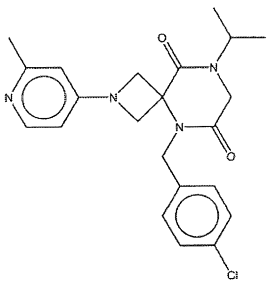
(c) R^{2A}, và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (iii) và R^3 là 4-metoxyphenylmetyl.

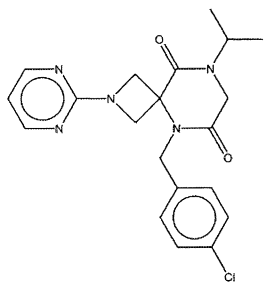
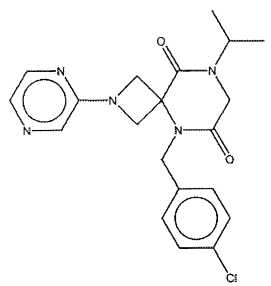
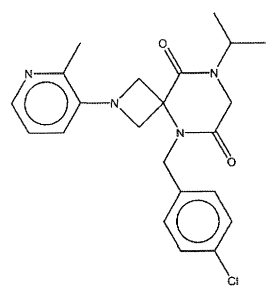
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất và muối của chúng được mô tả trong Bảng 1.

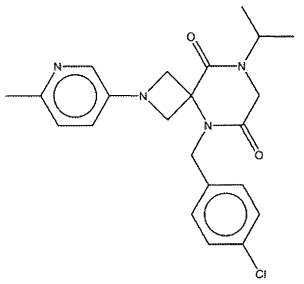
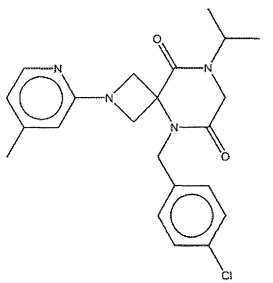
Bảng 1.

Số	Cấu trúc	Tên
1		N-xyclobutyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
2		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-phenyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
3		5-(4-clobenzyl)-2-(4-flophenyl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
4		5-(4-clobenzyl)-2-(4-clophenyl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
5		5-(4-clobenzyl)-2-(3-clophenyl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

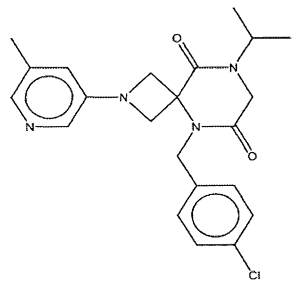
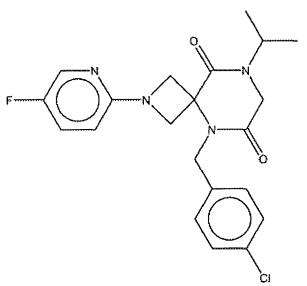
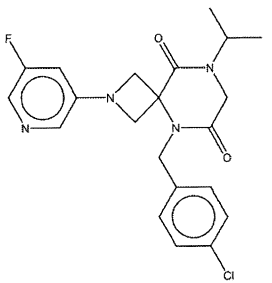
Số	Cấu trúc	Tên
6		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
7		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(pyridin-3-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
8		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(pyridin-4-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

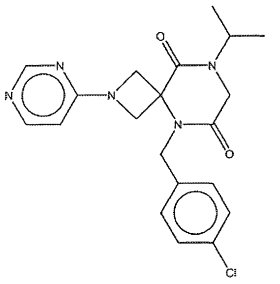
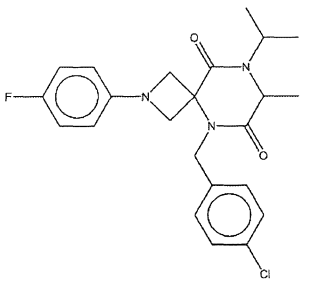
Số	Cấu trúc	Tên
9		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(5-metylpyridin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
10		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

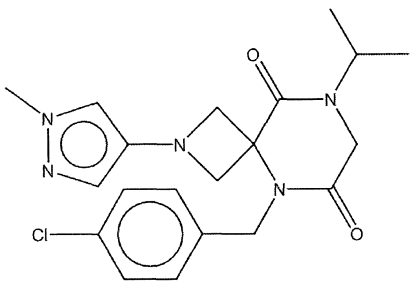
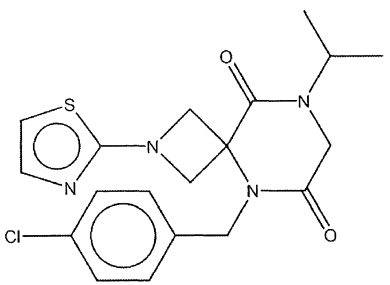
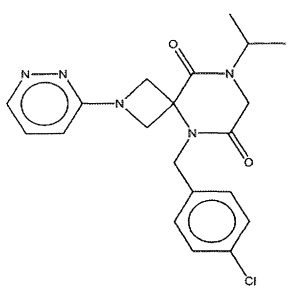
Số	Cấu trúc	Tên
11		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(pyrimidin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
12		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(pyrazin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
13		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(2-metylpyridin-3-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

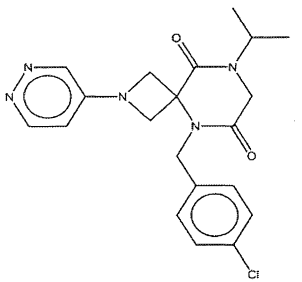
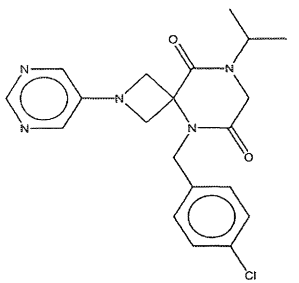
Số	Cấu trúc	Tên
14		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(6-metylpyridin-3-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
15		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(4-metylpyridin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

51521

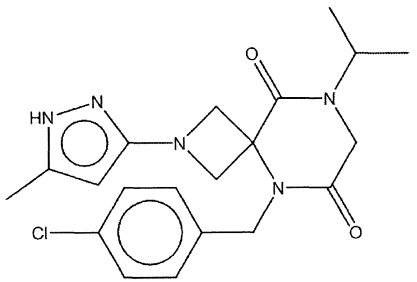
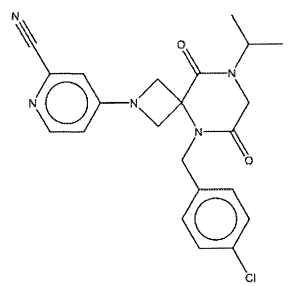
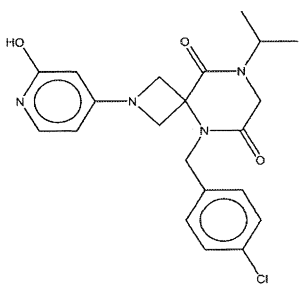
Số	Cấu trúc	Tên
16		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(5-metylpyridin-3-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
17		5-(4-clobenzyl)-2-(5-flopyridin-2-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
18		5-(4-clobenzyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

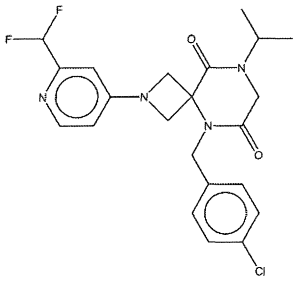
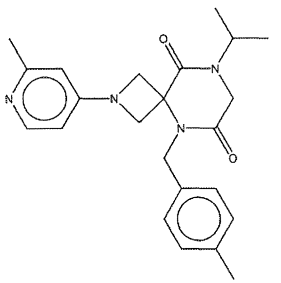
Số	Cấu trúc	Tên
19		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(pyrimidin-4-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
20		5-(4-clobenzyl)-2-(4-flophenyl)-8-isopropyl-7-metyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

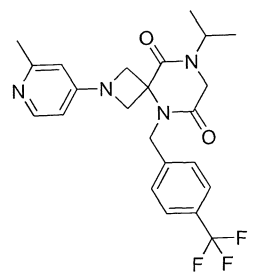
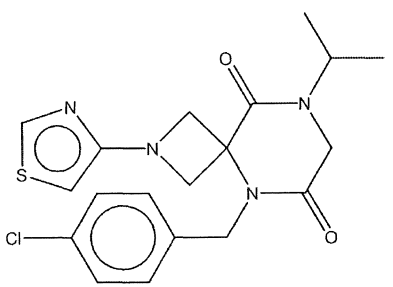
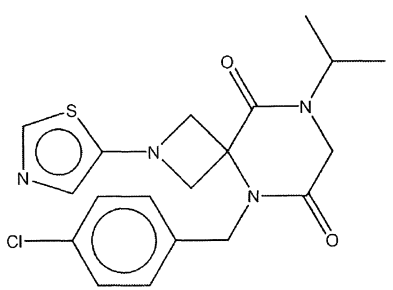
Số	Cấu trúc	Tên
21		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
22		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(thiazol-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
23		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(pyridazin-3-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

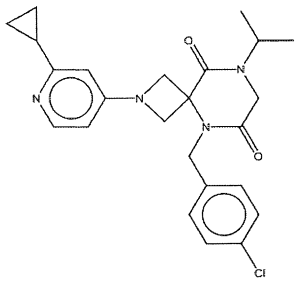
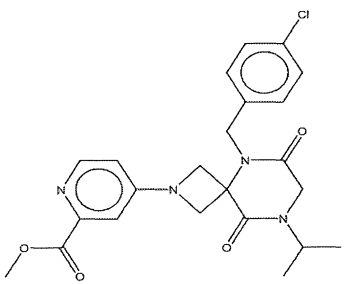
Số	Cấu trúc	Tên
24		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(pyridazin-4-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
25		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(pyrimidin-5-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

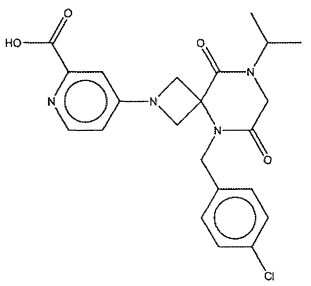
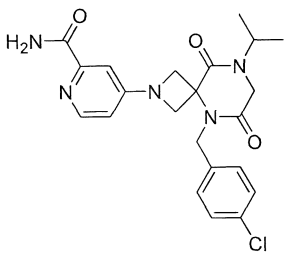
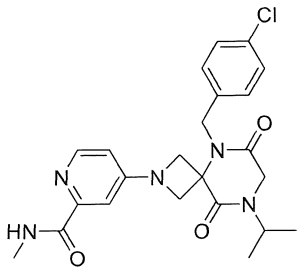
51521

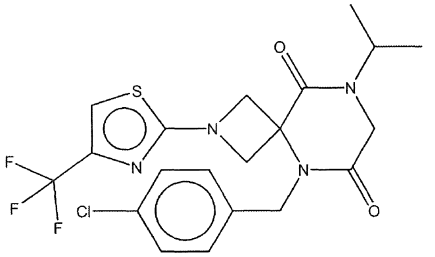
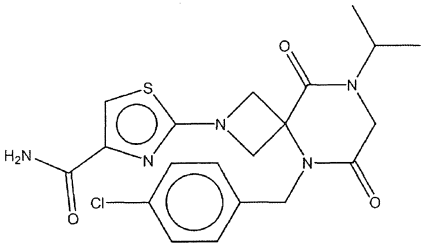
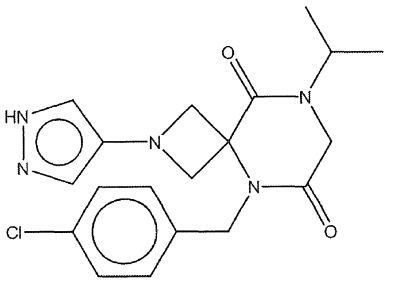
Số	Cấu trúc	Tên
26		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
27		4-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)picolinonitril
28		5-(4-clobenzyl)-2-(2-hydroxypyridin-4-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

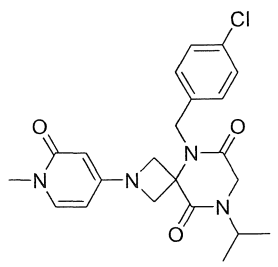
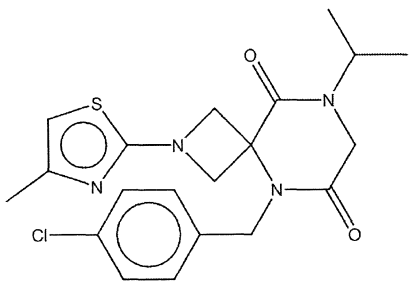
Số	Cấu trúc	Tên
29		5-(4-clobenzyl)-2-(2-(diflometyl)pyridin-4-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
30		8-isopropyl-5-(4-metylbenzyl)-2-(2-metylpyridin-4-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

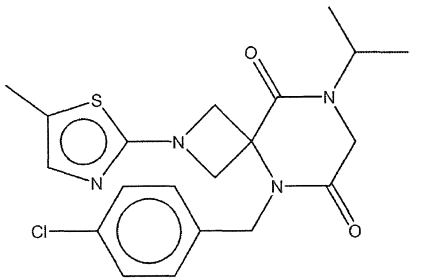
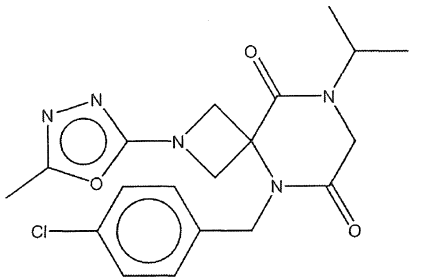
Số	Cấu trúc	Tên
31		8-isopropyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
32		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(thiazol-4-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
33		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(thiazol-5-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

Số	Cấu trúc	Tên
34		5-(4-clobenzyl)-2-(2-xyclopropylpyridin-4-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
35		metyl 4-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)picolinat

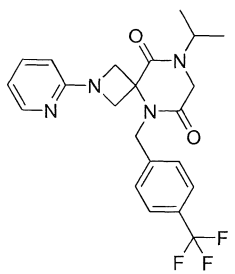
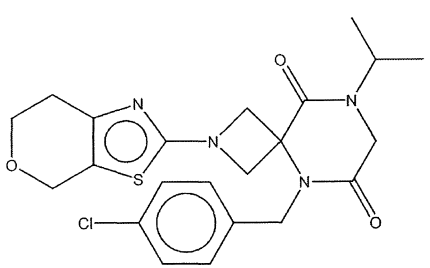
Số	Cấu trúc	Tên
36		axit 4-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)picolinic
37		4-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)picolinamit
38		4-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)-N-metylpicolinamit

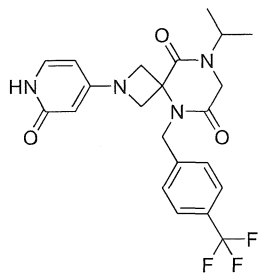
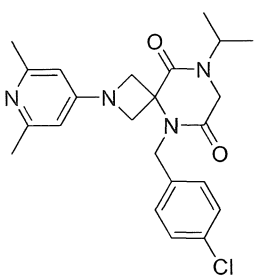
Số	Cấu trúc	Tên
39		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
40		2-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)thiazol-4-carboxamit
41		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

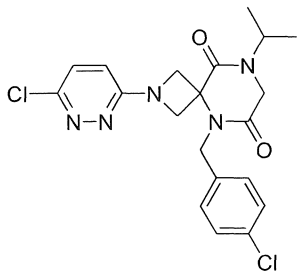
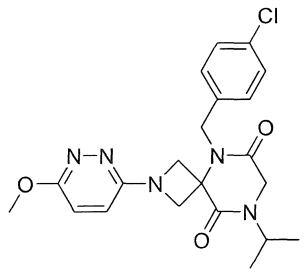
Số	Cấu trúc	Tên
42		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
43		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(4-metylthiazol-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

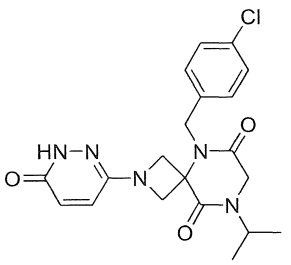
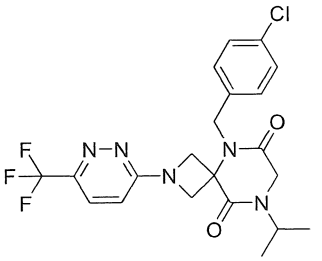
Số	Cấu trúc	Tên
44		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(5-metylthiazol-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
45		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

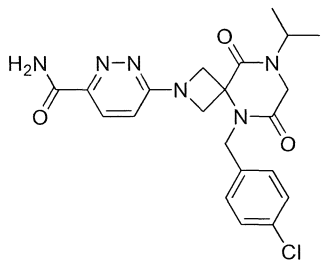
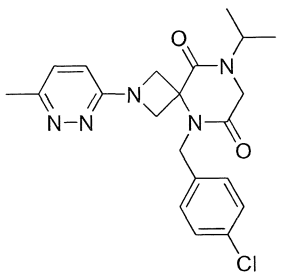
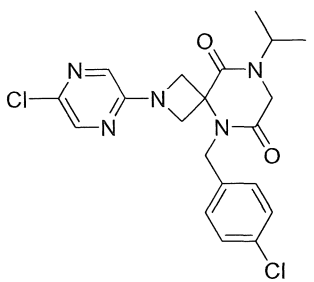
51521

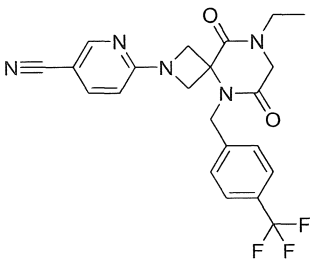
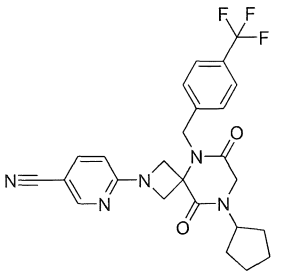
Số	Cấu trúc	Tên
46		8-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
47		5-(4-clobenzyl)-2-(6,7-dihydro-4H-pyrano[4,3-d]thiazol-2-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

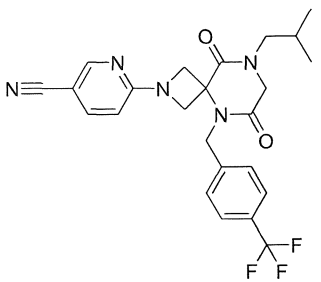
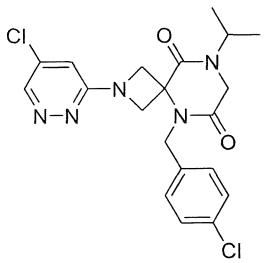
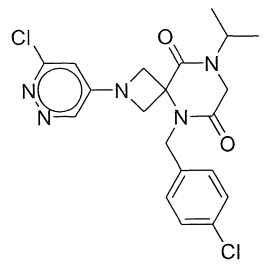
Số	Cấu trúc	Tên
48		8-isopropyl-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
49		5-(4-clobenzyl)-2-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

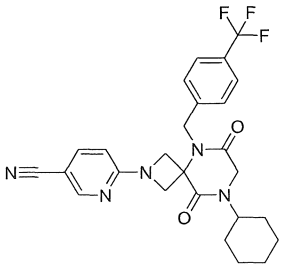
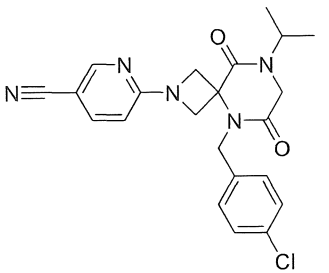
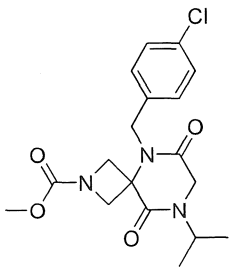
Số	Cấu trúc	Tên
50		5-(4-clobenzyl)-2-(6-clopyridazin-3-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
51		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(6-metoxypyridazin-3-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

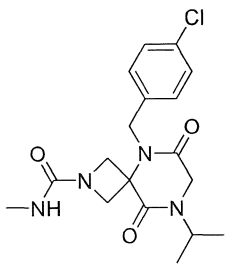
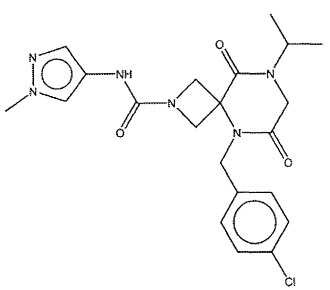
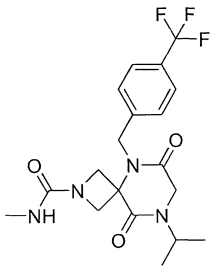
Số	Cấu trúc	Tên
52		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
53		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

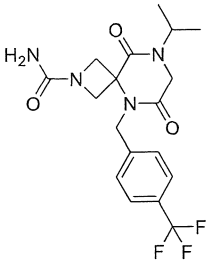
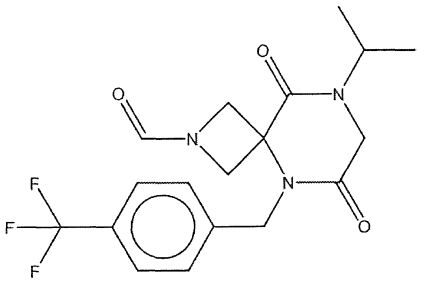
Số	Cấu trúc	Tên
54		6-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)pyridazin-3-carboxamit
55		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-(6-metylpyridazin-3-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
56		5-(4-clobenzyl)-2-(5-clopyrazin-2-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

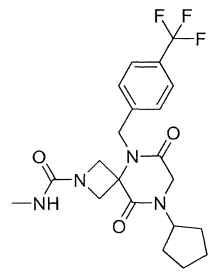
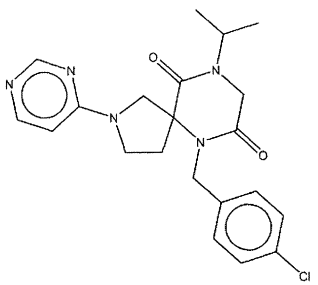
Số	Cấu trúc	Tên
57		6-(8-etyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)nicotinonitril
58		6-(8-xyclopentyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)nicotinonitril

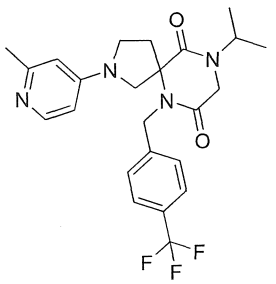
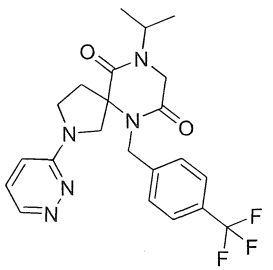
Số	Cấu trúc	Tên
59		6-(8-isobutyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)nicotinonitril
60		5-(4-clobenzyl)-2-(5-clopyridazin-3-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion
61		5-(4-clobenzyl)-2-(6-clopyridazin-4-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-6,9-dion

Số	Cấu trúc	Tên
62		6-(8-xyclohexyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)nicotinonitril
63		6-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)nicotinonitril
64		metyl 5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxylat

Số	Cấu trúc	Tên
65		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-N-metyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
66		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
67		8-isopropyl-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit

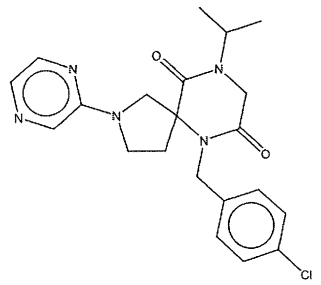
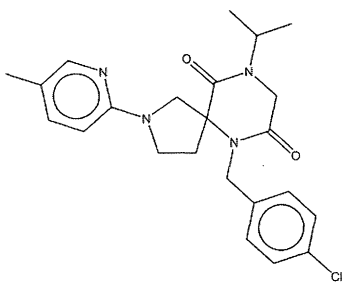
Số	Cấu trúc	Tên
68		8-isopropyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
69		8-isopropyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carbaldehyt

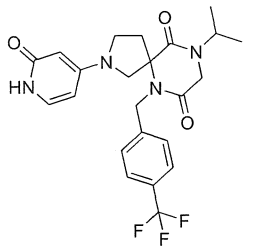
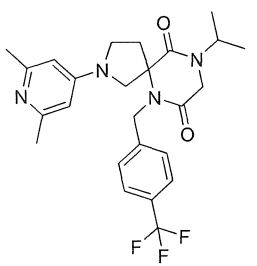
Số	Cấu trúc	Tên
70		8-xyclopentyl-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
71		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyrimidin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

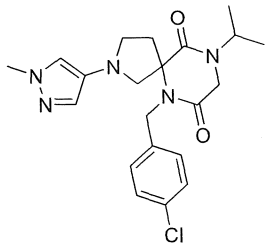
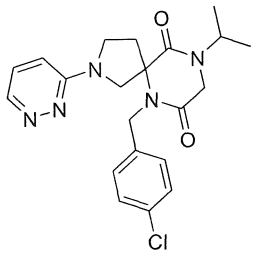
Số	Cấu trúc	Tên
72		9-isopropyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
73		9-isopropyl-2-(pyridazin-3-yl)-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

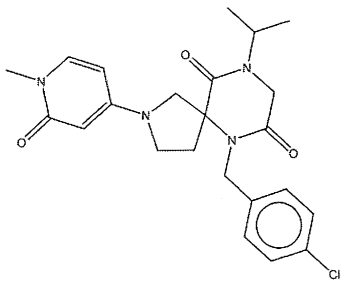
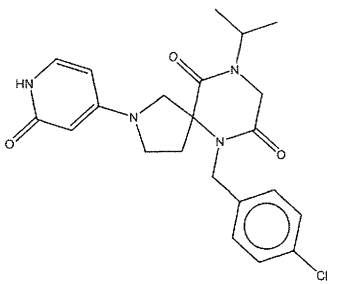
51521

97/644

Số	Cấu trúc	Tên
74		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyrazin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
75		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(5-metylpyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

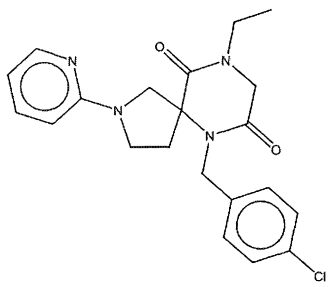
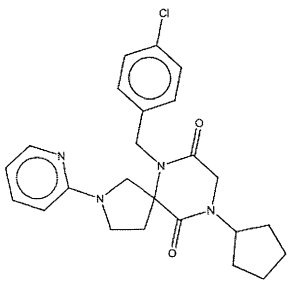
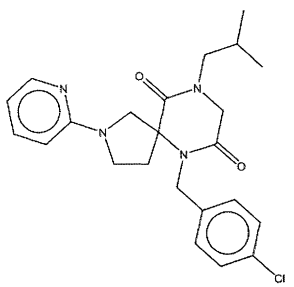
Số	Cấu trúc	Tên
76		9-isopropyl-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
77		2-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-9-isopropyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

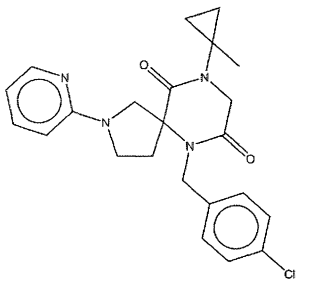
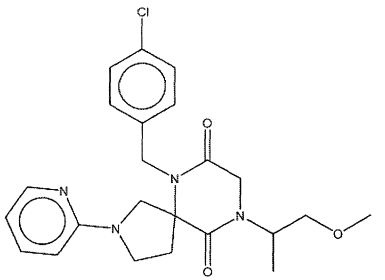
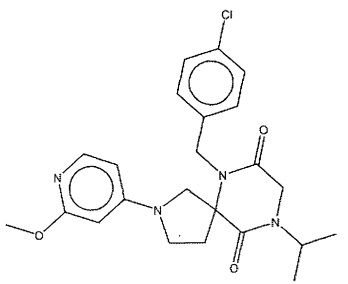
Số	Cấu trúc	Tên
78		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
79		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyridazin-3-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

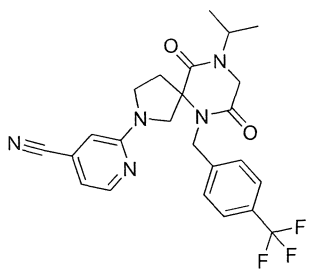
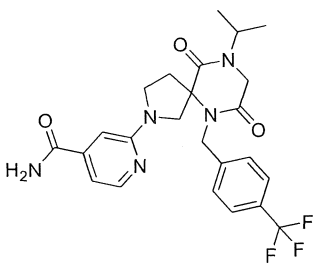
Số	Cấu trúc	Tên
80		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
81		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

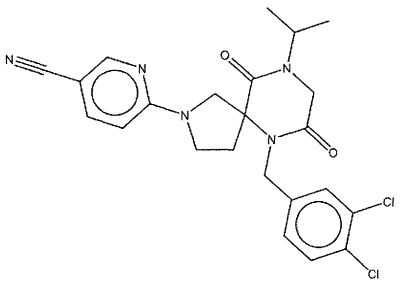
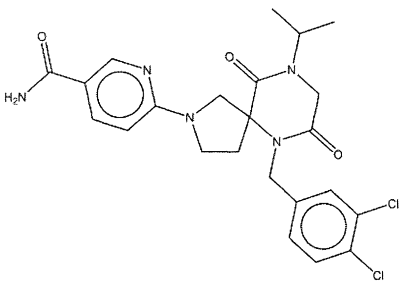
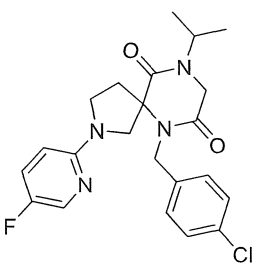
51521

99/644

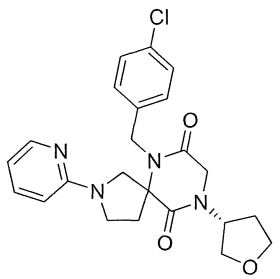
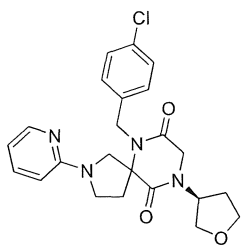
Số	Cấu trúc	Tên
82		6-(4-clobenzyl)-9-etyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
83		6-(4-clobenzyl)-9-xyclopentyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
84		6-(4-clobenzyl)-9-isobutyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

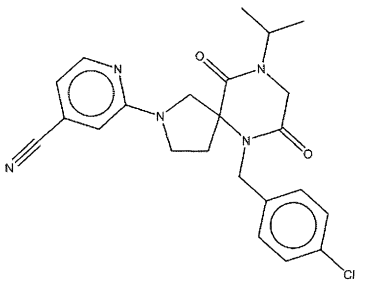
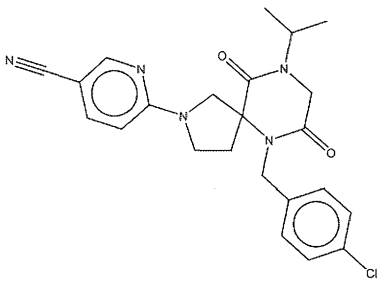
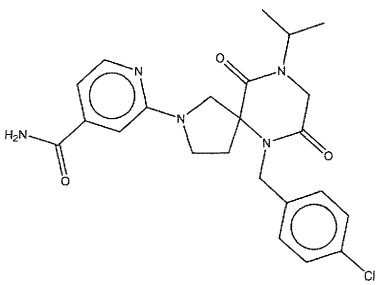
Số	Cấu trúc	Tên
85		6-(4-clobenzyl)-9-(1-metylxyclopropyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
86		6-(4-clobenzyl)-9-(1-metoxypropan-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
87		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

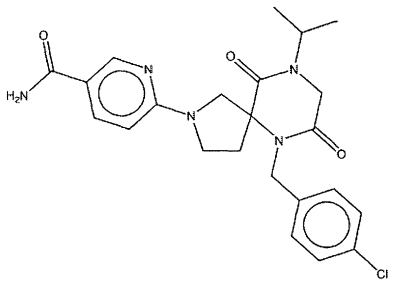
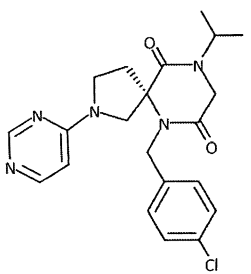
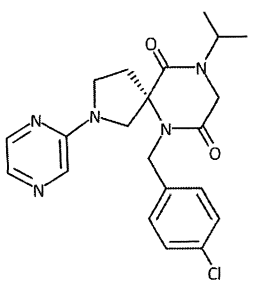
Số	Cấu trúc	Tên
88		2-(9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)isonicotinonitril
89		2-(9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)isonicotinamit

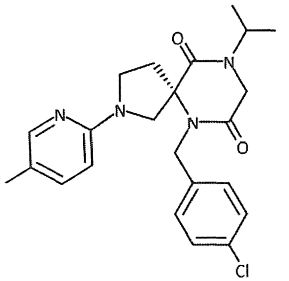
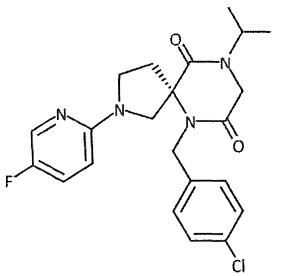
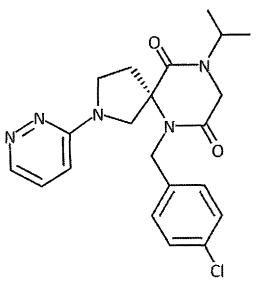
Số	Cấu trúc	Tên
90		6-(6-(3,4-diclobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)nicotinonitril
91		6-(6-(3,4-diclobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)nicotinamit
92		6-(4-clobenzyl)-2-(5-flopyridin-2-yl)-9-isopropyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

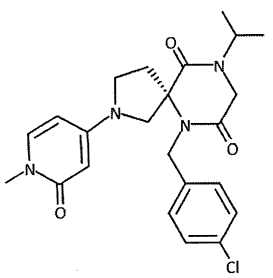
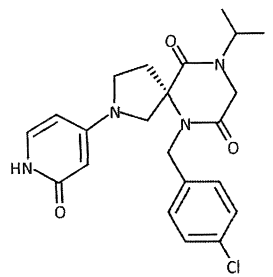
51521

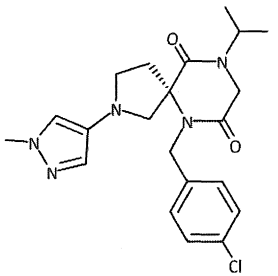
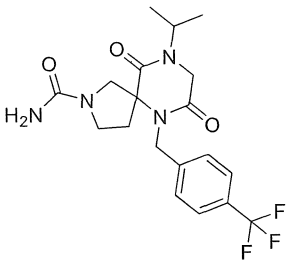
Số	Cấu trúc	Tên
93		6-(4-clobenzyl)-2-(pyridin-2-yl)-9-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
94		6-(4-clobenzyl)-2-(pyridin-2-yl)-9-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

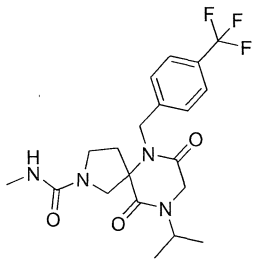
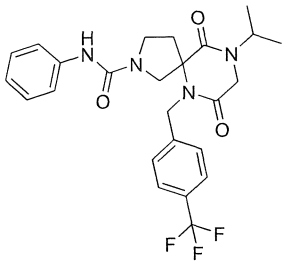
Số	Cấu trúc	Tên
95		2-(6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)isonicotinonitril
96		6-(6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)nicotinonitril
97		2-(6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)isonicotinamit

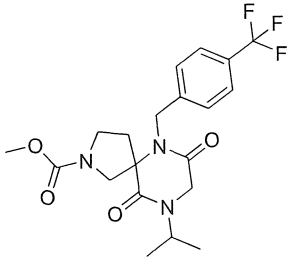
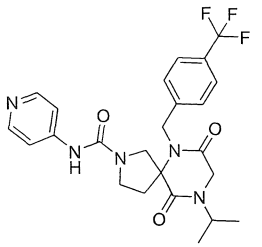
Số	Cấu trúc	Tên
98		6-(6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)nicotinamit
99		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyrimidin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
100		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyrazin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

Số	Cấu trúc	Tên
101		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(5-metylpyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
102		(S)-6-(4-clobenzyl)-2-(5-flopyridin-2-yl)-9-isopropyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
103		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyridazin-3-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

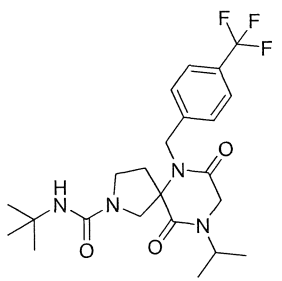
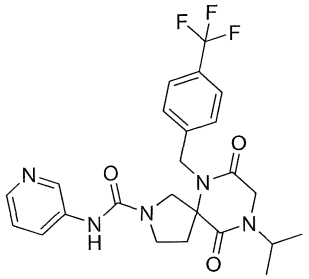
Số	Cấu trúc	Tên
104		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
105		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

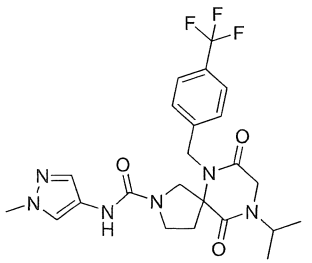
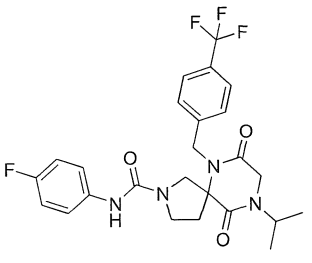
Số	Cấu trúc	Tên
106		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
107		9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
108		9-isopropyl-N-metyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
109		9-isopropyl-7,10-dioxo-N-phenyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit

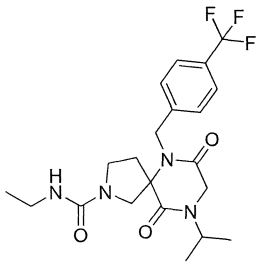
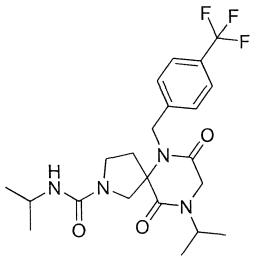
Số	Cấu trúc	Tên
110		metyl 9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxylat
111		9-isopropyl-7,10-dioxo-N-(pyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit

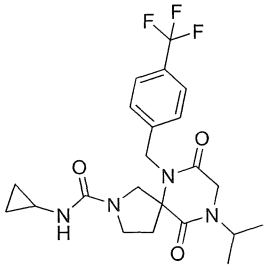
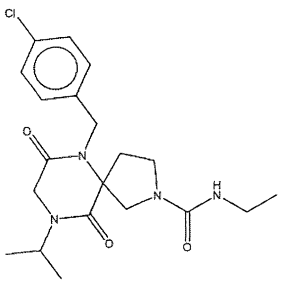
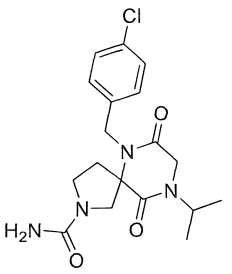
51521

Số	Cấu trúc	Tên
112		N-(tert-butyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
113		9-isopropyl-7,10-dioxo-N-(pyridin-3-yl)-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit

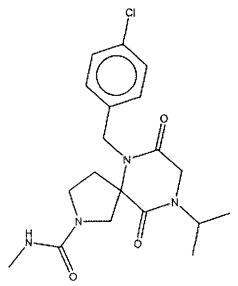
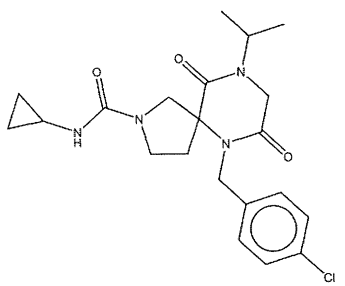
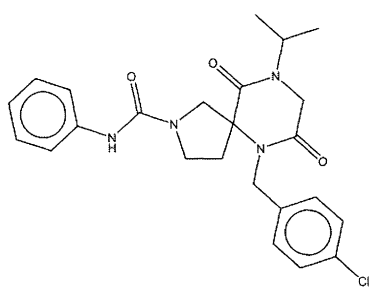
Số	Cấu trúc	Tên
114		9-isopropyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
115		N-(4-flophenyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit

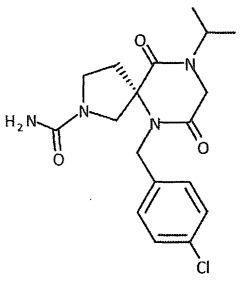
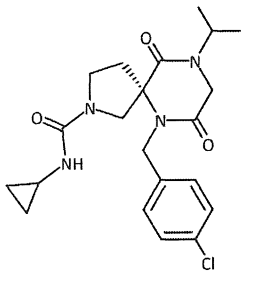
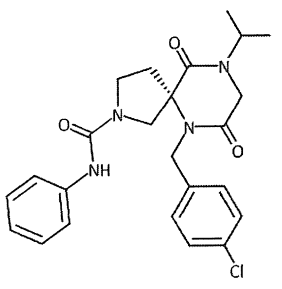
51521

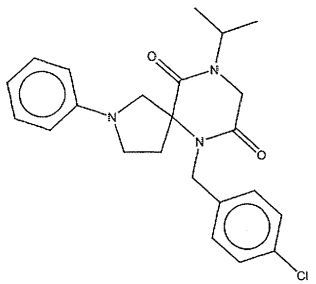
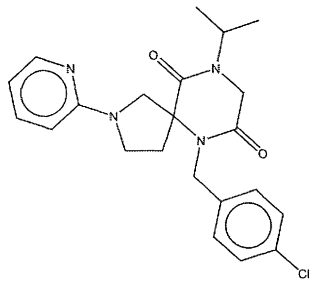
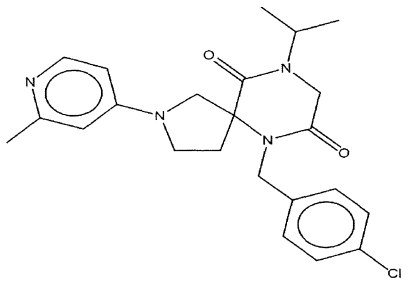
Số	Cấu trúc	Tên
116		N-etyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
117		N,9-diisopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit

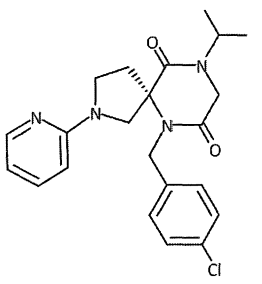
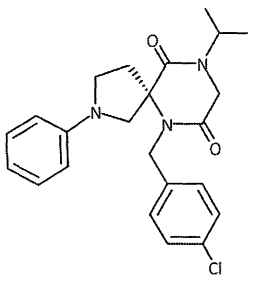
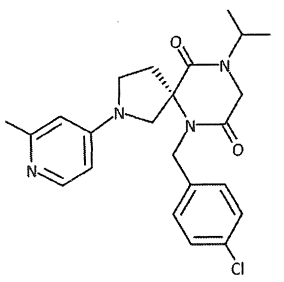
Số	Cấu trúc	Tên
118		N-xyclopropyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
119		6-(4-clobenzyl)-N-etyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
120		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit

51521

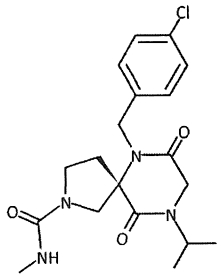
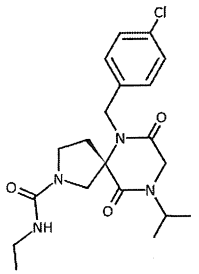
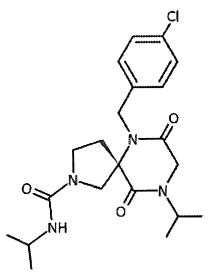
Số	Cấu trúc	Tên
121		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-N-metyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
122		6-(4-clobenzyl)-N-xyclopropyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
123		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-N-phenyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit

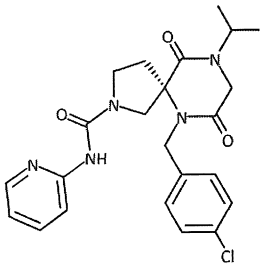
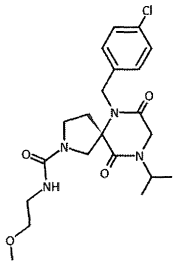
Số	Cấu trúc	Tên
124		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
125		(S)-6-(4-clobenzyl)-N-xyclopropyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
126		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-N-phenyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
127		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-phenyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
128		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
129		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

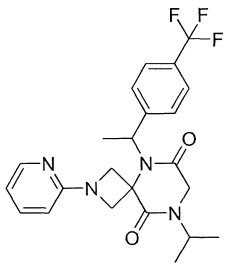
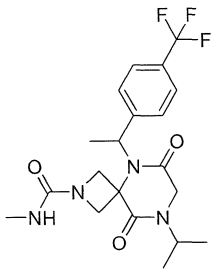
Số	Cấu trúc	Tên
130		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
131		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-phenyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
132		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

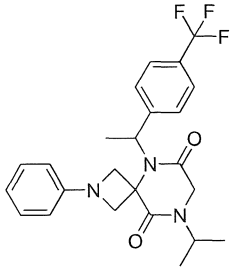
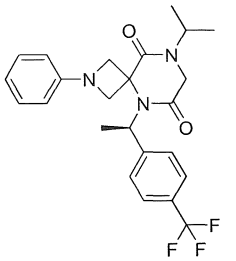
51521

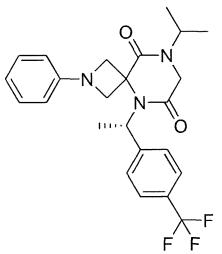
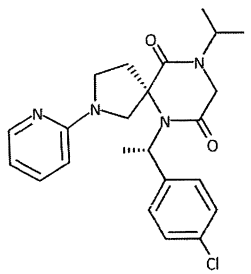
Số	Cấu trúc	Tên
133		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-N-metyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
134		(S)-6-(4-clobenzyl)-N-etyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
135		(S)-6-(4-clobenzyl)-N,9-diisopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit

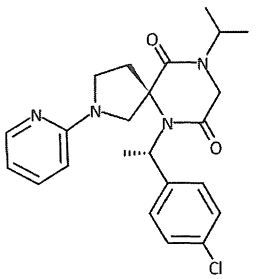
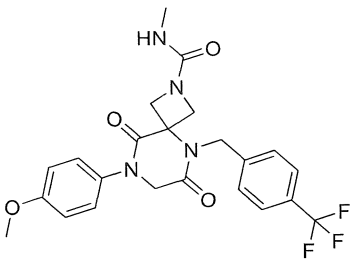
Số	Cấu trúc	Tên
136		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-N-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit
137		(S)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-N-(2-metoxyetyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxamit

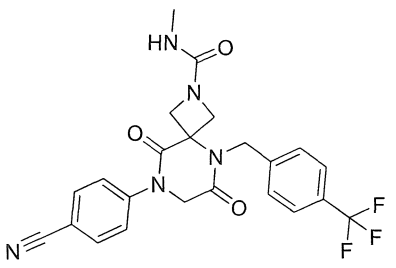
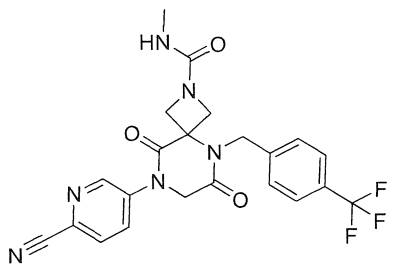
51521

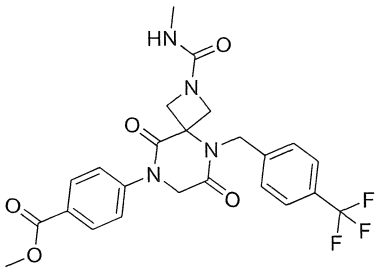
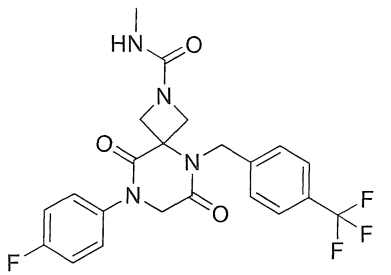
Số	Cấu trúc	Tên
138		8-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
139		8-isopropyl-N-metyl-6,9-dioxo-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

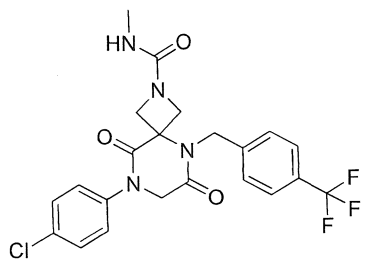
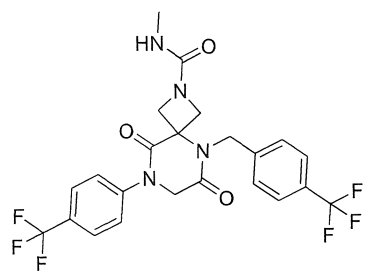
Số	Cấu trúc	Tên
140		8-isopropyl-2-phenyl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
141		(R)-8-isopropyl-2-phenyl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

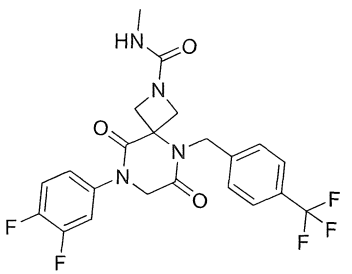
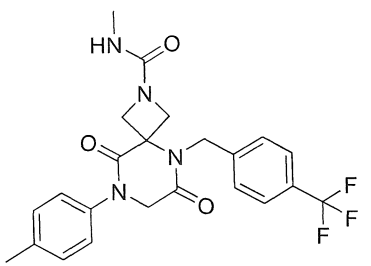
Số	Cấu trúc	Tên
142		(S)-8-isopropyl-2-phenyl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
143		(S)-6-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-9-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

Số	Cấu trúc	Tên
144		(R)-6-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-9-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
145		8-(4-metoxyphenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

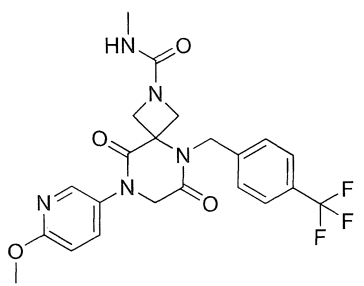
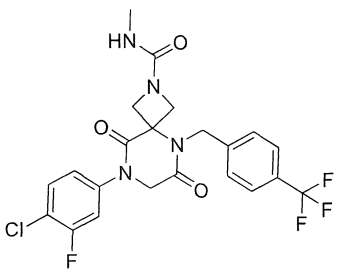
Số	Cấu trúc	Tên
146		8-(4-xyanophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
147		8-(6-xyanopyridin-3-yl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

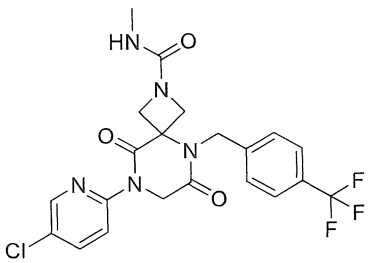
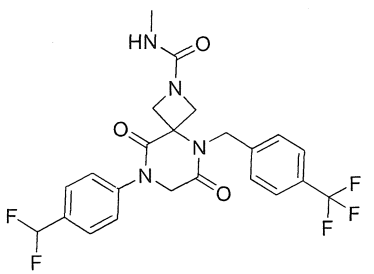
Số	Cấu trúc	Tên
148		metyl 4-(2-(metylcarbamoyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzoat
149		8-(4-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
150		8-(4-clophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
151		N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-8-(4-(triflometyl)phenyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit

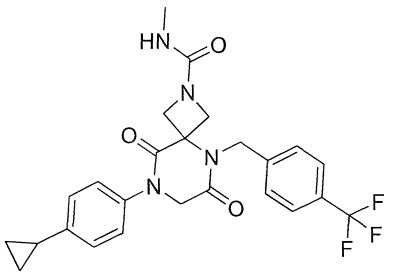
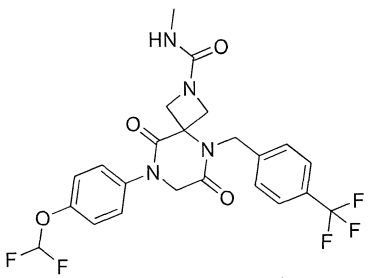
Số	Cấu trúc	Tên
152		8-(3,4-diflophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
153		N-metyl-6,9-dioxo-8-(p-tolyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit

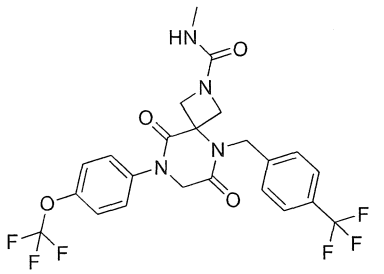
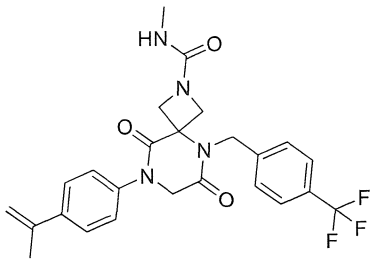
51521

Số	Cấu trúc	Tên
154		8-(6-metoxypyridin-3-yl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
155		8-(4-clo-3-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit

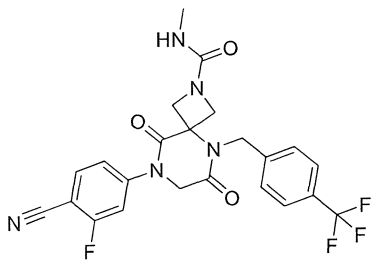
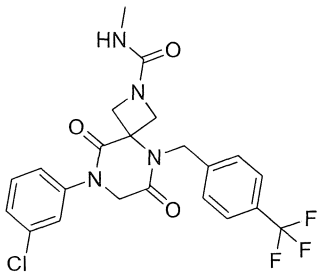
Số	Cấu trúc	Tên
156		8-(5-clopyridin-2-yl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
157		8-(4-(diflometyl)phenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit

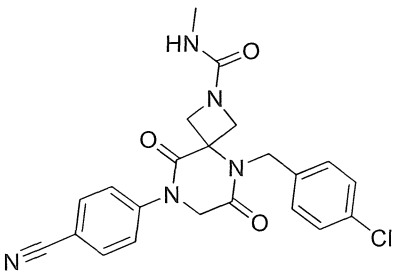
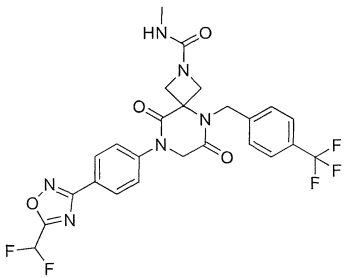
51521

Số	Cấu trúc	Tên
158		8-(4-xyclopropylphenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
159		8-(4-(diflometoxy)phenyl) -N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit

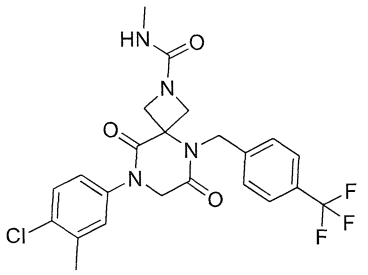
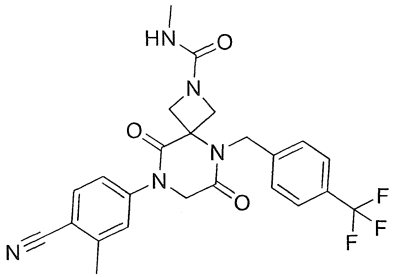
Số	Cấu trúc	Tên
160		N-metyl-6,9-dioxo-8-(4-(triflometoxy)phenyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
161		N-metyl-6,9-dioxo-8-(4-(prop-1-en-2-yl)phenyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit

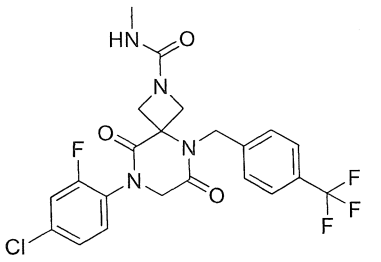
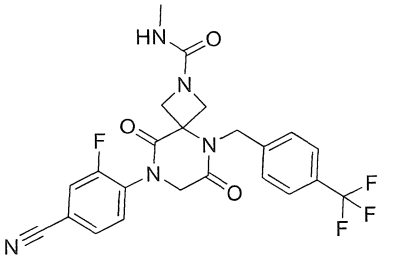
51521

Số	Cấu trúc	Tên
162		8-(4-xyano-3-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
163		8-(3-clophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

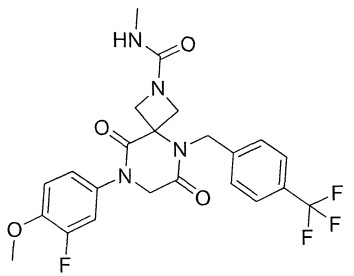
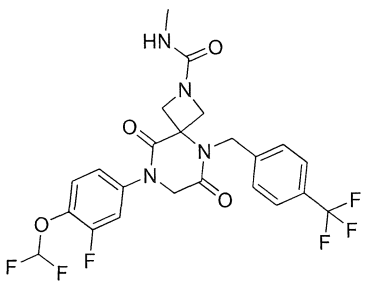
Số	Cấu trúc	Tên
164		5-(4-clobenzyl)-8-(4-xyanophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
165		8-(4-(5-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

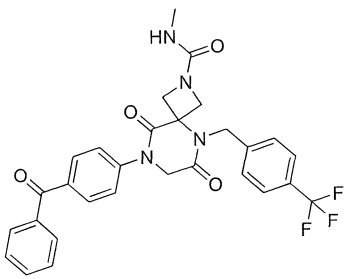
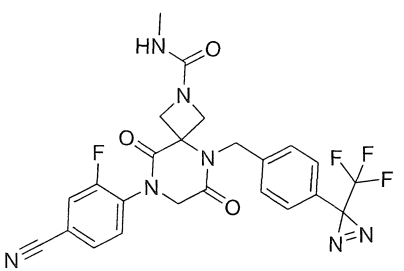
51521

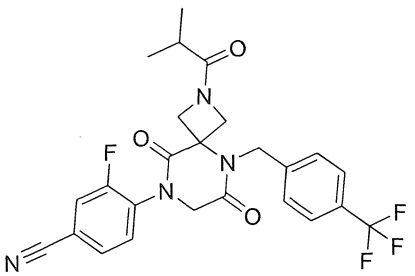
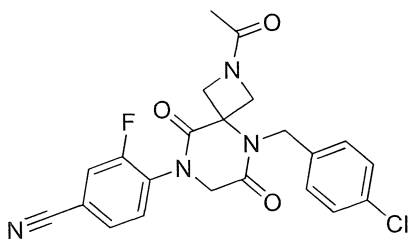
Số	Cấu trúc	Tên
166		8-(4-clo-3-metylphenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
167		8-(4-xyano-3-metylphenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

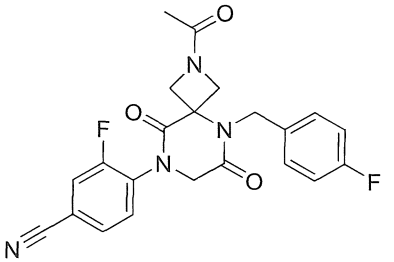
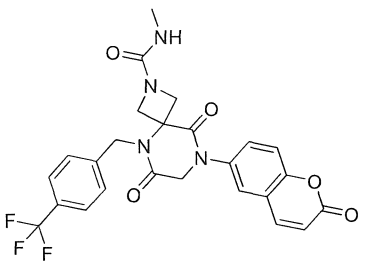
Số	Cấu trúc	Tên
168		8-(4-clo-2-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
169		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

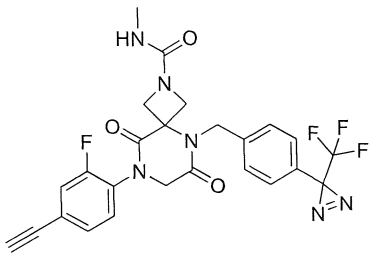
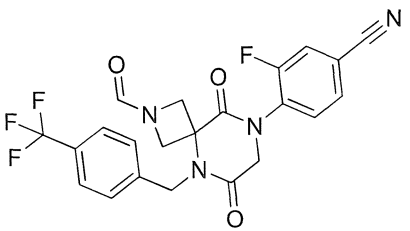
51521

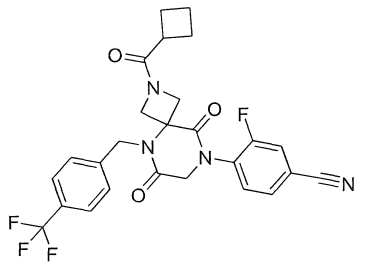
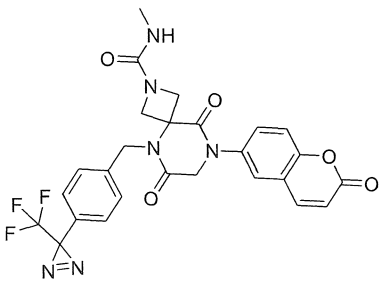
Số	Cấu trúc	Tên
170		8-(3-flo-4-metoxyphenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
171		8-(4-(diflometoxy)-3-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

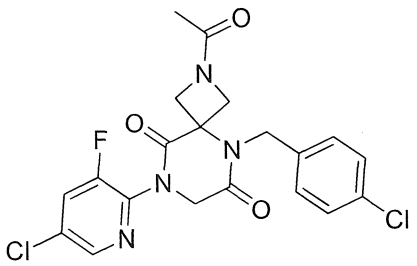
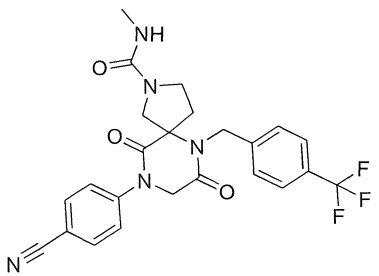
Số	Cấu trúc	Tên
172		8-(4-benzoylphenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
173		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(3-(triflometyl)-3H-diazirin-3-yl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

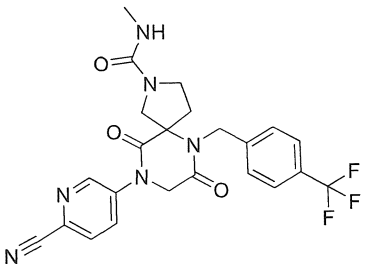
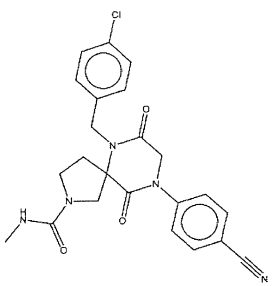
Số	Cấu trúc	Tên
174		3-flo-4-(2-isobutyryl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
175		4-(2-axetyl-5-(4-clobenzyl)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
176		4-(2-axetyl-5-(4-flobenzyl)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
177		N-metyl-6,9-dioxo-8-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

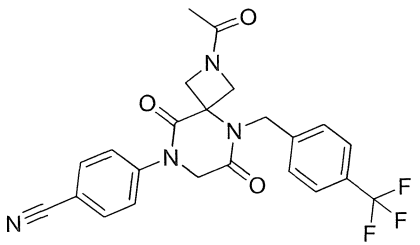
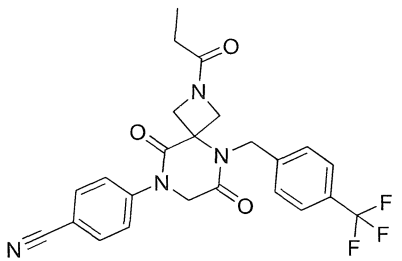
Số	Cấu trúc	Tên
178		8-(4-etynyl-2-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(3-(triflometyl)-3H-diazirin-3-yl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
179		3-flo-4-(2-formyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

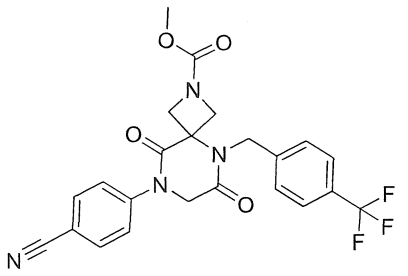
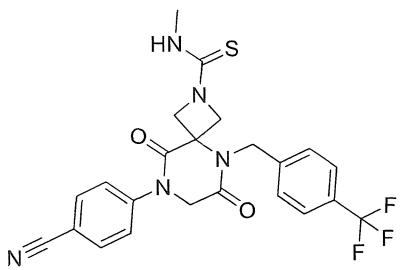
Số	Cấu trúc	Tên
180		4-(2-(xyclobutancarbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
181		N-metyl-6,9-dioxo-8-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-5-(4-(3-(triflometyl)-3H-diazirin-3-yl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

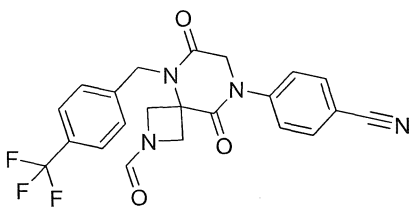
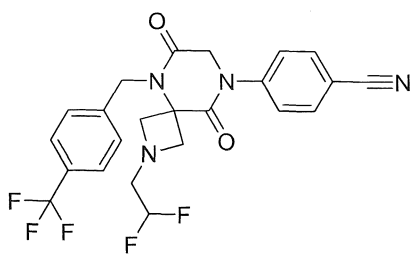
Số	Cấu trúc	Tên
182		2-axetyl-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
183		9-(4-xyanophenyl)-N-metyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

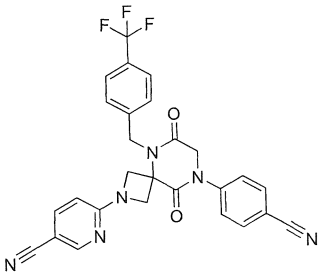
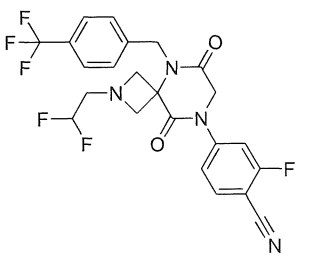
Số	Cấu trúc	Tên
184		9-(6-xyanopyridin-3-yl)-N-metyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
185		6-(4-clobenzyl)-9-(4-xyanophenyl)-N-metyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

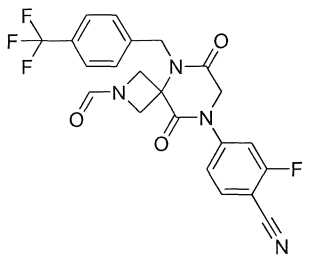
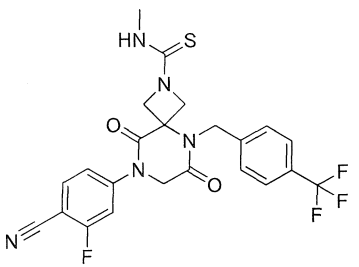
51521

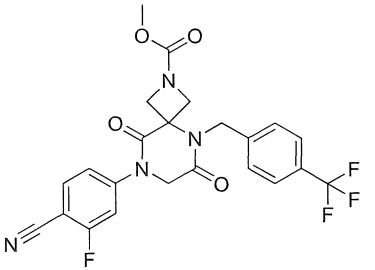
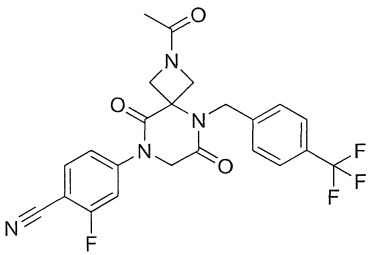
Số	Cấu trúc	Tên
186		4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
187		4-(6,9-dioxo-2-propionyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
188		metyl 8-(4-xyanophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
189		8-(4-xyanophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carbothioamit

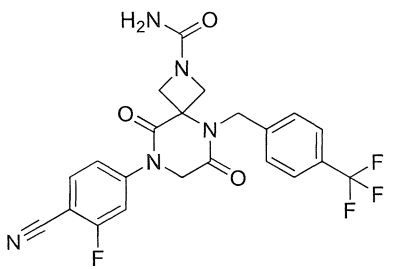
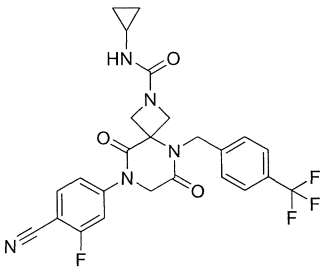
Số	Cấu trúc	Tên
190		4-(2-formyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
191		4-(2-(2,2-difloetyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

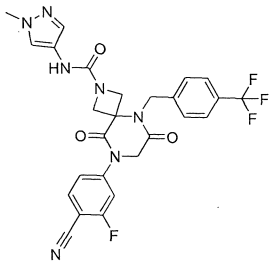
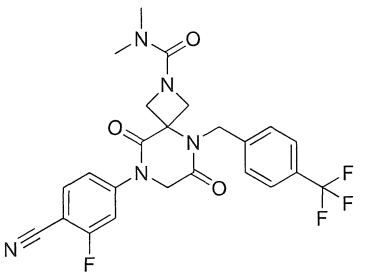
Số	Cấu trúc	Tên
192		6-(8-(4-xyanophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)nicotinonitril
193		4-(2-(2,2-difloetyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-2-flobenzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
194		2-flo-4-(2-formyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
195		8-(4-xyano-3-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carbothioamit

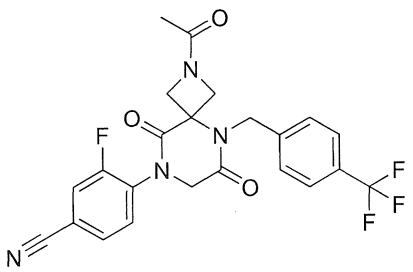
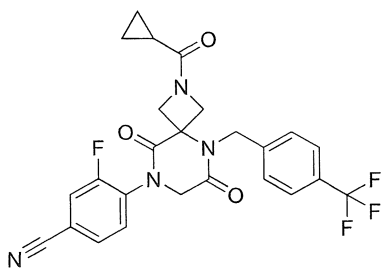
Số	Cấu trúc	Tên
196		metyl 8-(4-xyano-3-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
197		4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-2-flobenzonitril

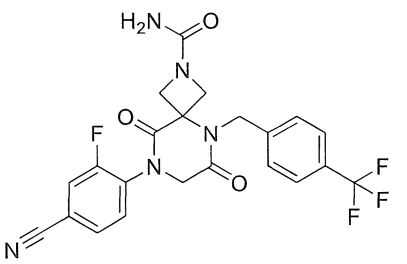
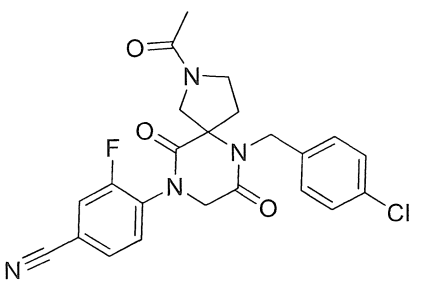
51521

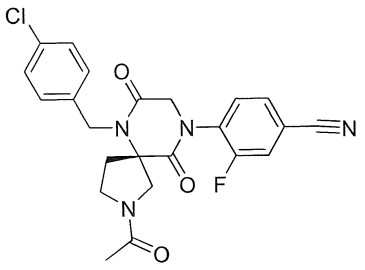
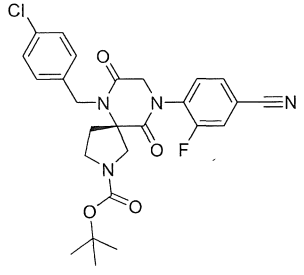
Số	Cấu trúc	Tên
198		8-(4-xyano-3-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
199		8-(4-xyano-3-flophenyl)-N-xyclopropyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

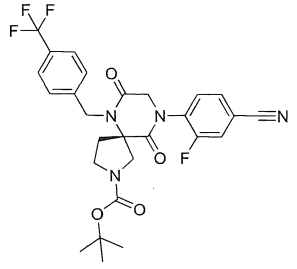
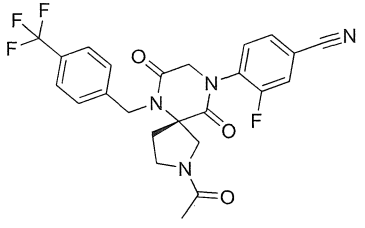
Số	Cấu trúc	Tên
200		8-(4-xyano-3-flophenyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
201		8-(4-xyano-3-flophenyl)-N,N-dimetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

51521

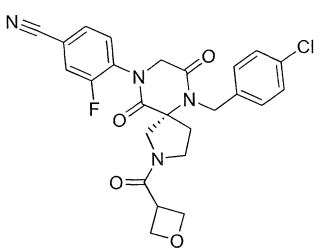
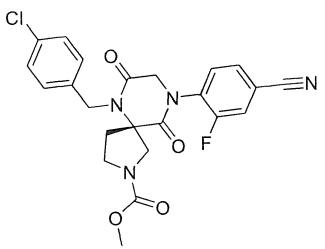
Số	Cấu trúc	Tên
202		4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
203		4-(2-(xyclopropanecarbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

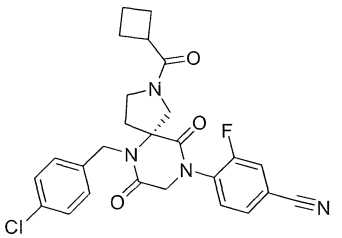
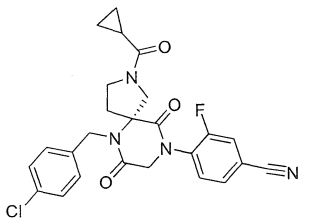
Số	Cấu trúc	Tên
204		8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
205		4-(2-axetyl-6-(4-clobenzyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

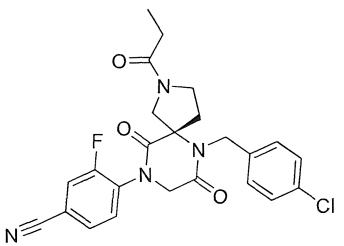
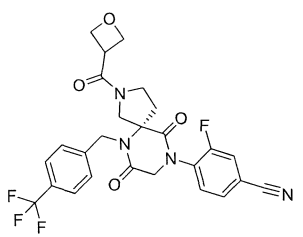
Số	Cấu trúc	Tên
206		(S)-4-(2-axetyl-6-(4-clobenzyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
207		tert-butyl (S)-6-(4-clobenzyl)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat

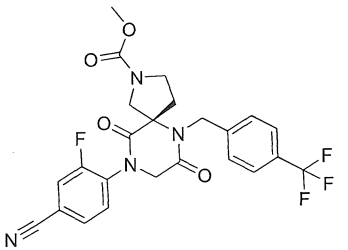
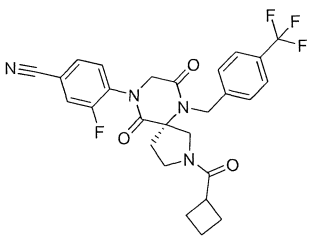
Số	Cấu trúc	Tên
208		tert-butyl (S)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat
209		(S)-4-(2-axetyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

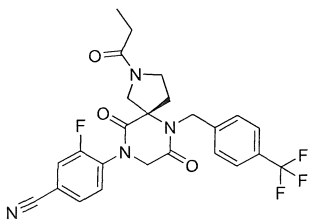
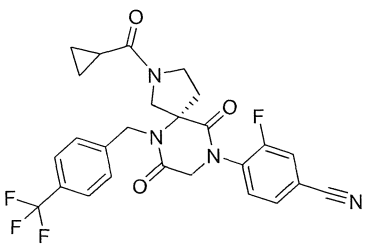
51521

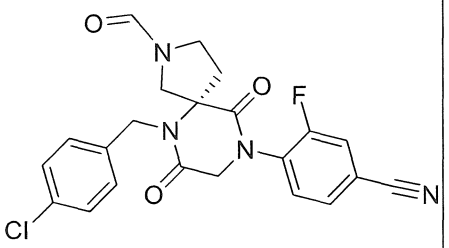
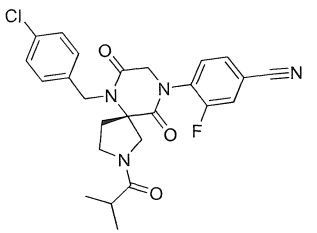
Số	Cấu trúc	Tên
210		(S)-4-(6-(4-clobenzyl)-2-(oxetan-3-carbonyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
211		metyl (S)-6-(4-clobenzyl)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat

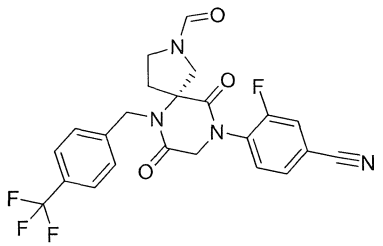
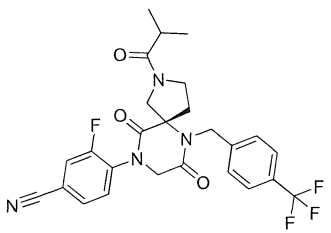
Số	Cấu trúc	Tên
212		(S)-4-(6-(4-clobenzyl)-2-(xyclobutancarbonyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
213		(S)-4-(6-(4-clobenzyl)-2-(xyclopropanecarbonyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

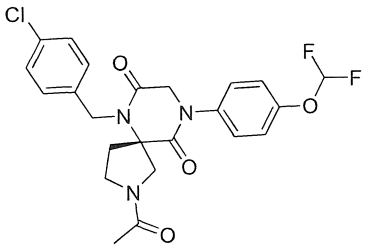
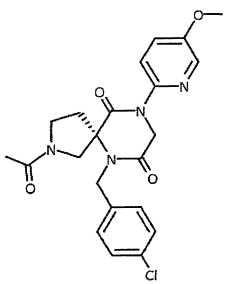
Số	Cấu trúc	Tên
214		(S)-4-(6-(4-clobenzyl)-7,10-dioxo-2-propionyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
215		(S)-3-flo-4-(2-(oxetan-3-carbonyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)benzonitril

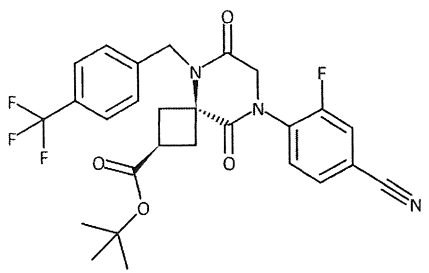
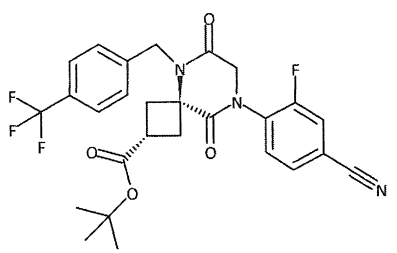
Số	Cấu trúc	Tên
216		metyl (S)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat
217		(S)-4-(2-(xyclobutancarbonyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

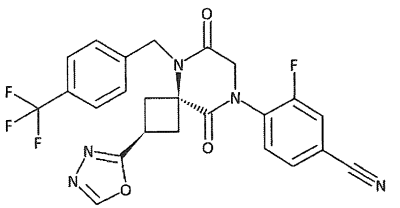
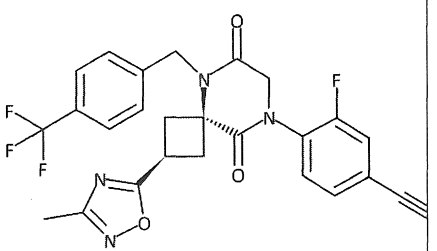
Số	Cấu trúc	Tên
218		(S)-4-(7,10-dioxo-2-propionyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
219		(S)-4-(2-(xyclopropanecarbonyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

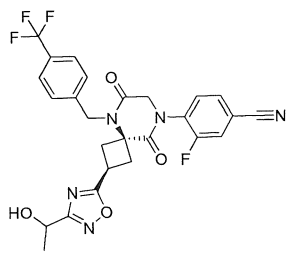
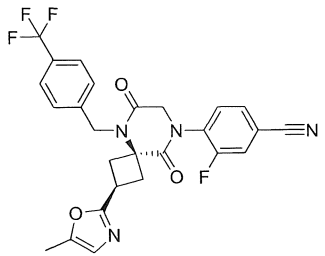
Số	Cấu trúc	Tên
220		(S)-4-(6-(4-clobenzyl)-2-formyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
221		(S)-4-(6-(4-clobenzyl)-2-isobutyryl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

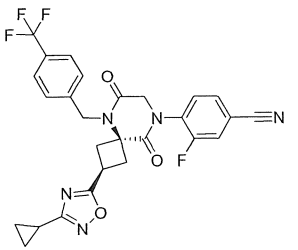
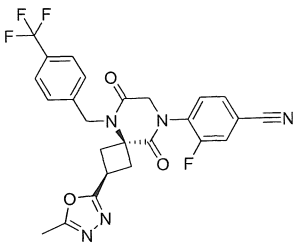
Số	Cấu trúc	Tên
222		(S)-3-flo-4-(2-formyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)benzonitril
223		(S)-3-flo-4-(2-isobutyryl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)benzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
224		(S)-2-axetyl-6-(4-clobenzyl)-9-(4-(diflometoxy)phenyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
225		(S)-2-axetyl-6-(4-clobenzyl)-9-(5-metoxypyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

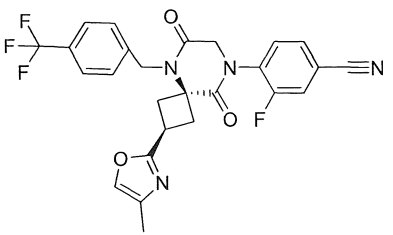
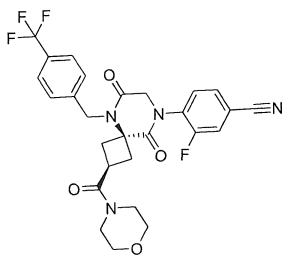
Số	Cấu trúc	Tên
226		tert-butyl (2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
227		tert-butyl (2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat

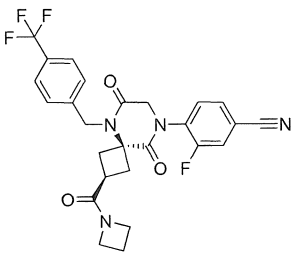
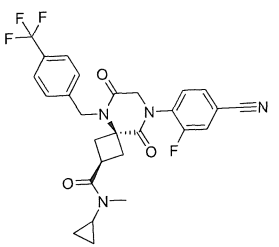
Số	Cấu trúc	Tên
228		4-((2s,4s)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
229		3-flo-4-((2s,4s)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

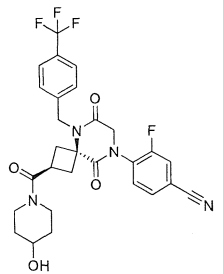
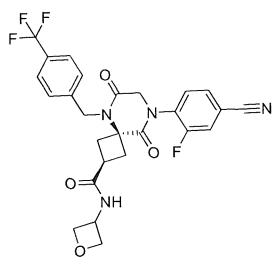
Số	Cấu trúc	Tên
230		3-flo-4-((2s,4s)-2-(3-(1-hydroxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
231		3-flo-4-((2s,4s)-2-(5-metyloxazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

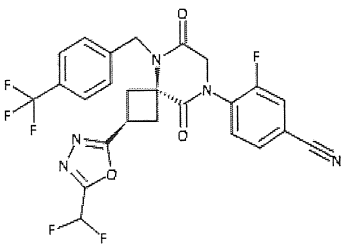
Số	Cấu trúc	Tên
232		4-((2s,4s)-2-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
233		3-flo-4-((2s,4s)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

51521

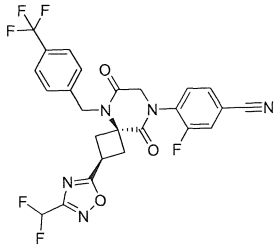
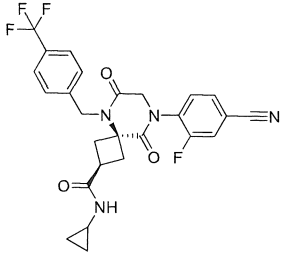
Số	Cấu trúc	Tên
234		3-flo-4-((2s,4s)-2-(4-metyloxazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
235		3-flo-4-((2s,4s)-2-(morpholin-4-carbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

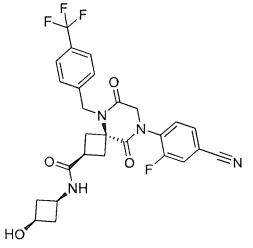
Số	Cấu trúc	Tên
236		4-((2s,4s)-2-(azetidin-1-carbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
237		(2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-xyclopropyl-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
238		3-flo-4-((2s,4s)-2-(4-hydroxypiperidin-1-carbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
239		(2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(oxetan-3-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

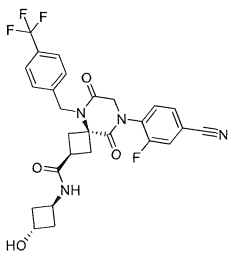
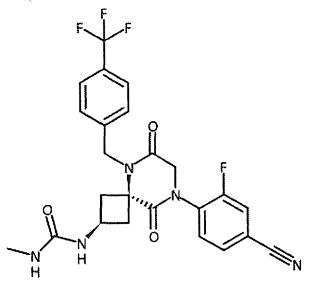
Số	Cấu trúc	Tên
240		4-((2s,4s)-2-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

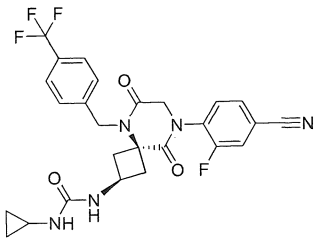
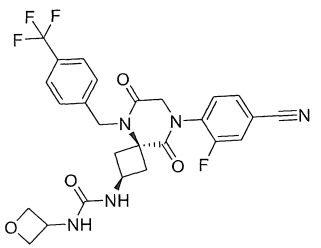
51521

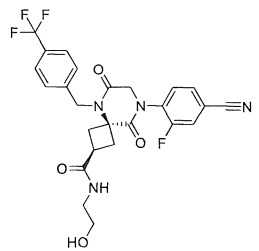
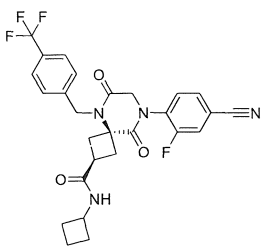
Số	Cấu trúc	Tên
241		4-((2s,4s)-2-(3-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
242		(2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-xyclopropyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

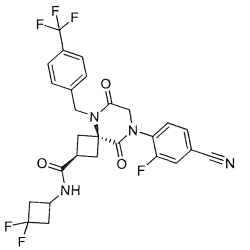
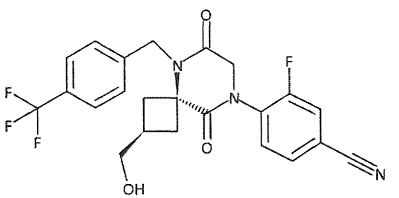
Số	Cấu trúc	Tên
243		(2s,4S)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-((1s,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

51521

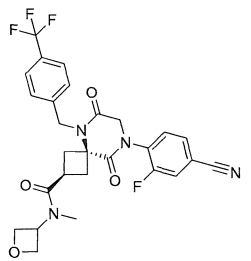
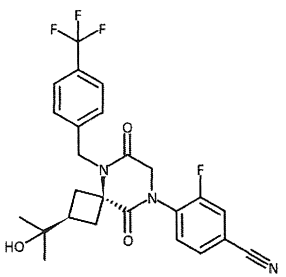
Số	Cấu trúc	Tên
244		(2s,4S)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-((1r,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
245		1-((2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-metylure

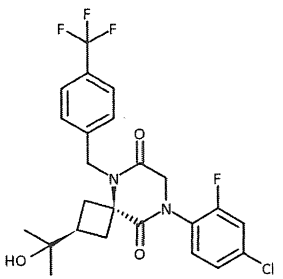
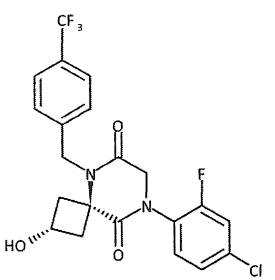
Số	Cấu trúc	Tên
246		1-((2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-xyclopropylure
247		1-((2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)ure

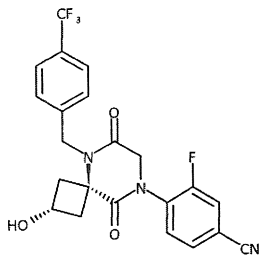
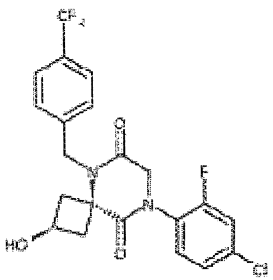
Số	Cấu trúc	Tên
248		(2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(2-hydroxyetyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
249		(2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-xyclobutyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

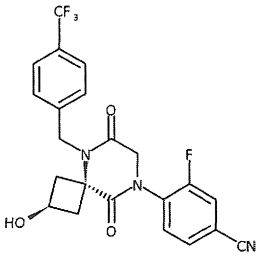
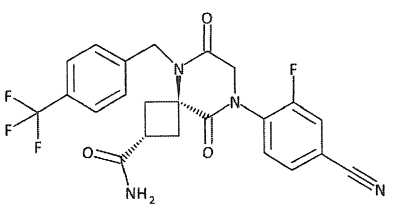
Số	Cấu trúc	Tên
250		(2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(3,3-difloxyclobutyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
251		3-flo-4-((2s,4s)-2-(hydroxymetyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

51521

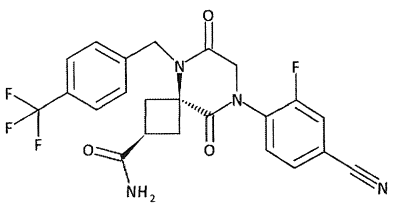
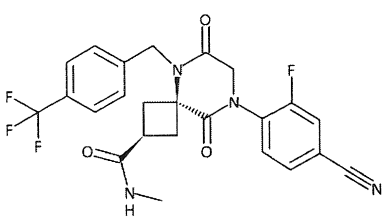
Số	Cấu trúc	Tên
252		(2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-metyl-N-(oxetan-3-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
253		3-flo-4-((2s,4s)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

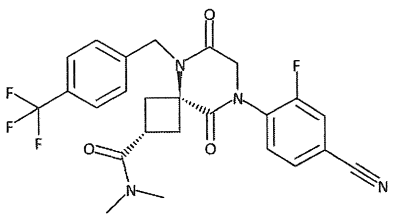
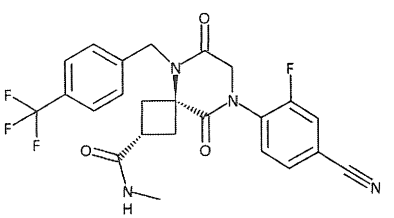
Số	Cấu trúc	Tên
254		(2s,4s)-8-(4-clo-2-flophenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
255		(2s,4s)-8-(4-clo-2-flophenyl)-2-hydroxy-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

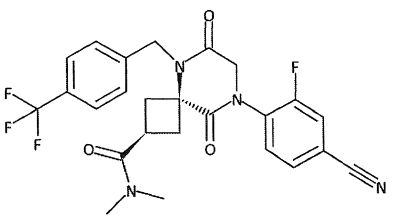
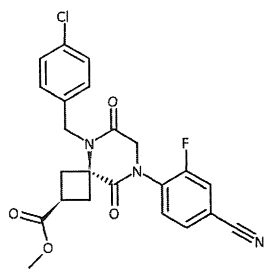
Số	Cấu trúc	Tên
256		3-flo-4-((2s,4s)-2-hydroxy-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
257		(2r,4r)-8-(4-clo-2-flophenyl)-2-hydroxy-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

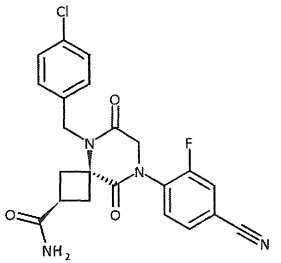
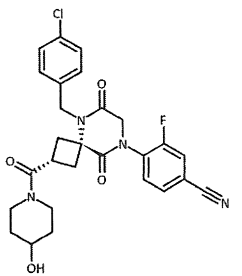
Số	Cấu trúc	Tên
258		3-flo-4-((2r,4r)-2-hydroxy-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
259		(2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

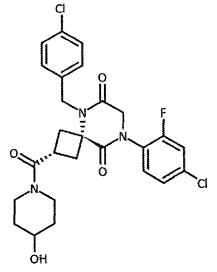
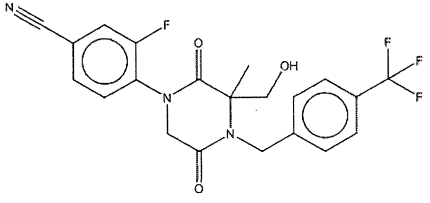
51521

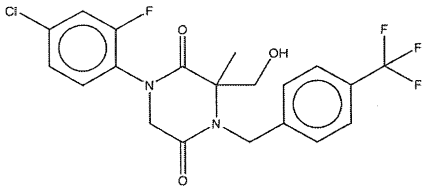
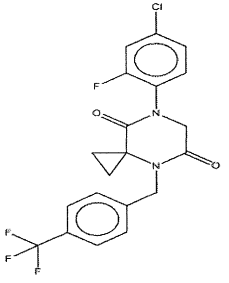
Số	Cấu trúc	Tên
260		(2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
261		(2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
262		(2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N,N-dimetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
263		(2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

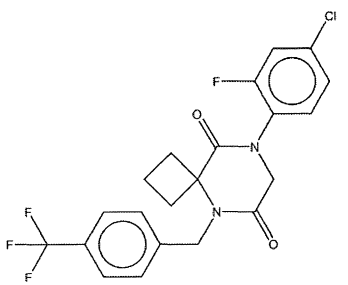
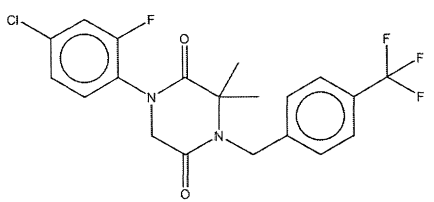
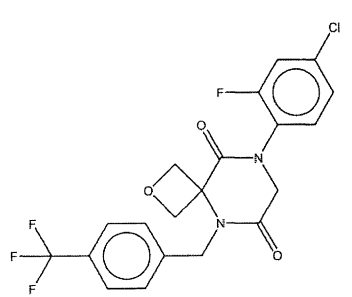
Số	Cấu trúc	Tên
264		(2s,4s)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N,N-dimetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
265		metyl (2s,4s)-5-(4-clobenzyl)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat

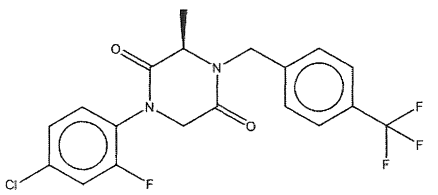
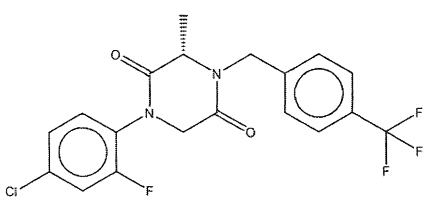
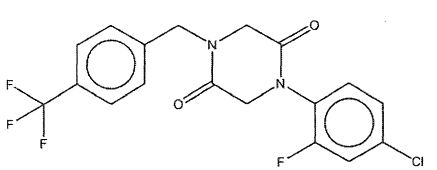
Số	Cấu trúc	Tên
266		(2s,4s)-5-(4-clobenzyl)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
267		4-((2s,4s)-5-(4-clobenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-carbonyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

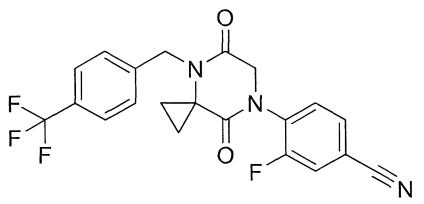
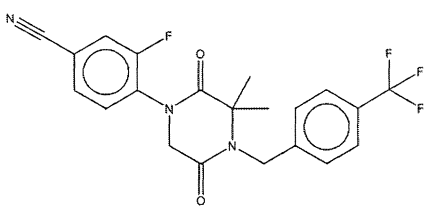
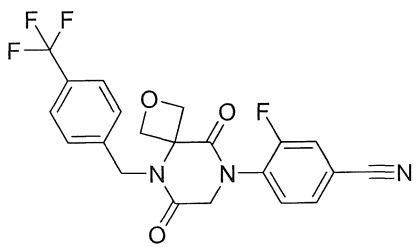
Số	Cấu trúc	Tên
268		(2s,4s)-8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-clobenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-carbonyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
269		3-flo-4-(3-(hydroxymetyl)-3-metyl-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)benzonitril

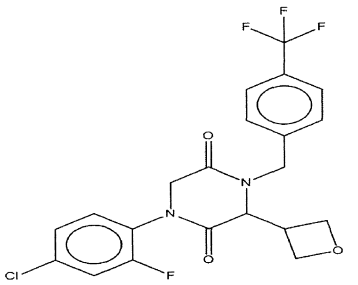
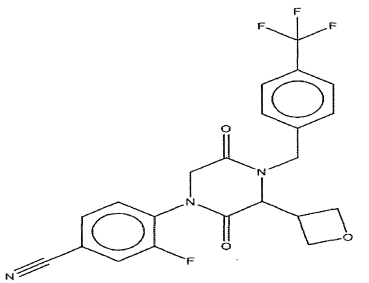
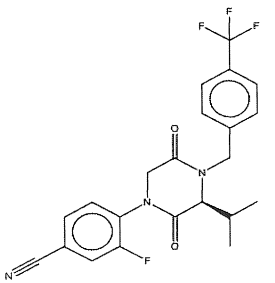
Số	Cấu trúc	Tên
270		1-(4-clo-2-flophenyl)-3-(hydroxymetyl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
271		7-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-5,8-dion

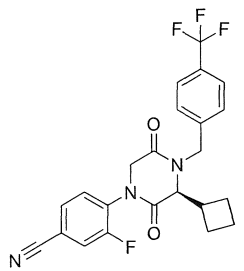
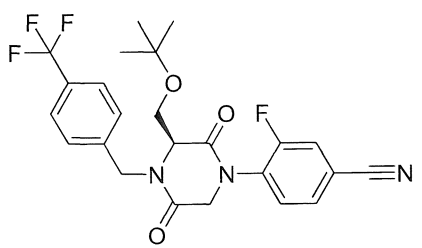
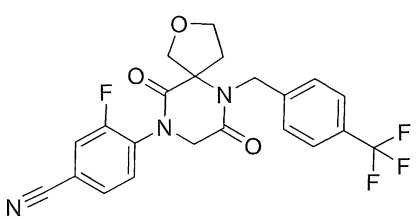
51521

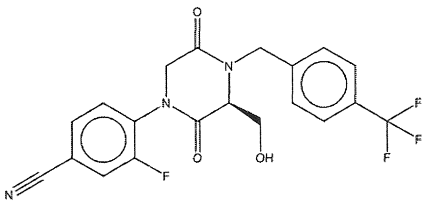
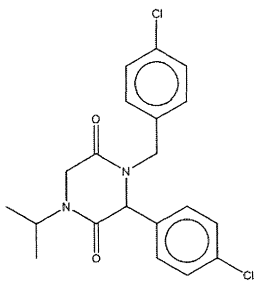
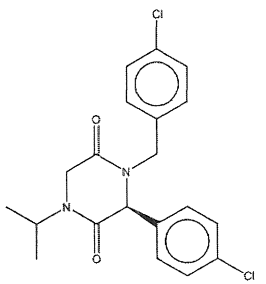
Số	Cấu trúc	Tên
272		8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
273		1-(4-clo-2-flophenyl)-3,3-dimetyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
274		8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

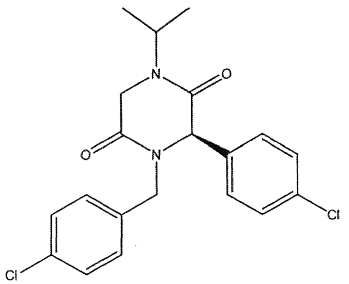
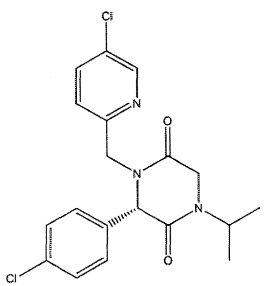
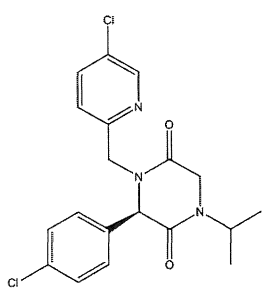
Số	Cấu trúc	Tên
275		(R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
276		(S)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
277		1-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

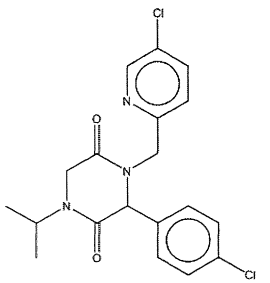
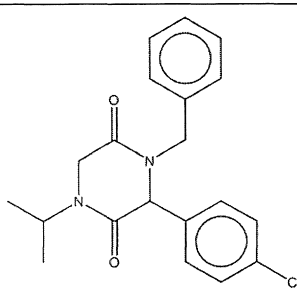
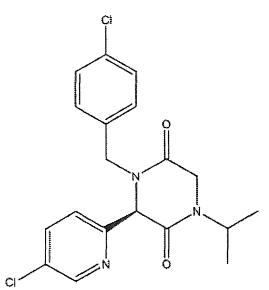
Số	Cấu trúc	Tên
278		4-(5,8-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-yl)-3-flobenzonitril
279		4-(3,3-dimetyl-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzonitril
280		4-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

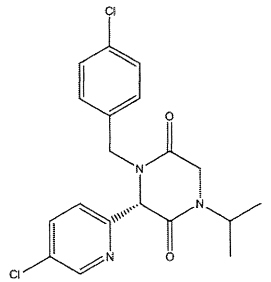
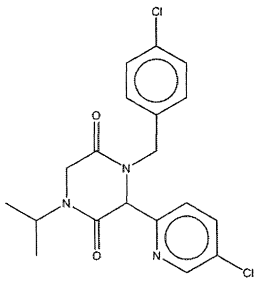
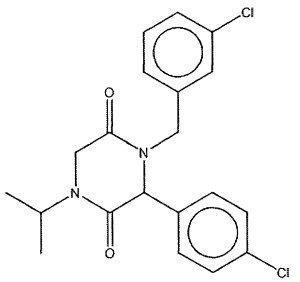
Số	Cấu trúc	Tên
281		1-(4-clo-2-flophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
282		3-flo-4-(3-(oxetan-3-yl)-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)benzonitril
283		(S)-3-flo-4-(3-isopropyl-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)benzonitril

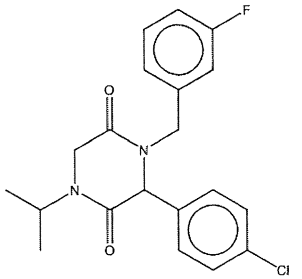
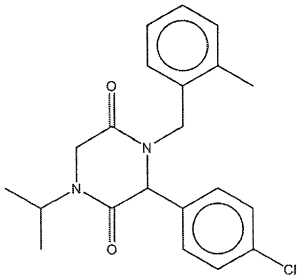
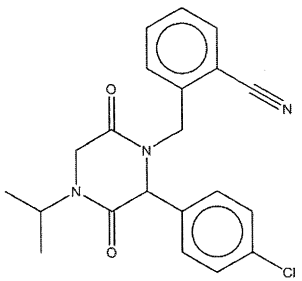
Số	Cấu trúc	Tên
284		(S)-4-(3-xyclobutyl-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzonitril
285		(S)-4-(3-(tert-butoxymetyl)-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzonitril
286		4-(7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2-oxa-6,9-diazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

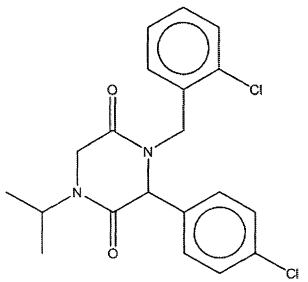
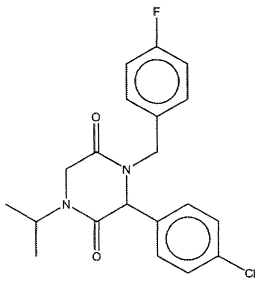
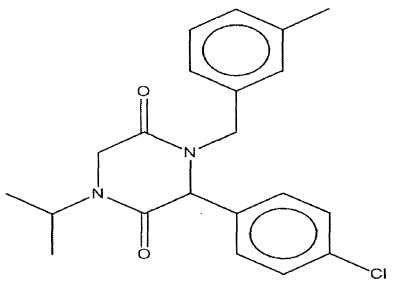
Số	Cấu trúc	Tên
287		(S)-3-flo-4-(3-(hydroxymetyl)-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)benzonitril
288		4-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
289		(S)-4-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion

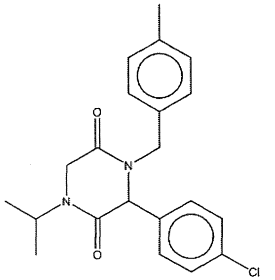
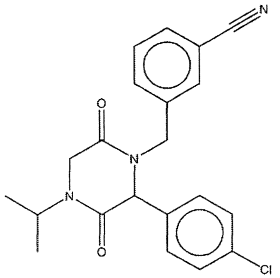
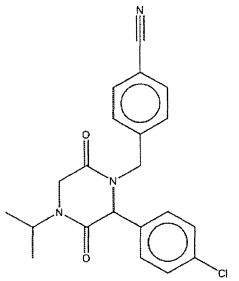
Số	Cấu trúc	Tên
290		(R)-4-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
291		(S)-3-(4-clophenyl)-4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
292		(R)-3-(4-clophenyl)-4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion

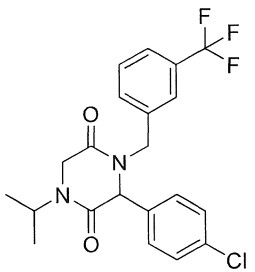
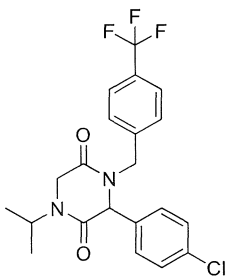
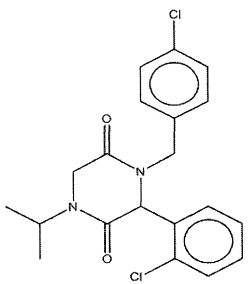
Số	Cấu trúc	Tên
293		3-(4-clophenyl)-4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
294		4-benzyl-3-(4-clophenyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
295		(R)-4-(4-clobenzyl)-3-(5-clopyridin-2-yl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion

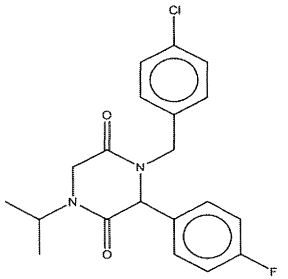
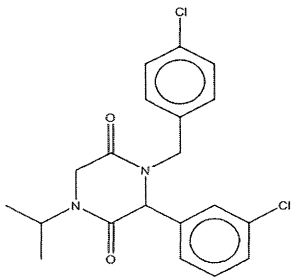
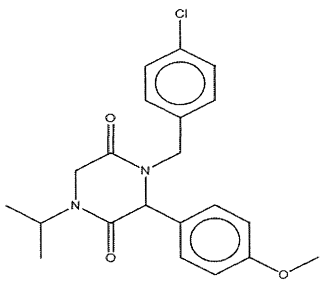
Số	Cấu trúc	Tên
296		(S)-4-(4-clobenzyl)-3-(5-clopyridin-2-yl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
297		4-(4-clobenzyl)-3-(5-clopyridin-2-yl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
298		4-(3-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion

Số	Cấu trúc	Tên
299		3-(4-clophenyl)-4-(3-flobenzyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
300		3-(4-clophenyl)-1-isopropyl-4-(2-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion
301		2-((2-(4-clophenyl)-4-isopropyl-3,6-dioxopiperazin-1-yl)metyl)benzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
302		4-(2-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
303		3-(4-clophenyl)-4-(4-flobenzyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
304		3-(4-clophenyl)-1-isopropyl-4-(3-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion

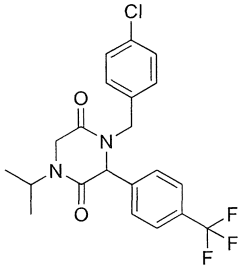
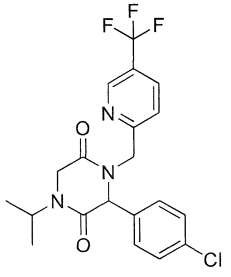
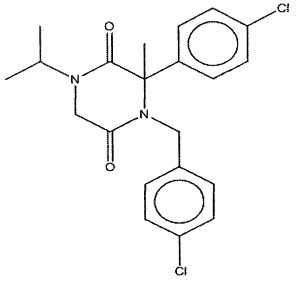
Số	Cấu trúc	Tên
305		3-(4-clophenyl)-1-isopropyl-4-(4-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion
306		3-((2-(4-clophenyl)-4-isopropyl-3,6-dioxopiperazin-1-yl)metyl)benzonitril
307		4-((2-(4-clophenyl)-4-isopropyl-3,6-dioxopiperazin-1-yl)metyl)benzonitril

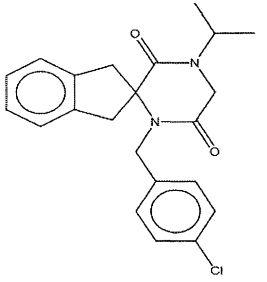
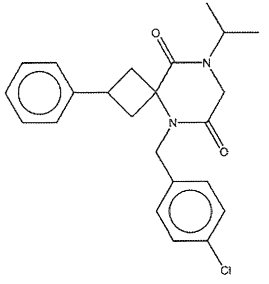
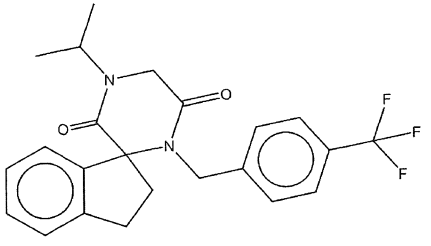
Số	Cấu trúc	Tên
308		3-(4-clophenyl)-1-isopropyl-4-(3-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
309		3-(4-clophenyl)-1-isopropyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
310		4-(4-clobenzyl)-3-(2-clophenyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion

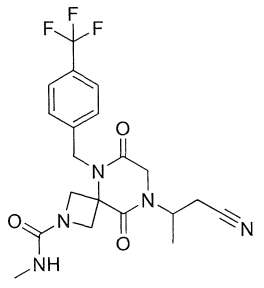
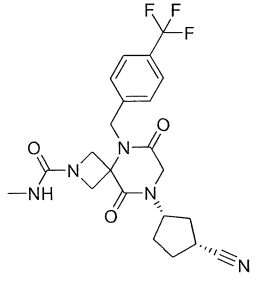
Số	Cấu trúc	Tên
311		4-(4-clobenzyl)-3-(4-flophenyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
312		4-(4-clobenzyl)-3-(3-clophenyl)-1-isopropylpiperazin-2,5-dion
313		4-(4-clobenzyl)-1-isopropyl-3-(4-metoxyphenyl)piperazin-2,5-dion

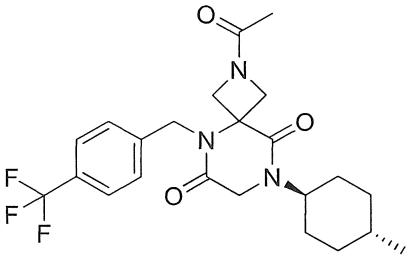
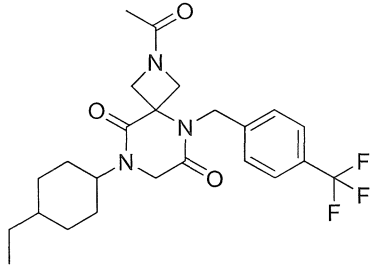
51521

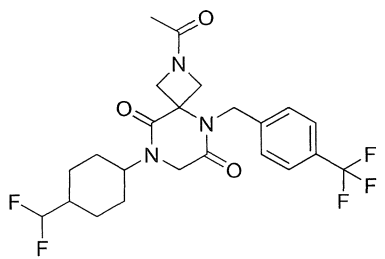
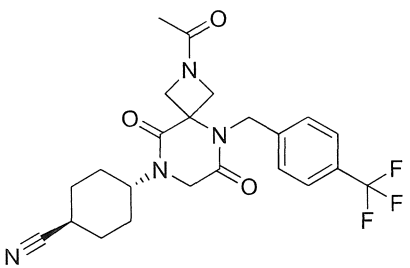
151/644

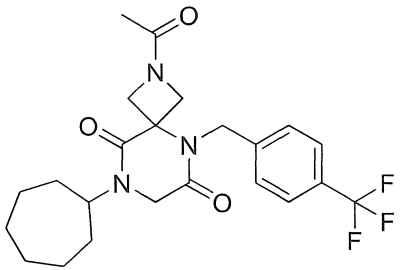
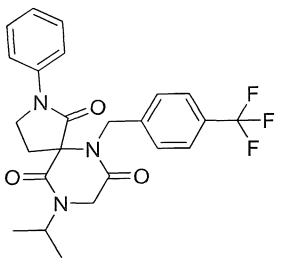
Số	Cấu trúc	Tên
314		4-(4-clobenzyl)-1-isopropyl-3-(4-(triflometyl)phenyl)piperazin-2,5-dion
315		3-(4-clophenyl)-1-isopropyl-4-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-2,5-dion
316		4-(4-clobenzyl)-3-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperazin-2,5-dion

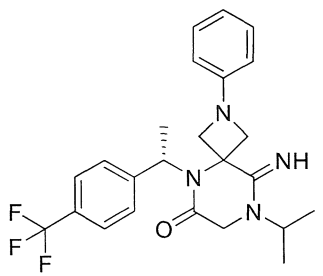
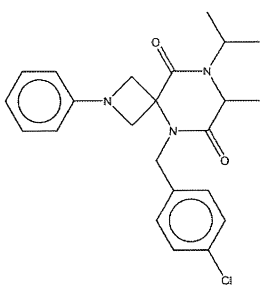
Số	Cấu trúc	Tên
317		1'-(4-clobenzyl)-4'-isopropyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,2'-piperazin]-3',6'-dion
318		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2-phenyl-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
319		4'-isopropyl-1'-(4-(triflometyl)benzyl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,2'-piperazin]-3',6'-dion

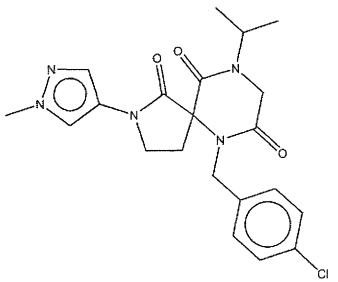
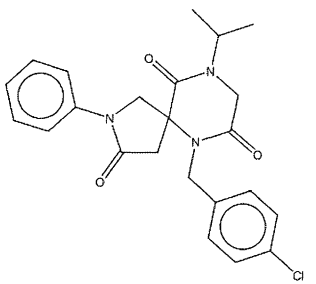
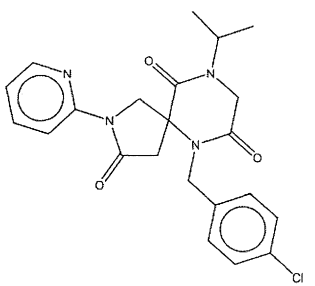
Số	Cấu trúc	Tên
320		8-(1-xyanopropan-2-yl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
321		8-((1S,3R)-3-xyanoxyclopentyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

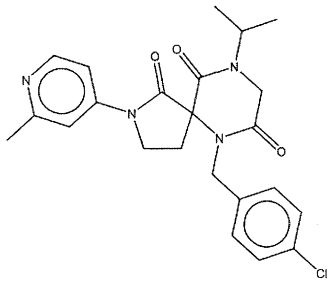
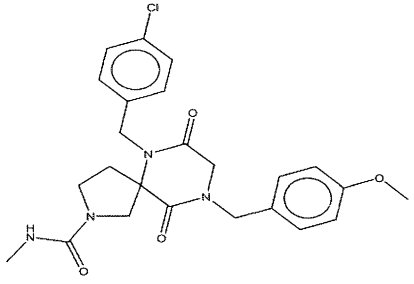
Số	Cấu trúc	Tên
322		2-axetyl-8-((1r,4r)-4-metylxyclohexyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
323		2-axetyl-8-(4-etylxyclohexyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

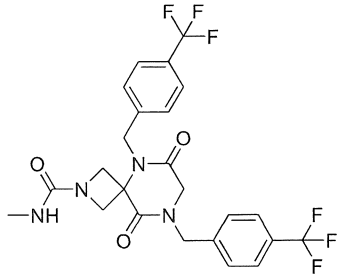
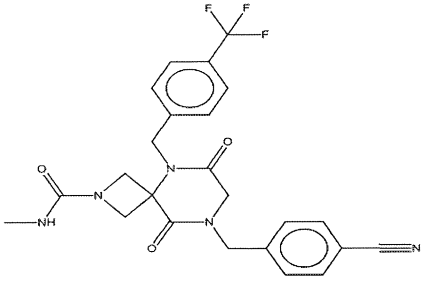
Số	Cấu trúc	Tên
324		2-axetyl-8-(4-(diflometyl)xyclohexyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
325		(1r,4r)-4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)xyclohexan-1-carbonitril

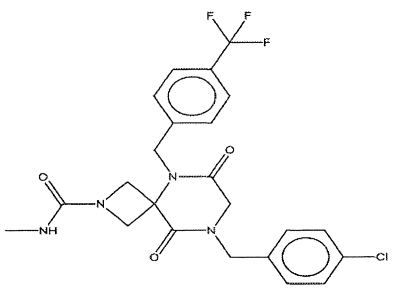
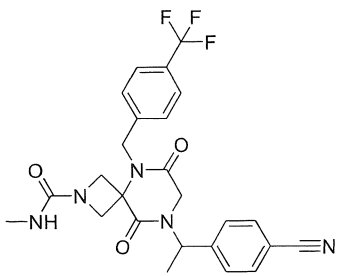
Số	Cấu trúc	Tên
326		2-axetyl-8-xycloheptyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
327		9-isopropyl-2-phenyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-1,7,10-trion

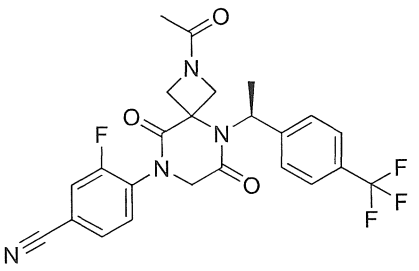
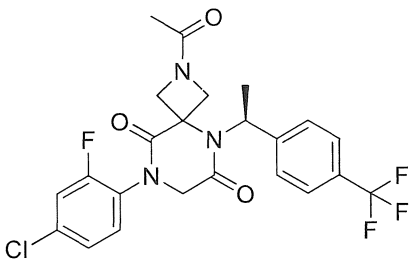
Số	Cấu trúc	Tên
328		(S)-9-imino-8-isopropyl-2-phenyl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6-on
329		5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-7-metyl-2-phenyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

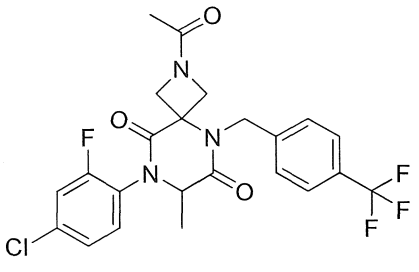
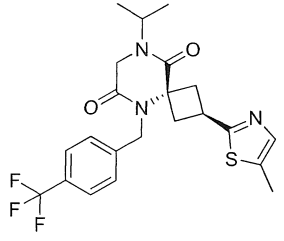
Số	Cấu trúc	Tên
330		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-1,7,10-trion
331		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-phenyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-3,7,10-trion
332		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-3,7,10-trion

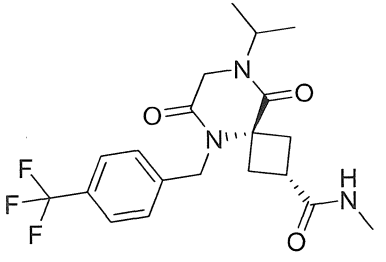
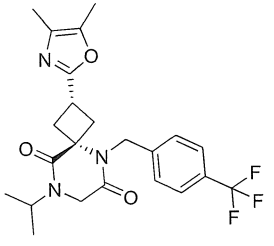
Số	Cấu trúc	Tên
333		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-1,7,10-trion
334		6-(4-clobenzyl)-9-(4-metoxybenzyl)-N-metyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
335		N-metyl-6,9-dioxo-5,8-bis(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
336		8-(4-xyanobenzyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

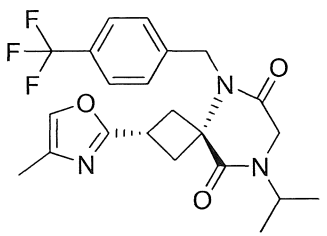
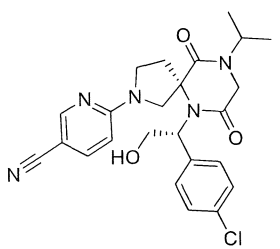
Số	Cấu trúc	Tên
337		8-(4-clobenzyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
338		8-(1-(4-xyanophenyl)etyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

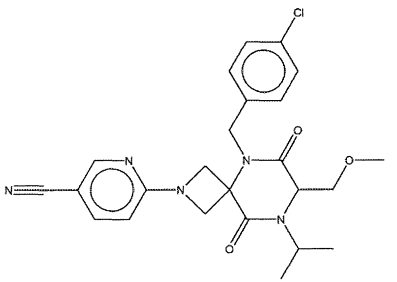
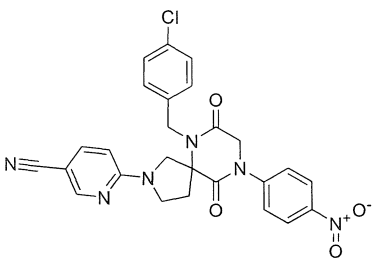
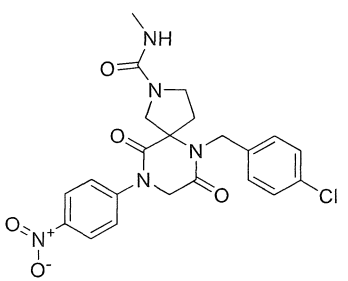
Số	Cấu trúc	Tên
339		(S)-4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
340		(S)-2-axetyl-8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

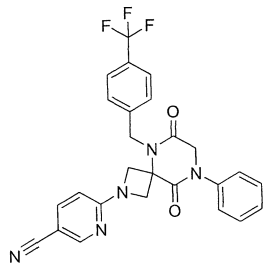
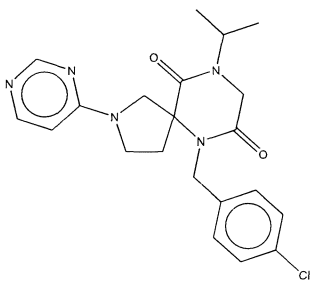
Số	Cấu trúc	Tên
341		2-axetyl-8-(4-clo-2-flophenyl)-7-metyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
342		(2r,4r)-8-isopropyl-2-(5-metylthiazol-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

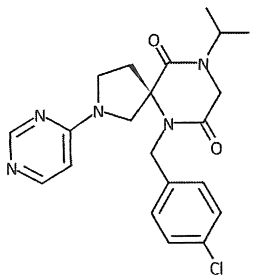
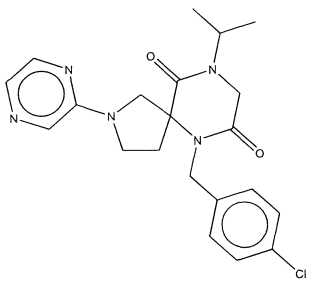
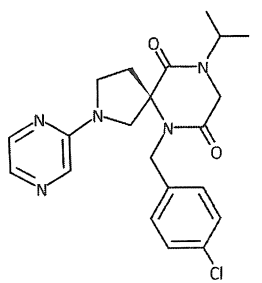
Số	Cấu trúc	Tên
343		(2s,4s)-8-isopropyl-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
344		(2s,4s)-2-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-8-isopropyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

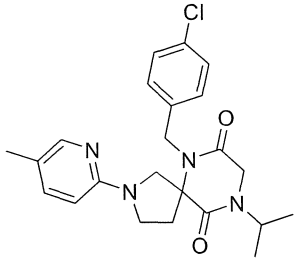
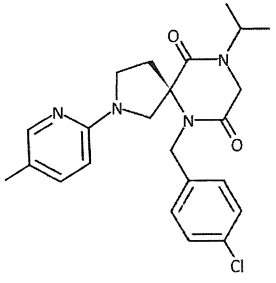
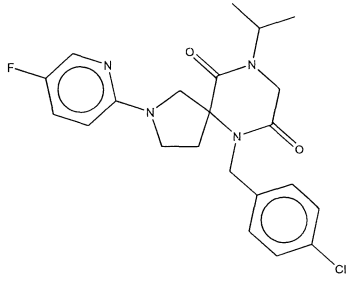
51521

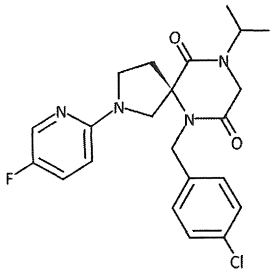
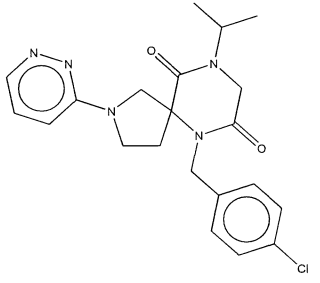
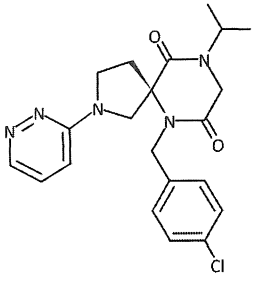
Số	Cấu trúc	Tên
345		(2s,4s)-8-isopropyl-2-(4-metyloxazol-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
346		6-((S)-6-((R)-1-(4-clophenyl)-2-hydroxyetyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)nicotinonitril

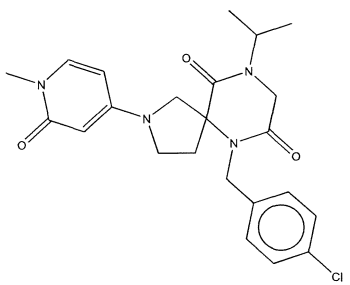
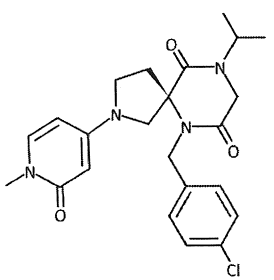
Số	Cấu trúc	Tên
347		6-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-7-(metoxymetyl)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)nicotinonitril
348		6-(6-(4-clobenzyl)-9-(4-nitrophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)nicotinonitril
349		6-(4-clobenzyl)-N-metyl-9-(4-nitrophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

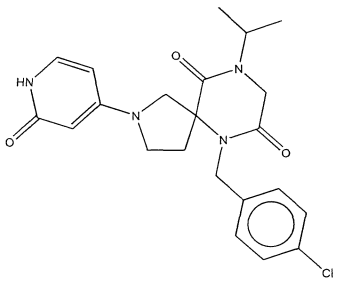
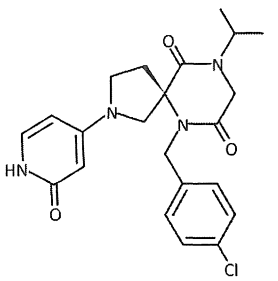
Số	Cấu trúc	Tên
350		6-(6,9-dioxo-8-phenyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-yl)nicotinonitril
351		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyrimidin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-7,10-dion

Số	Cấu trúc	Tên
352		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyrimidin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-7,10-dion
353		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyrazin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-7,10-dion
354		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyrazin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-7,10-dion

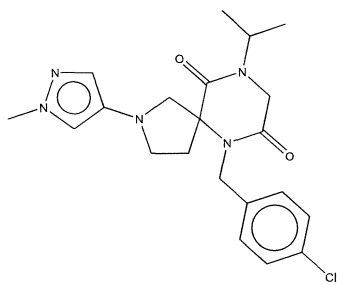
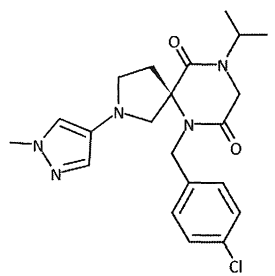
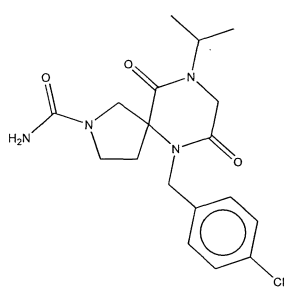
Số	Cấu trúc	Tên
355		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(5-metylpyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
356		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(5-metylpyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
357		6-(4-clobenzyl)-2-(5-flopyridin-2-yl)-9-isopropyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

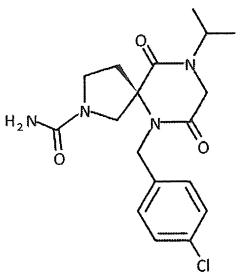
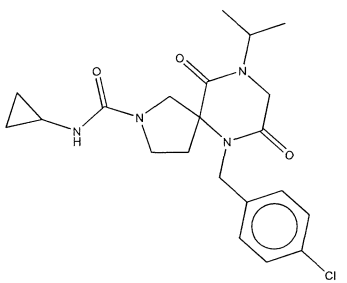
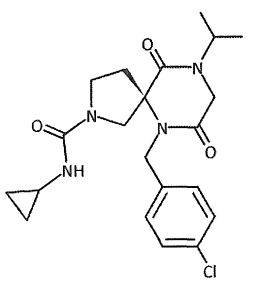
Số	Cấu trúc	Tên
358		(R)-6-(4-clobenzyl)-2-(5-flopyridin-2-yl)-9-isopropyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
359		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyridazin-3-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
360		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyridazin-3-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

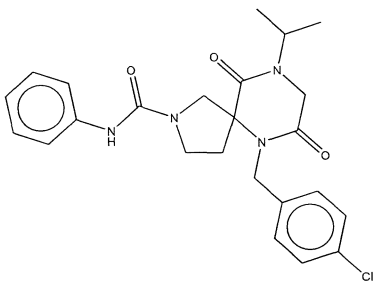
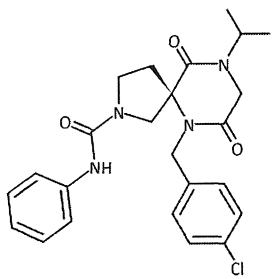
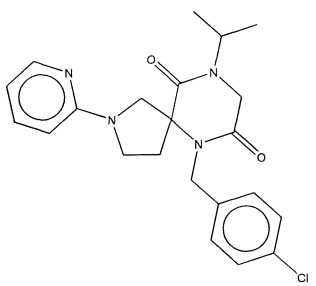
Số	Cấu trúc	Tên
361		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
362		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

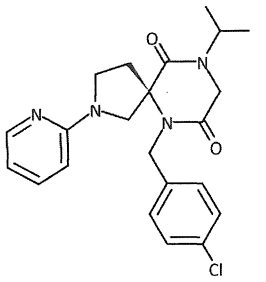
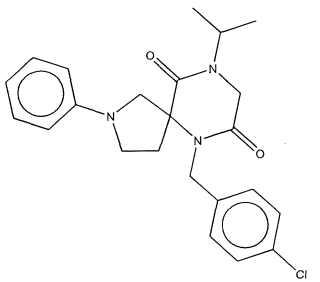
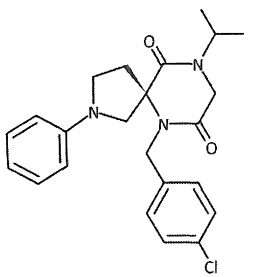
Số	Cấu trúc	Tên
363		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
364		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

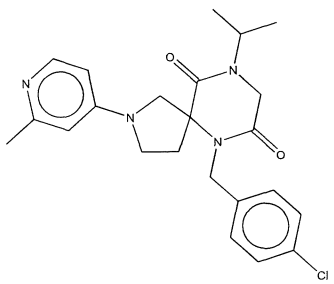
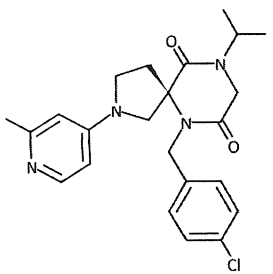
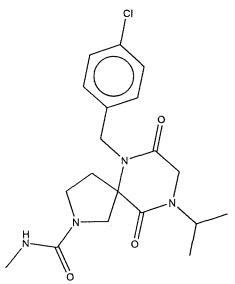
51521

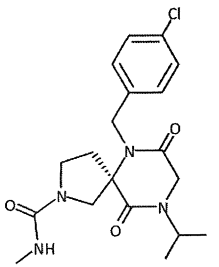
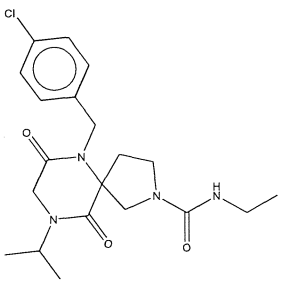
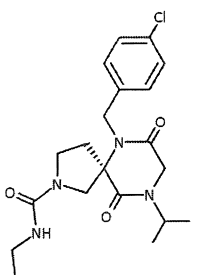
Số	Cấu trúc	Tên
365		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
366		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
367		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

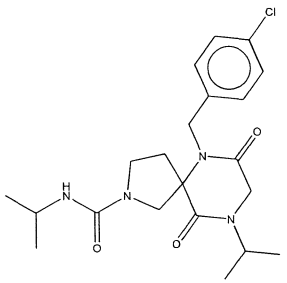
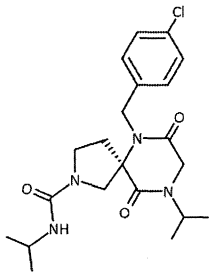
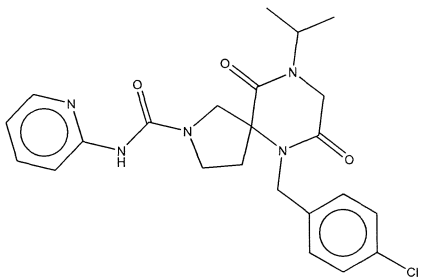
Số	Cấu trúc	Tên
368		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
369		6-(4-clobenzyl)-N-xyclopropyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
370		(R)-6-(4-clobenzyl)-N-xyclopropyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

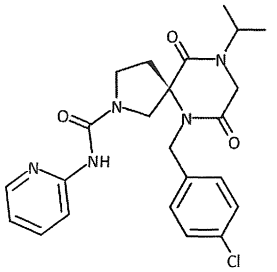
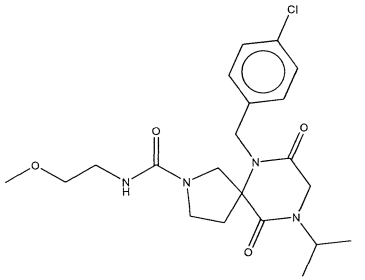
Số	Cấu trúc	Tên
371		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-N-phenyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
372		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-N-phenyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
373		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

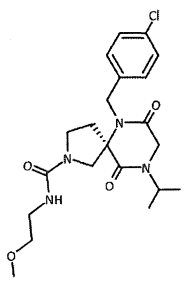
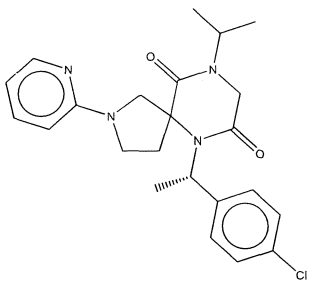
Số	Cấu trúc	Tên
374		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
375		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-phenyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
376		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-phenyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

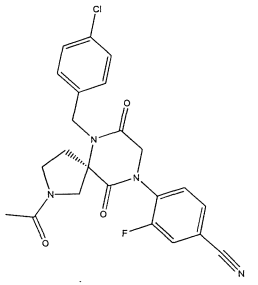
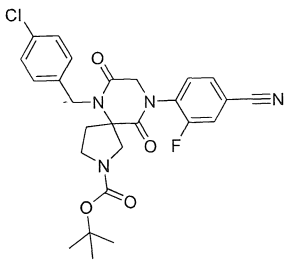
Số	Cấu trúc	Tên
377		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
378		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(2-metylpyridin-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
379		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-N-metyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
380		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-N-metyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
381		6-(4-clobenzyl)-N-etyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
382		(R)-6-(4-clobenzyl)-N-etyl-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

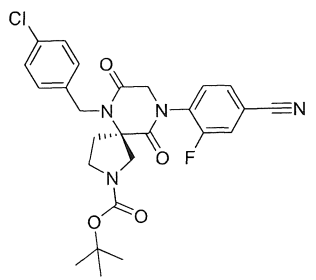
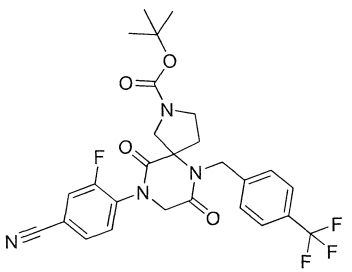
Số	Cấu trúc	Tên
383		6-(4-clobenzyl)-N,9-diisopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
384		(R)-6-(4-clobenzyl)-N,9-diisopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
385		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-N-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

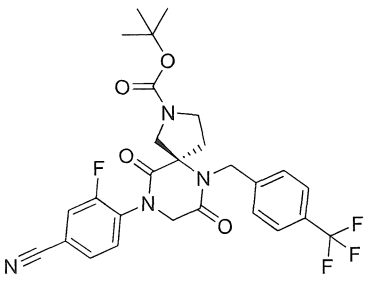
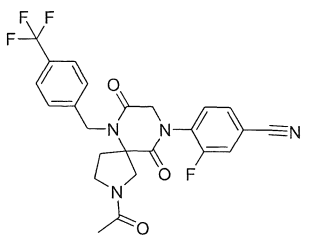
Số	Cấu trúc	Tên
386		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-N-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
387		6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-N-(2-metoxyetyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit

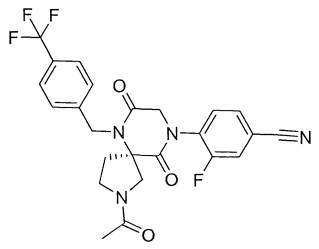
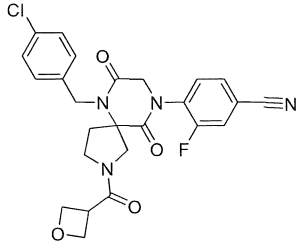
Số	Cấu trúc	Tên
388		(R)-6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-N-(2-metoxyetyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit
389		6-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-9-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

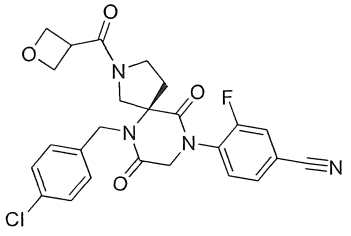
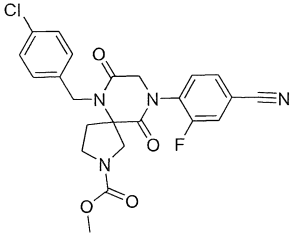
Số	Cấu trúc	Tên
390		(R)-4-(2-axetyl-6-(4-clobenzyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
391		tert-butyl 6-(4-clobenzyl)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat

51521

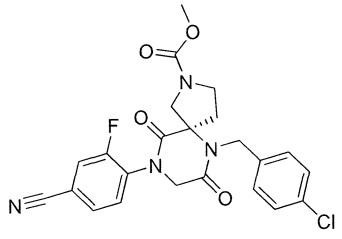
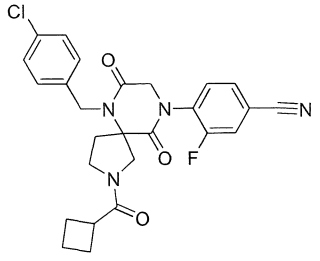
Số	Cấu trúc	Tên
392		tert-butyl (R)-6-(4-clobenzyl)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat
393		tert-butyl 9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat

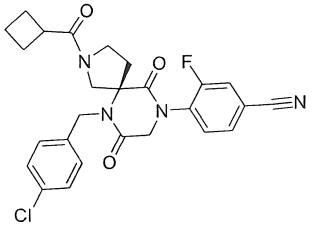
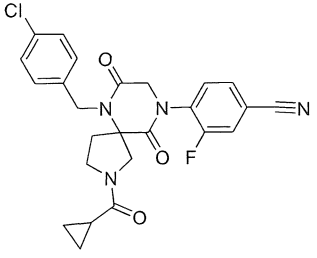
Số	Cấu trúc	Tên
394		tert-butyl (R)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat
395		4-(2-axetyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

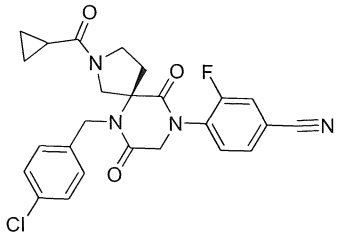
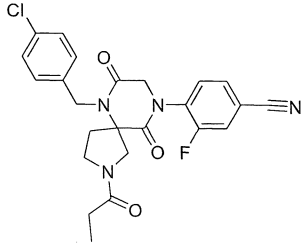
Số	Cấu trúc	Tên
396		(R)-4-(2-axetyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-9-yl)-3-flobenzonitril
397		4-(6-(4-clobenzyl)-2-(oxetan-3-carbonyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-9-yl)-3-flobenzonitril

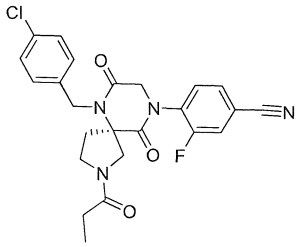
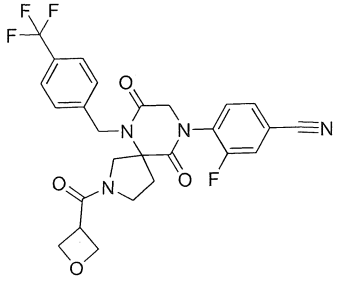
Số	Cấu trúc	Tên
398		(R)-4-(6-(4-clobenzyl)-2-(oxetan-3-carbonyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-9-yl)-3-flobenzonitril
399		metyl 6-(4-clobenzyl)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxylat

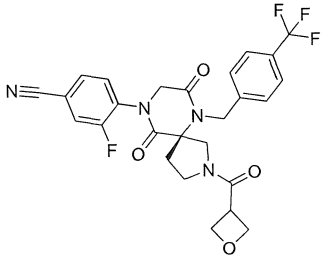
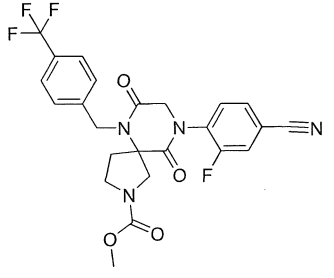
51521

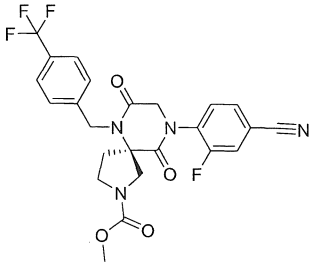
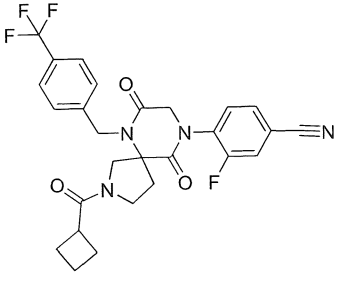
Số	Cấu trúc	Tên
400		metyl (R)-6-(4-clobenzyl)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-2-carboxylat
401		4-(6-(4-clobenzyl)-2-(xyclobutancarbonyl) -7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-9-yl)-3-flobenzonitril

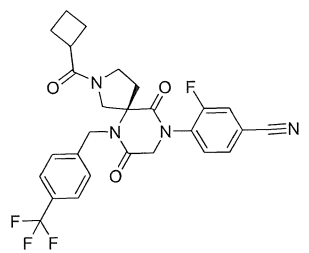
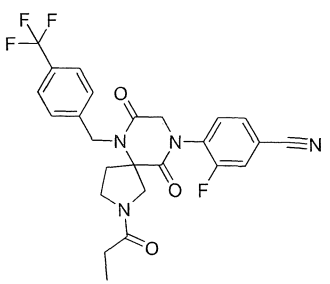
Số	Cấu trúc	Tên
402		(R)-4-(6-(4-clobenzyl)-2-(xyclobutancarbonyl) -7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-9-yl)-3-flobenzonitril
403		4-(6-(4-clobenzyl)-2-(xyclopropanecarbo nyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]deca n-9-yl)-3-flobenzonitril

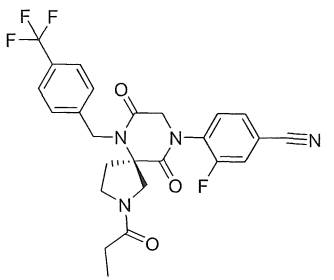
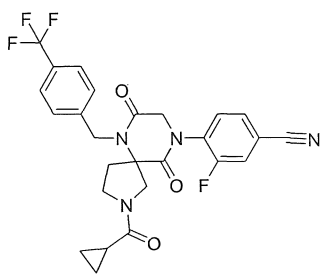
Số	Cấu trúc	Tên
404		(R)-4-(6-(4-clobenzyl)-2-(xyclopropanecarbonyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
405		4-(6-(4-clobenzyl)-7,10-dioxo-2-propionyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

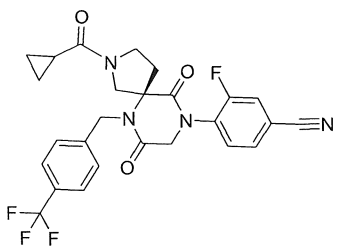
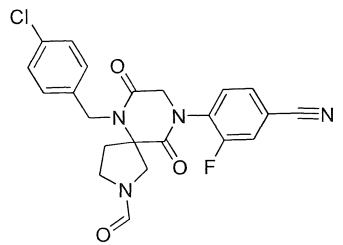
Số	Cấu trúc	Tên
406		(R)-4-(6-(4-clobenzyl)-7,10-dioxo-2-propionyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
407		3-flo-4-(2-(oxetan-3-carbonyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)benzonitril

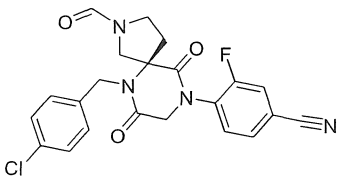
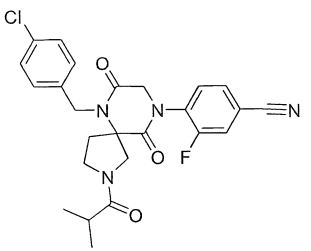
Số	Cấu trúc	Tên
408		(R)-3-flo-4-(2-(oxetan-3-carbonyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)benzonitril
409		metyl 9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat

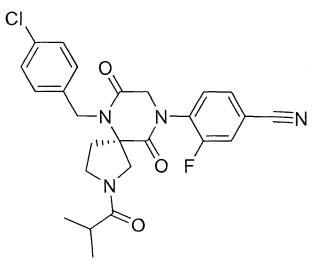
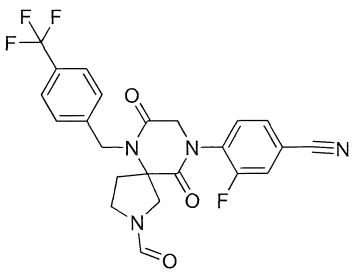
Số	Cấu trúc	Tên
410		metyl (R)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat
411		4-(2-(xyclobutancarbonyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

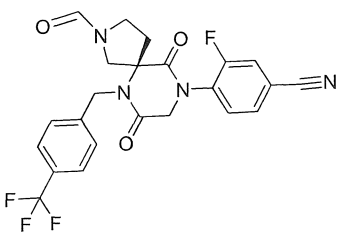
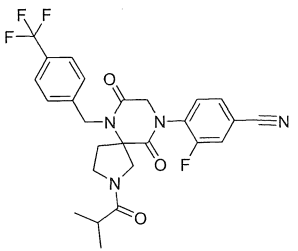
Số	Cấu trúc	Tên
412		(R)-4-(2-(xyclobutancarbonyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
413		4-(7,10-dioxo-2-propionyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
414		(R)-4-(7,10-dioxo-2-propionyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
415		4-(2-(xyclopropanecarbonyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

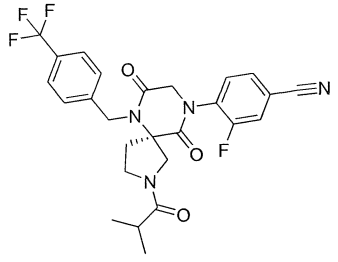
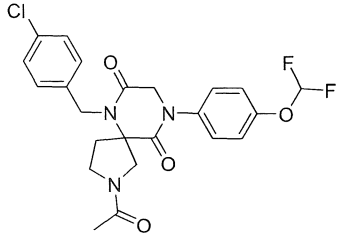
Số	Cấu trúc	Tên
416		(R)-4-(2-(xyclopropanecarbonyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
417		4-(6-(4-clobenzyl)-2-formyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

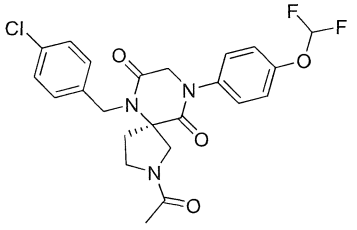
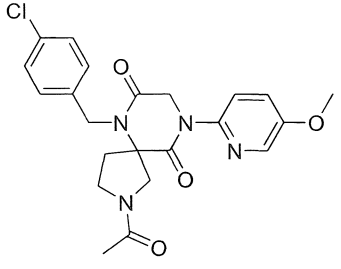
Số	Cấu trúc	Tên
418		(R)-4-(6-(4-clobenzyl)-2-formyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
419		4-(6-(4-clobenzyl)-2-isobutyryl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
420		(R)-4-(6-(4-clobenzyl)-2-isobutyryl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril
421		3-flo-4-(2-formyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)benzonitril

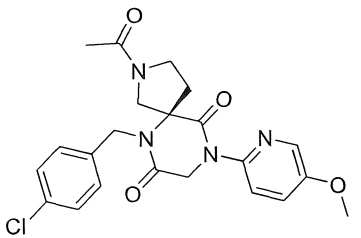
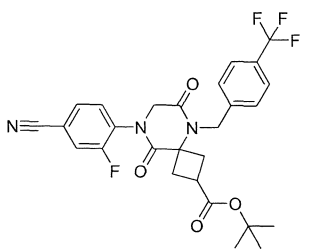
Số	Cấu trúc	Tên
422		(R)-3-flo-4-(2-formyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)benzonitril
423		3-flo-4-(2-isobutyryl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)benzonitril

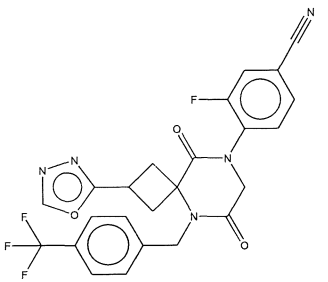
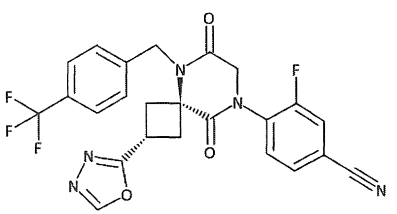
51521

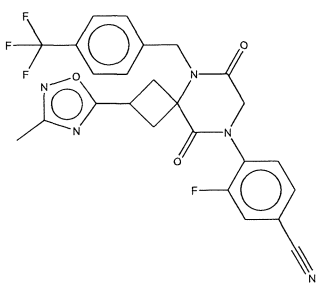
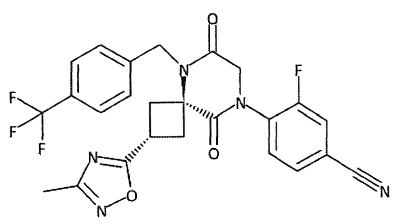
Số	Cấu trúc	Tên
424		(R)-3-flo-4-(2-isobutyryl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)benzonitril
425		2-axetyl-6-(4-clobenzyl)-9-(4-(diflometoxy)phenyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

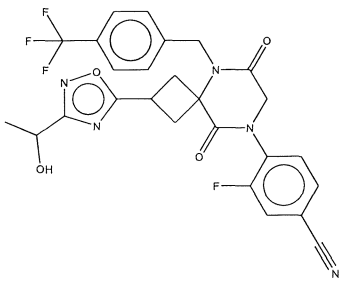
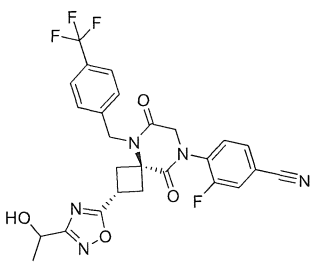
Số	Cấu trúc	Tên
426		(R)-2-axetyl-6-(4-clobenzyl)-9-(4-(diflometoxy)phenyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
427		2-axetyl-6-(4-clobenzyl)-9-(5-metoxypyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

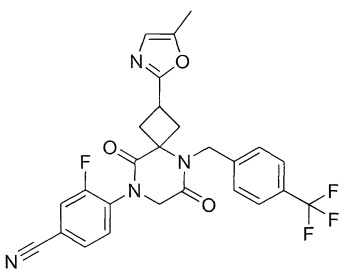
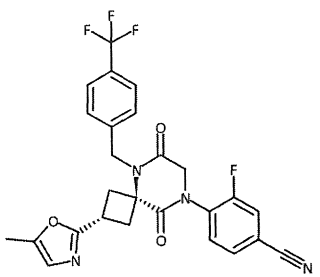
51521

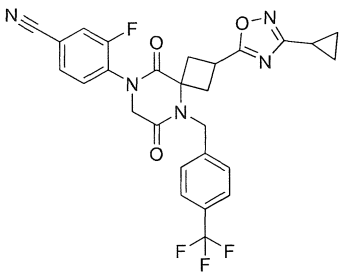
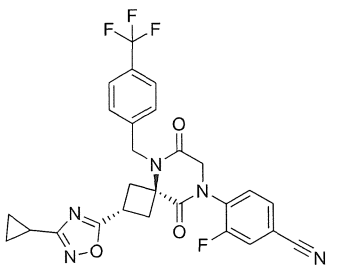
Số	Cấu trúc	Tên
428		(R)-2-axetyl-6-(4-clobenzyl)-9-(5-metoxypyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
429		tert-butyl 8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat

Số	Cấu trúc	Tên
430		4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
431		4-((2r,4r)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

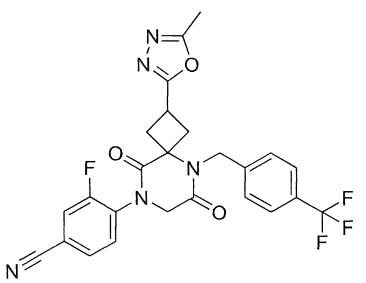
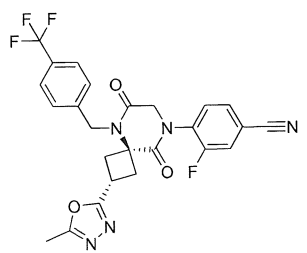
Số	Cấu trúc	Tên
432		3-flo-4-(2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
433		3-flo-4-((2r,4r)-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

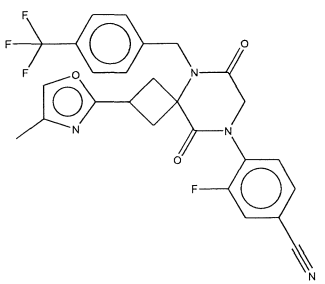
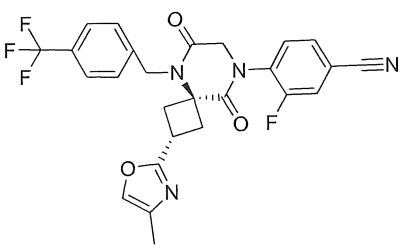
Số	Cấu trúc	Tên
434		3-flo-4-(2-(3-(1-hydroxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
435		3-flo-4-((2r,4r)-2-(3-(1-hydroxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

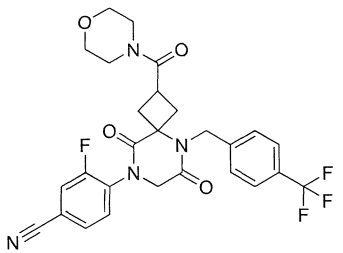
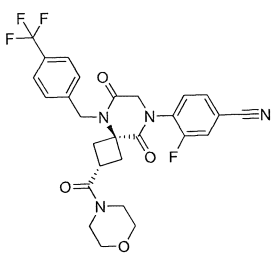
Số	Cấu trúc	Tên
436		3-flo-4-(2-(5-metyloxazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
437		3-flo-4-((2r,4r)-2-(5-metyloxazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

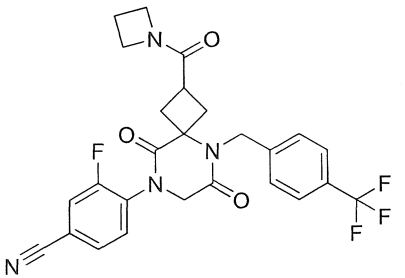
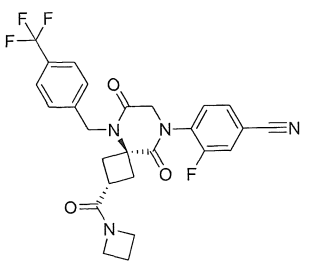
Số	Cấu trúc	Tên
438		4-(2-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
439		4-((2r,4r)-2-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

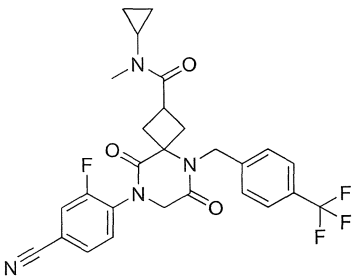
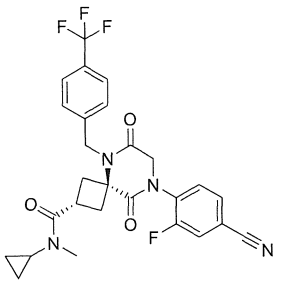
51521

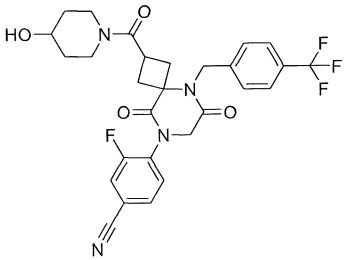
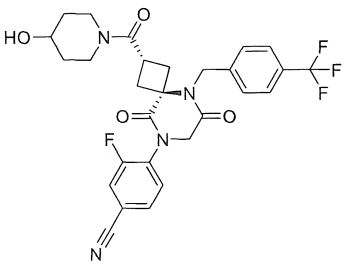
Số	Cấu trúc	Tên
440		3-flo-4-(2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
441		3-flo-4-((2r,4r)-2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

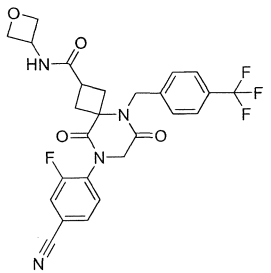
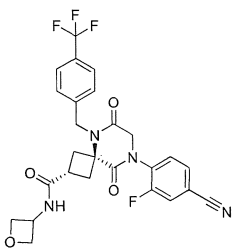
Số	Cấu trúc	Tên
442		3-flo-4-(2-(4-metyloxazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
443		3-flo-4-((2r,4r)-2-(4-metyloxazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

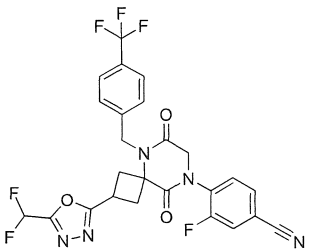
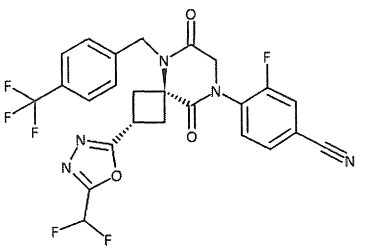
Số	Cấu trúc	Tên
444		3-flo-4-(2-(morpholin-4-carbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
445		3-flo-4-((2r,4r)-2-(morpholin-4-carbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
446		4-(2-(azetidin-1-carbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
447		4-((2r,4r)-2-(azetidin-1-carbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

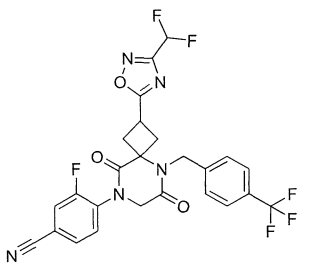
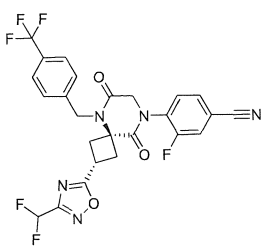
Số	Cấu trúc	Tên
448		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-xyclopropyl-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
449		(2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-xyclopropyl-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

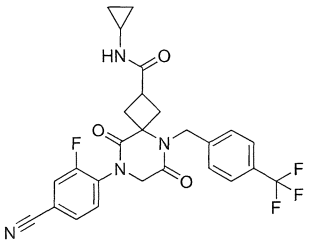
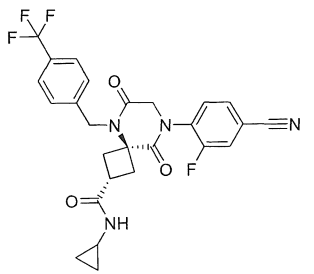
Số	Cấu trúc	Tên
450		3-flo-4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-carbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
451		3-flo-4-((2r,4r)-2-(4-hydroxypiperidin-1-carbonyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

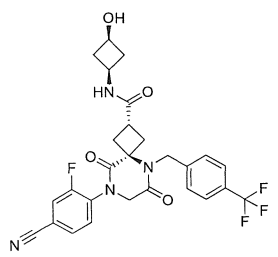
Số	Cấu trúc	Tên
452		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(oxetan-3-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
453		(2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(oxetan-3-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

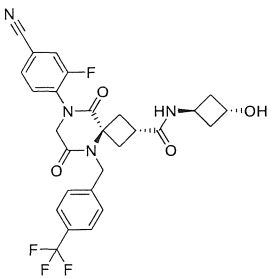
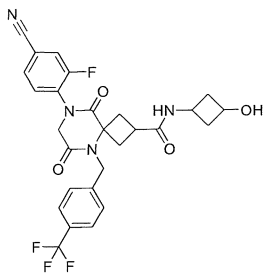
Số	Cấu trúc	Tên
454		4-(2-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
455		4-((2r,4r)-2-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

51521

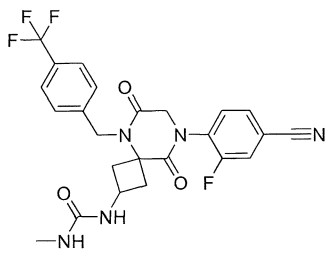
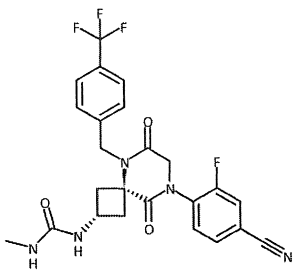
Số	Cấu trúc	Tên
456		4-(2-(3-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
457		4-((2r,4r)-2-(3-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

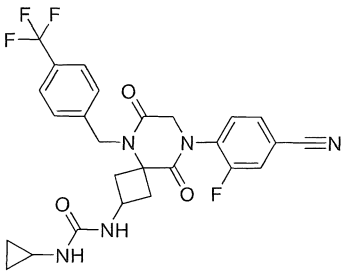
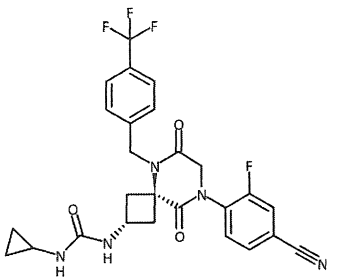
Số	Cấu trúc	Tên
458		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-xyclopropyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
459		(2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-xyclopropyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

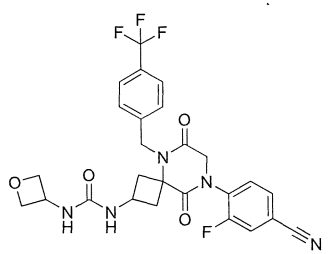
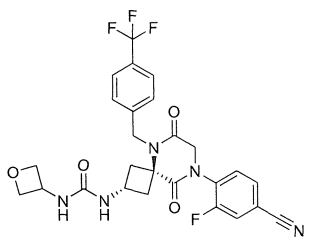
Số	Cấu trúc	Tên
460		(2r,4R)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-((1s,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

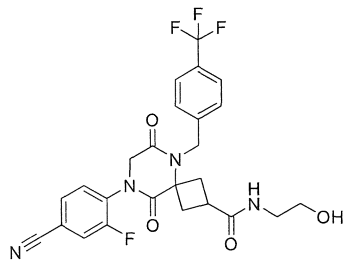
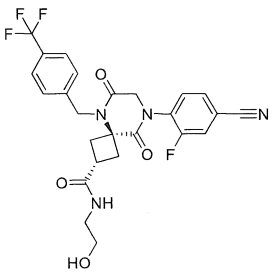
Số	Cấu trúc	Tên
461		(2r,4R)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-((1r,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
462		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(3-hydroxyxyclobutyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

51521

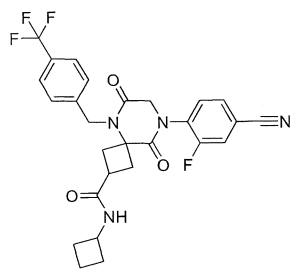
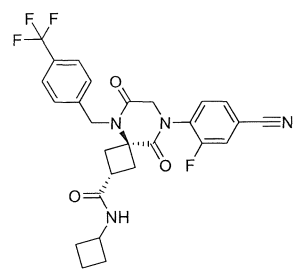
Số	Cấu trúc	Tên
463		1-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-metylure
464		1-((2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-metylure

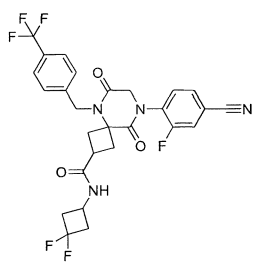
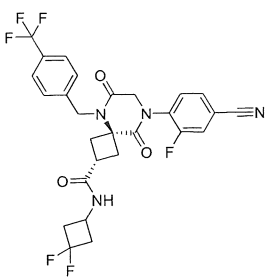
Số	Cấu trúc	Tên
465		1-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-xyclopropylure
466		1-((2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-xyclopropylure

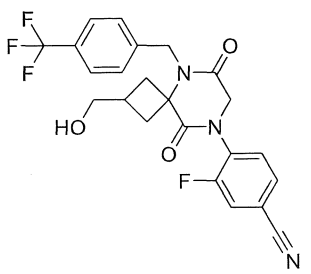
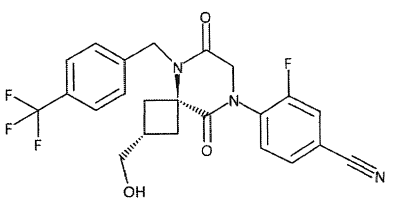
Số	Cấu trúc	Tên
467		1-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)ure
468		1-((2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)ure

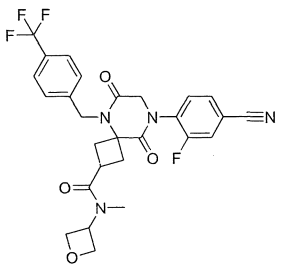
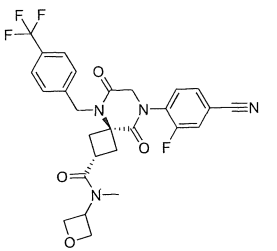
Số	Cấu trúc	Tên
469		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(2-hydroxyetyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
470		(2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(2-hydroxyetyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

51521

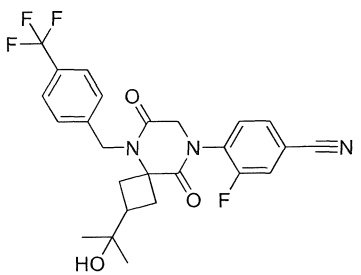
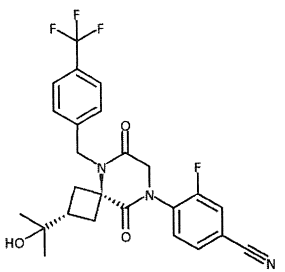
Số	Cấu trúc	Tên
471		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-xyclobutyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
472		(2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-xyclobutyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

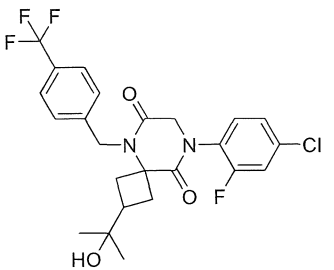
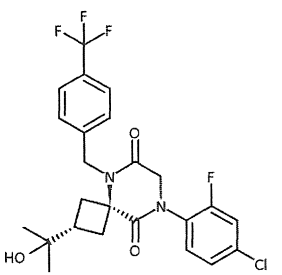
Số	Cấu trúc	Tên
473		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(3,3-difloxyclobutyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
474		(2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(3,3-difloxyclobutyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
475		3-flo-4-(2-(hydroxymetyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
476		3-flo-4-((2r,4r)-2-(hydroxymetyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

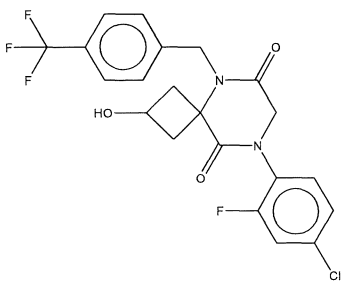
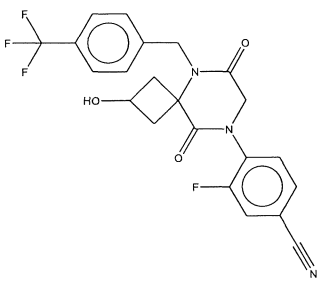
Số	Cấu trúc	Tên
477		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-metyl-N-(oxetan-3-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
478		(2r,4r)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-metyl-N-(oxetan-3-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

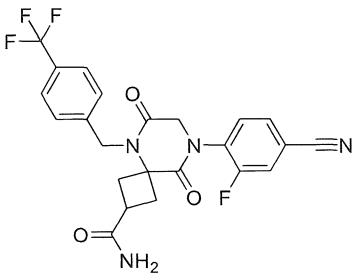
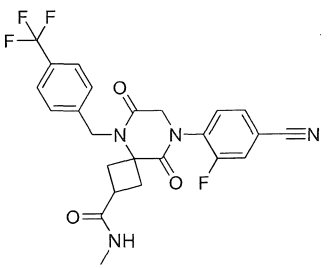
51521

Số	Cấu trúc	Tên
479		3-flo-4-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
480		3-flo-4-((2r,4r)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

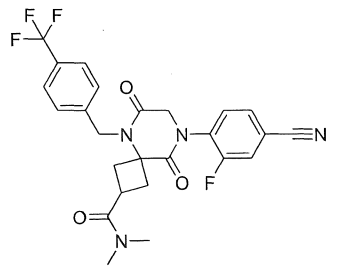
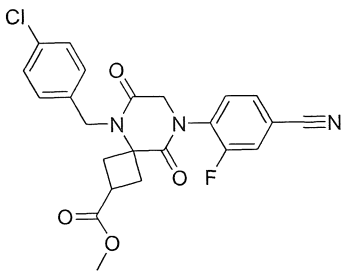
Số	Cấu trúc	Tên
481		8-(4-clo-2-flophenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
482		(2r,4r)-8-(4-clo-2-flophenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

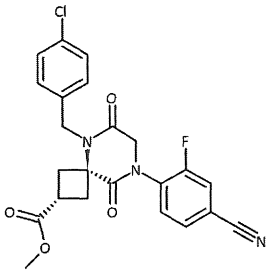
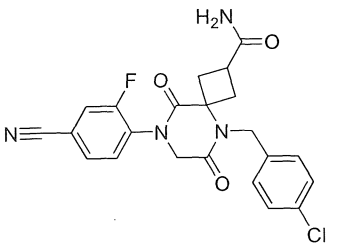
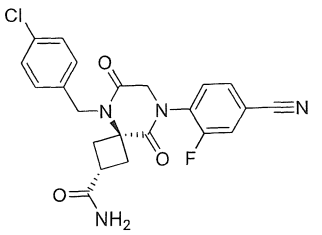
51521

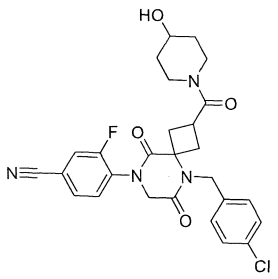
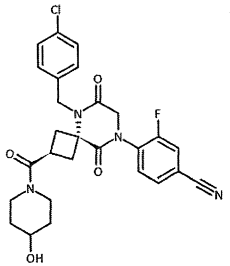
Số	Cấu trúc	Tên
483		8-(4-clo-2-flophenyl)-2-hydroxy-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
484		3-flo-4-(2-hydroxy-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

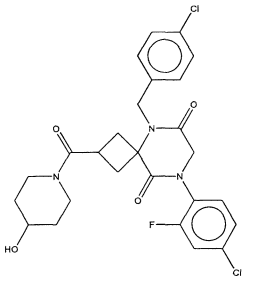
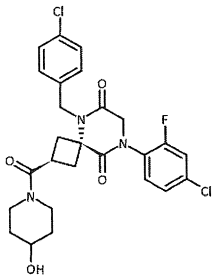
Số	Cấu trúc	Tên
485		8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
486		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

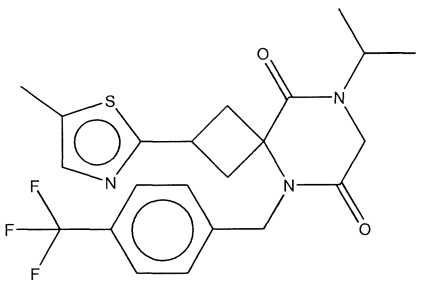
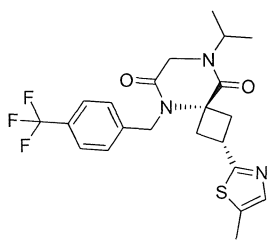
51521

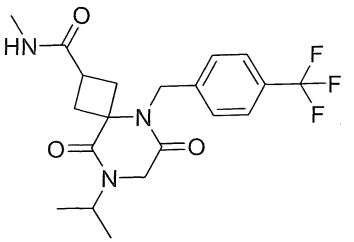
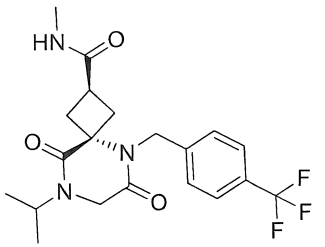
Số	Cấu trúc	Tên
487		8-(4-xyano-2-flophenyl)-N,N-dimetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
488		metyl 5-(4-clobenzyl)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat

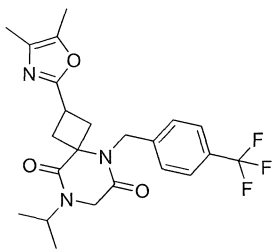
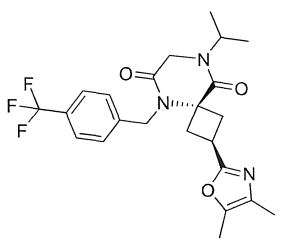
Số	Cấu trúc	Tên
489		metyl (2r,4r)-5-(4-clobenzyl)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
490		5-(4-clobenzyl)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
491		(2r,4r)-5-(4-clobenzyl)-8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

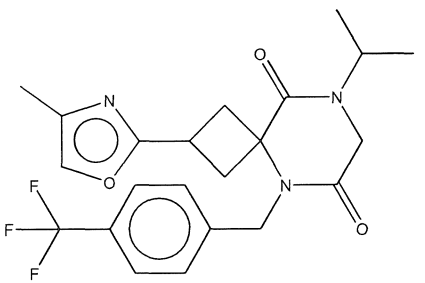
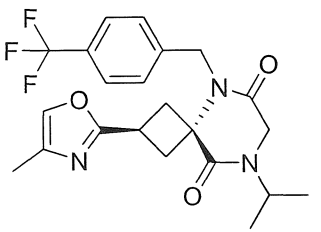
Số	Cấu trúc	Tên
492		4-(5-(4-clobenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-carbonyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
493		4-((2r,4r)-5-(4-clobenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-carbonyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
494		8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-clobenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-carbonyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
495		(2r,4r)-8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-clobenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-carbonyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

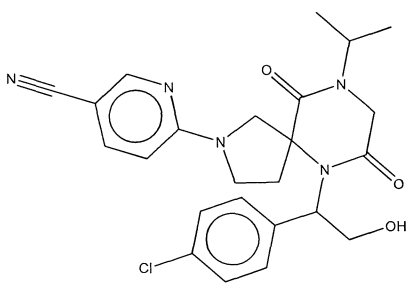
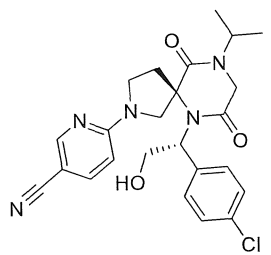
Số	Cấu trúc	Tên
496		8-isopropyl-2-(5-metylthiazol-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
497		(2s,4s)-8-isopropyl-2-(5-metylthiazol-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

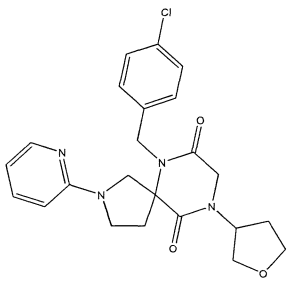
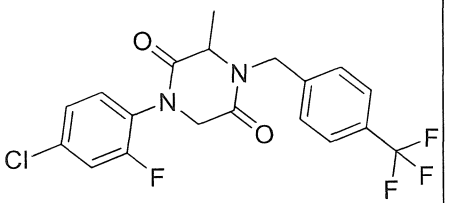
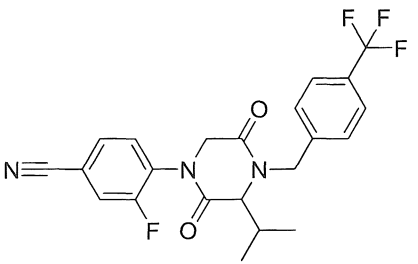
Số	Cấu trúc	Tên
498		8-isopropyl-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
499		(2r,4r)-8-isopropyl-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

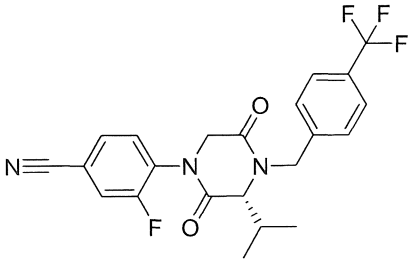
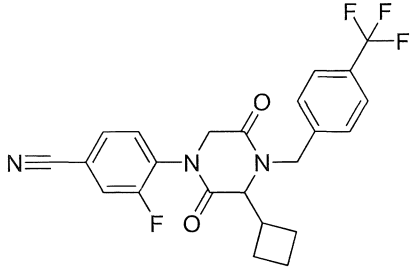
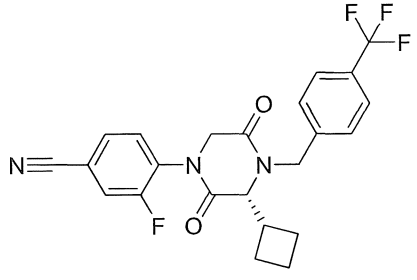
Số	Cấu trúc	Tên
500		2-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-8-isopropyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
501		(2r,4r)-2-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-8-isopropyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

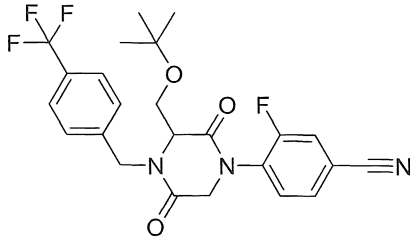
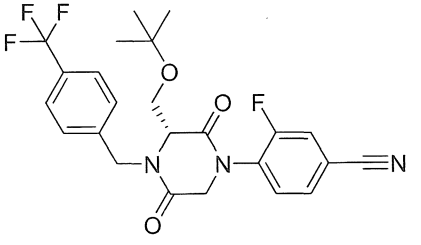
Số	Cấu trúc	Tên
502		8-isopropyl-2-(4-metyloxazol-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
503		(2r,4r)-8-isopropyl-2-(4-metyloxazol-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

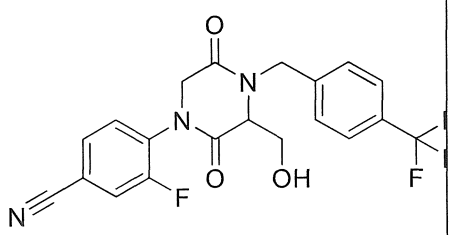
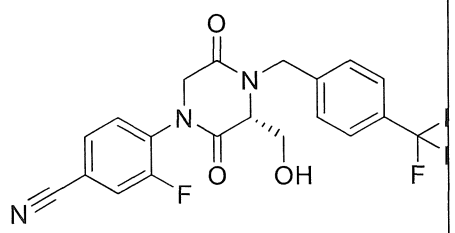
51521

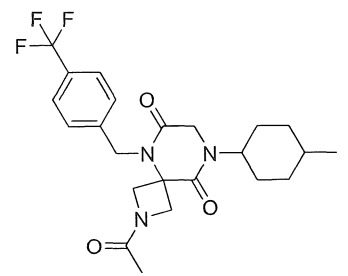
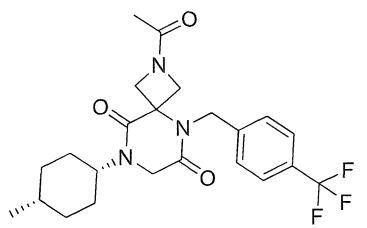
Số	Cấu trúc	Tên
504		6-(6-(1-(4-clophenyl)-2-hydroxyetyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)nicotinonitril
505		6-((R)-6-((R)-1-(4-clophenyl)-2-hydroxyetyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)nicotinonitril

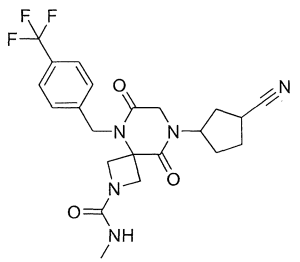
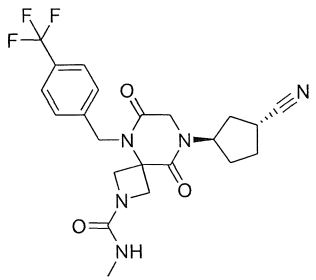
Số	Cấu trúc	Tên
506		6-(4-clobenzyl)-2-(pyridin-2-yl)-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion
507		1-(4-clo-2-flophenyl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
508		3-flo-4-(3-isopropyl-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)benzonitril

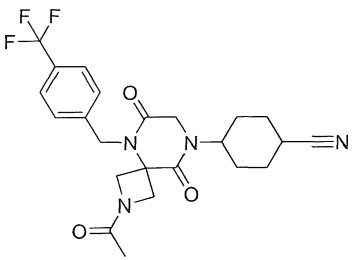
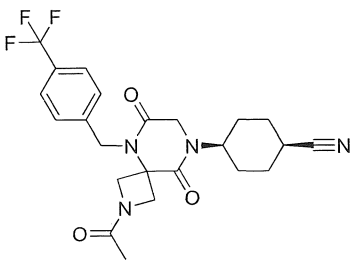
Số	Cấu trúc	Tên
509		(R)-3-flo-4-(3-isopropyl-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)benzonitril
510		4-(3-xyclobutyl-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzonitril
511		(R)-4-(3-xyclobutyl-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
512		4-(3-(tert-butoxymetyl)-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzonitril
513		(R)-4-(3-(tert-butoxymetyl)-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzonitril

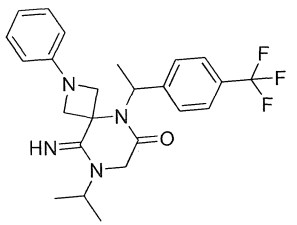
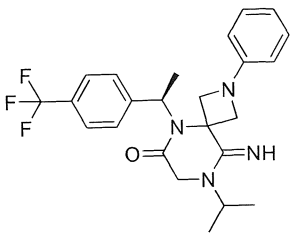
Số	Cấu trúc	Tên
514		3-flo-4-(3-(hydroxymetyl)-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)benzonitril
515		(R)-3-flo-4-(3-(hydroxymetyl)-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)benzonitril

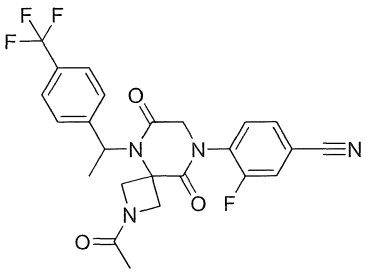
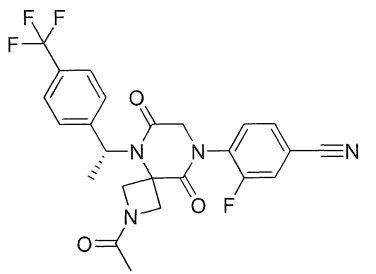
Số	Cấu trúc	Tên
516		2-axetyl-8-(4-metylxyclohexyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
517		2-axetyl-8-((1s,4s)-4-metylxyclohexyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

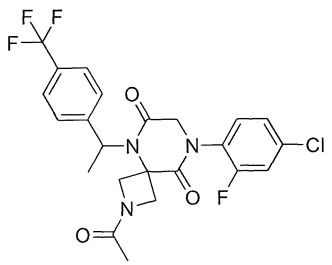
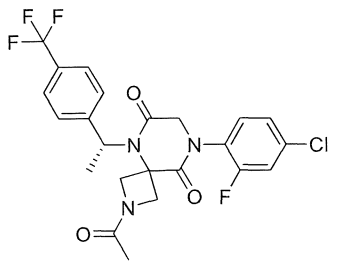
Số	Cấu trúc	Tên
518		8-(3-xyanoxyclopentyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
519		8-((1R,3R)-3-xyanoxyclopentyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

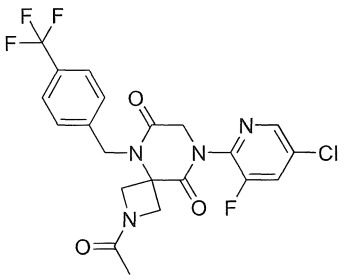
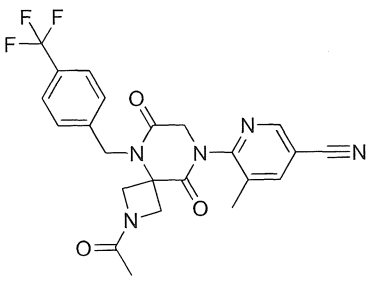
Số	Cấu trúc	Tên
520		4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)xyclohexan-1-carbonitril
521		(1s,4s)-4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)xyclohexan-1-carbonitril

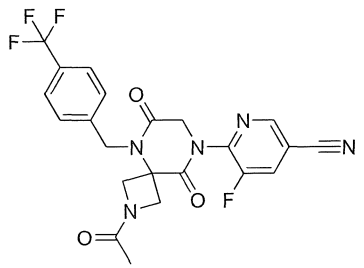
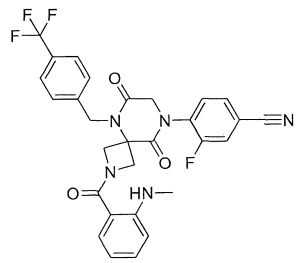
51521

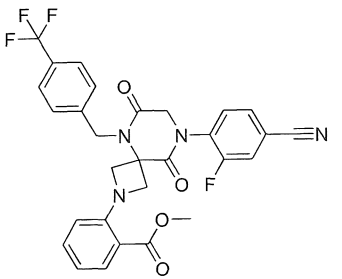
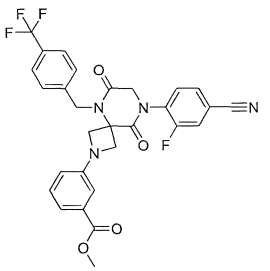
Số	Cấu trúc	Tên
522		9-imino-8-isopropyl-2-phenyl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6-on
523		(R)-9-imino-8-isopropyl-2-phenyl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6-on

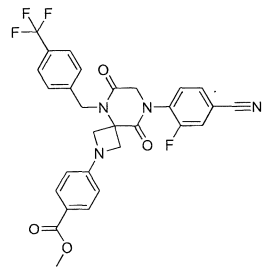
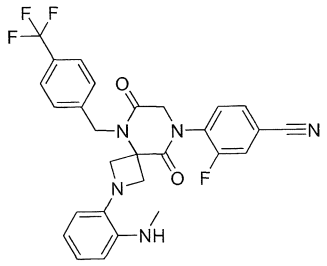
Số	Cấu trúc	Tên
524		4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril
525		(R)-4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril

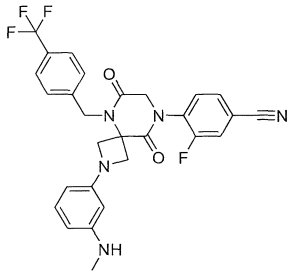
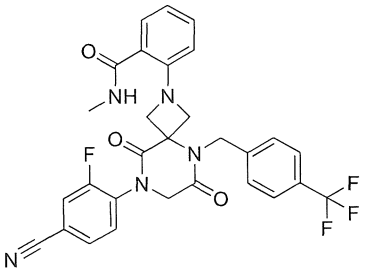
Số	Cấu trúc	Tên
526		2-axetyl-8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
527		(R)-2-axetyl-8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

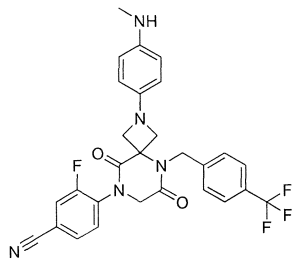
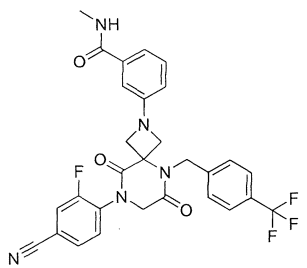
Số	Cấu trúc	Tên
528		2-axetyl-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
529		6-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-5-metylnicotinonitril

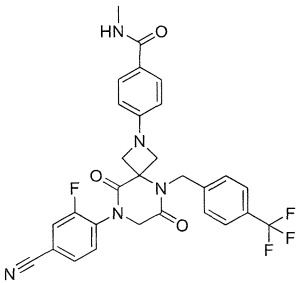
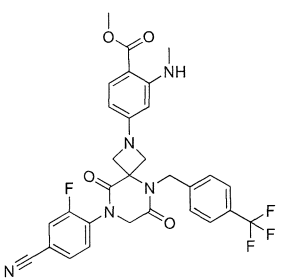
Số	Cấu trúc	Tên
530		6-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-5-flonicotinonitril
531		3-flo-4-(2-(2-(metylamino)benzoyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

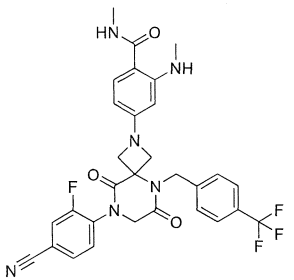
Số	Cấu trúc	Tên
532		metyl 2-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)benzoat
533		metyl 3-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)benzoat

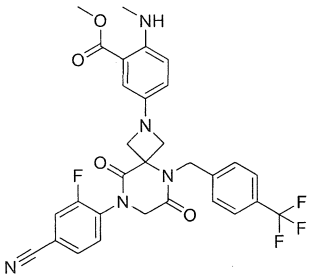
Số	Cấu trúc	Tên
534		metyl 4-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)benzoat
535		3-flo-4-(2-(2-(metylamino)phenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril

Số	Cấu trúc	Tên
536		3-flo-4-(2-(3-(metylamino)phenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
537		2-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-N-metylbenzamit

Số	Cấu trúc	Tên
538		3-flo-4-(2-(4-(metylamino)phenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril
539		3-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-N-metylbenzamit

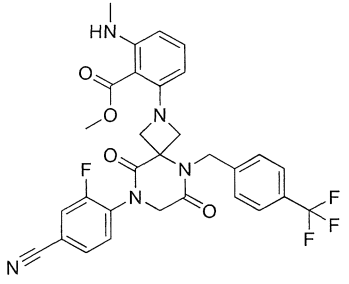
Số	Cấu trúc	Tên
540		4-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-N-metylbenzamit
541		metyl 4-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-(metylamino)benzoat

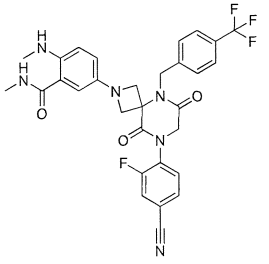
Số	Cấu trúc	Tên
542		4-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-N-metyl-2-(metylamino)benzamit

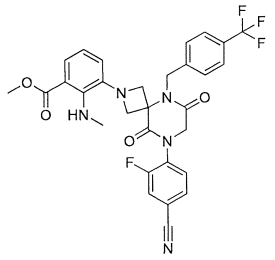
Số	Cấu trúc	Tên
543		metyl 5-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-(metylamino)benzoat

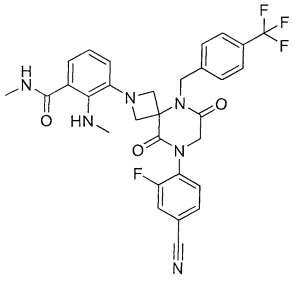
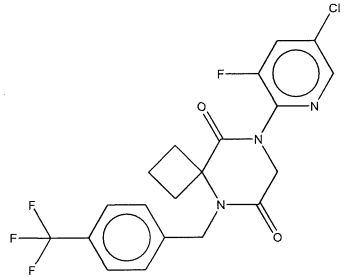
51521

205/644

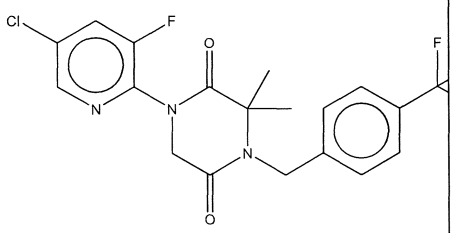
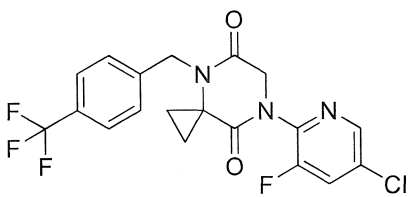
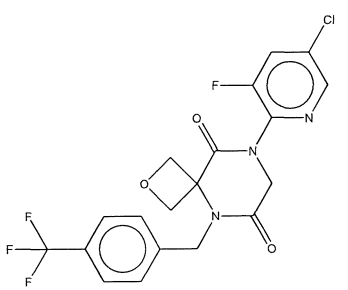
Số	Cấu trúc	Tên
544		metyl 2-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-6-(metylamino)benzoat

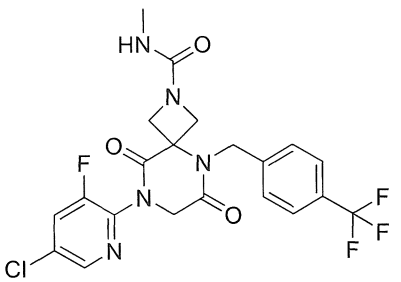
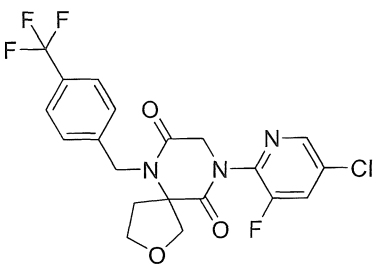
Số	Cấu trúc	Tên
545		5-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-N-metyl-2-(metylamino)benzamit

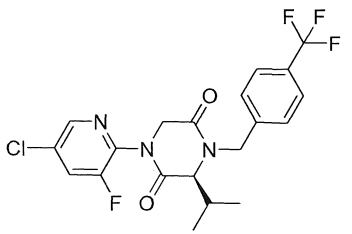
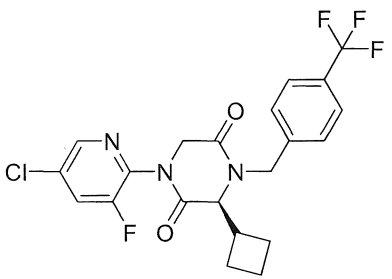
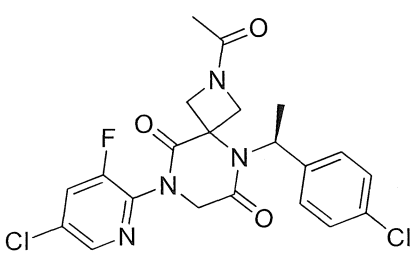
Số	Cấu trúc	Tên
546		metyl 3-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-(metylamino)benzoat

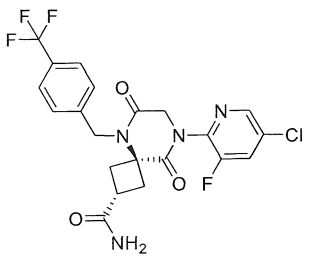
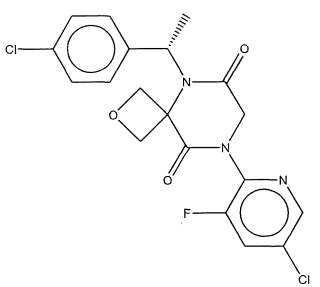
Số	Cấu trúc	Tên
547		3-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-N-metyl-2-(metylamino)benzamit
548		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

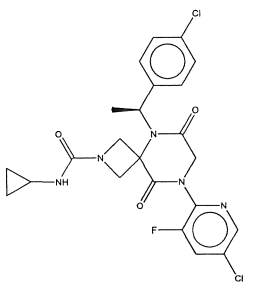
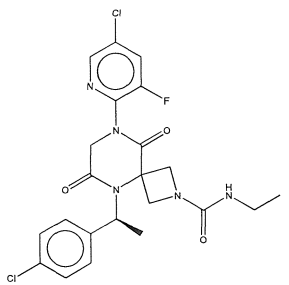
51521

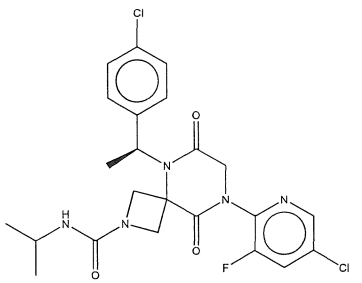
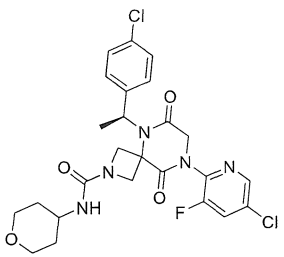
Số	Cấu trúc	Tên
549		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,3-dimetyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
550		7-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-5,8-dion
551		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

Số	Cấu trúc	Tên
552		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
553		9-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2-oxa-6,9-diazaspiro[4.5]decan-7,10-dion

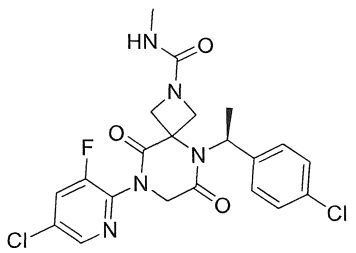
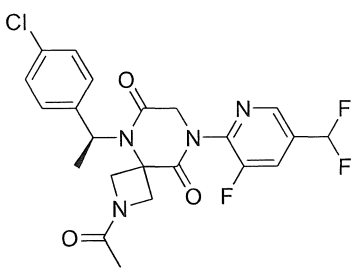
Số	Cấu trúc	Tên
554		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-isopropyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
555		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-xyclobutyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
556		(S)-2-axetyl-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

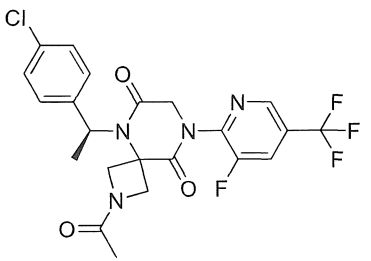
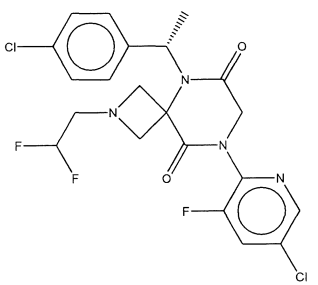
Số	Cấu trúc	Tên
557		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
558		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

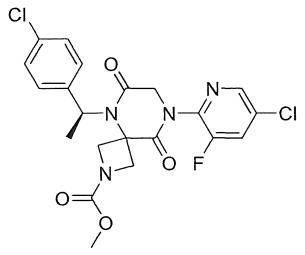
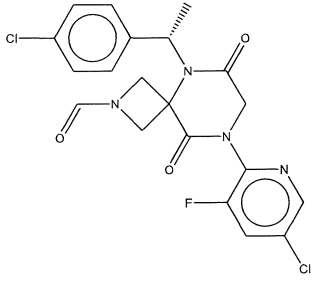
Số	Cấu trúc	Tên
559		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-N-xyclopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
560		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-N-etyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit

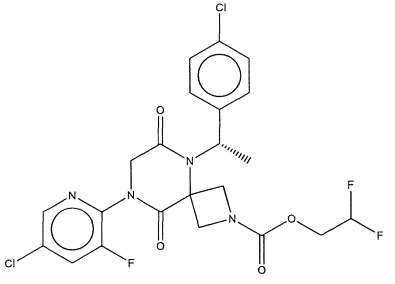
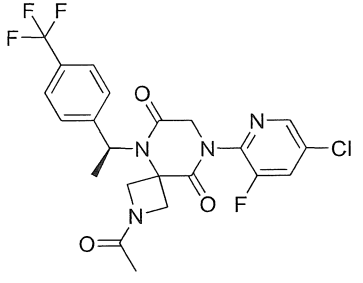
Số	Cấu trúc	Tên
561		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-N-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit
562		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-6,9-dioxo-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nona n-2-carboxamit

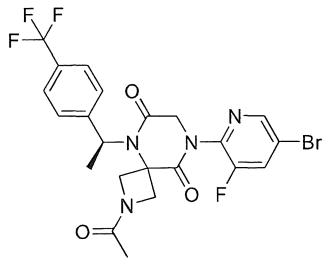
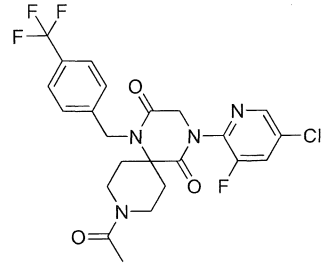
51521

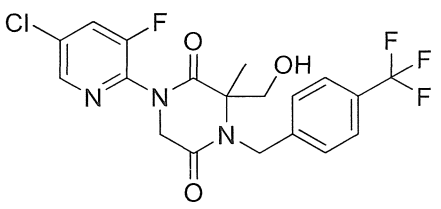
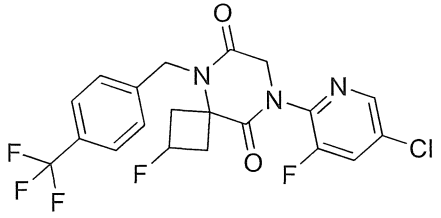
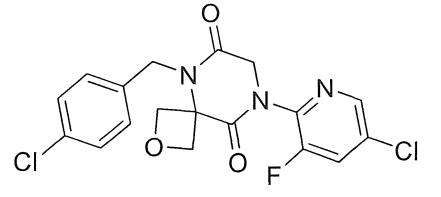
Số	Cấu trúc	Tên
563		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-N-metyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
564		(S)-2-axetyl-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-8-(5-(diflometyl)-3-flopyridin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

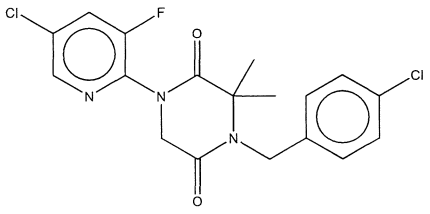
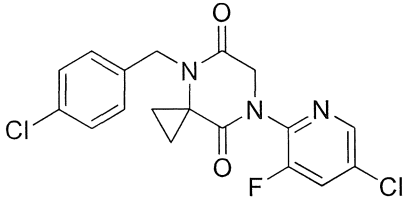
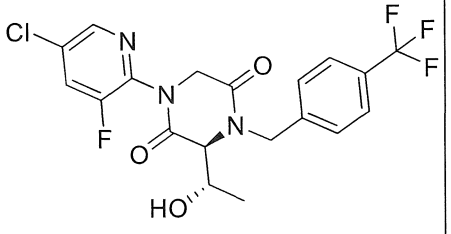
Số	Cấu trúc	Tên
565		(S)-2-axetyl-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-8-(3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
566		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-2-(2,2-difloetyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

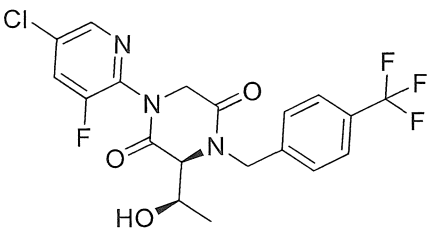
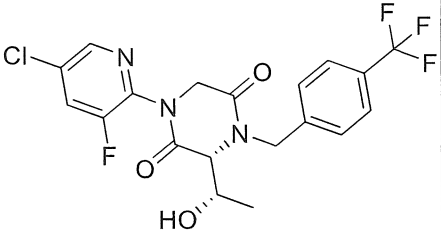
Số	Cấu trúc	Tên
567		metyl (S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
568		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carbaldehyt

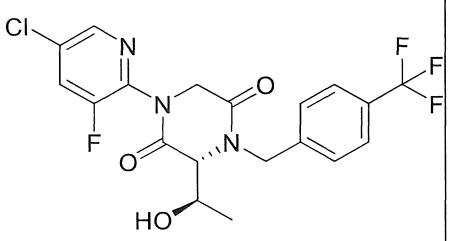
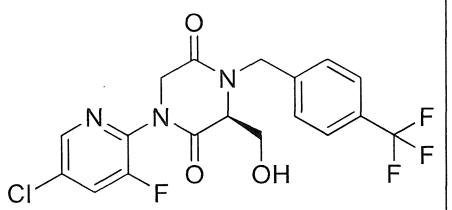
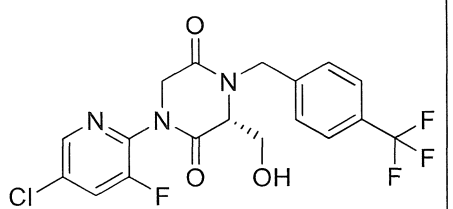
Số	Cấu trúc	Tên
569		2,2-difloetyl (S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)etyl)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
570		(S)-2-axetyl-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

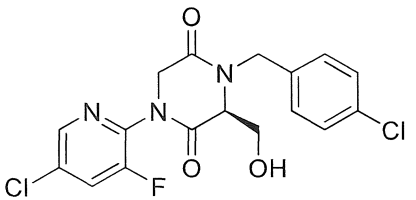
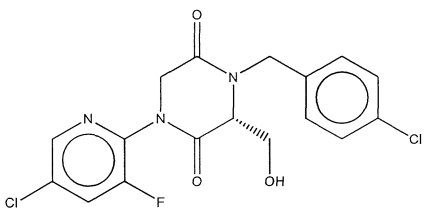
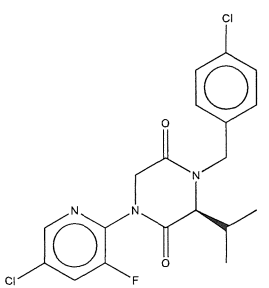
Số	Cấu trúc	Tên
571		(S)-2-axetyl-8-(5-bromo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
572		9-axetyl-4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-(triflometyl)benzyl)-1,4,9-triazaspiro[5,5]undecan-2,5-dion

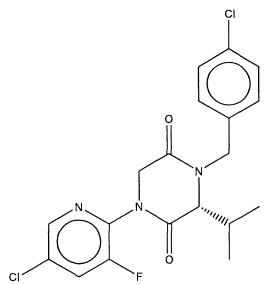
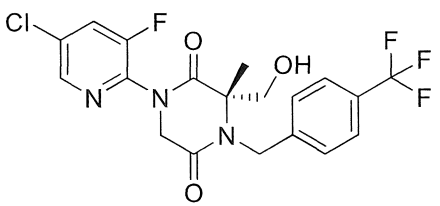
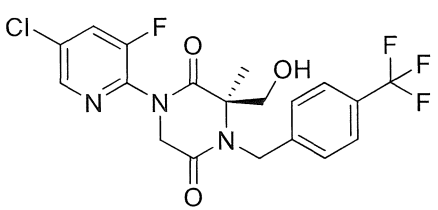
Số	Cấu trúc	Tên
573		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
574		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-flo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
575		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

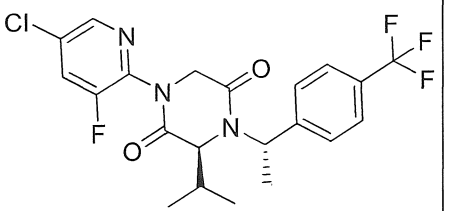
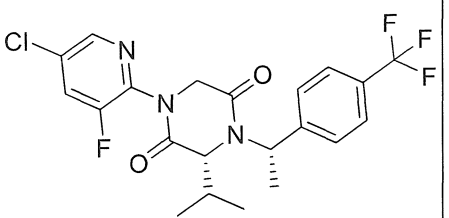
Số	Cấu trúc	Tên
576		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3,3-dimetylpiperazin-2,5-dion
577		7-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-5,8-dion
578		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((S)-1-hydroxyetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

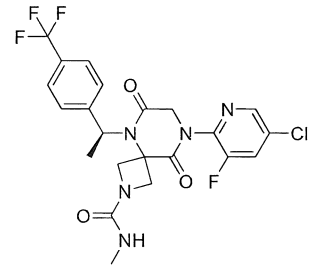
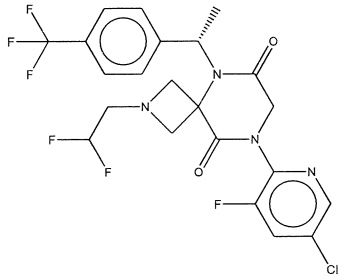
Số	Cấu trúc	Tên
579		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((R)-1-hydroxyetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
580		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((S)-1-hydroxyetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

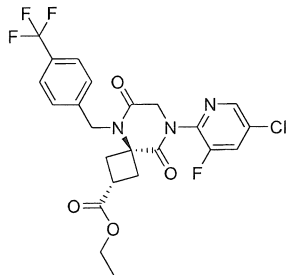
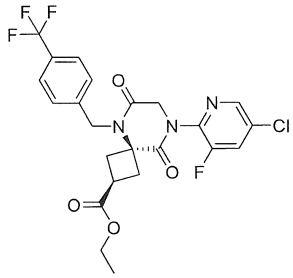
Số	Cấu trúc	Tên
581		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((R)-1-hydroxyetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
582		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
583		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

Số	Cấu trúc	Tên
584		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(hydroxymetyl)piperazin-2,5-dion
585		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(hydroxymetyl)piperazin-2,5-dion
586		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-isopropylpiperazin-2,5-dion

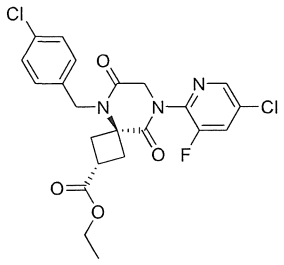
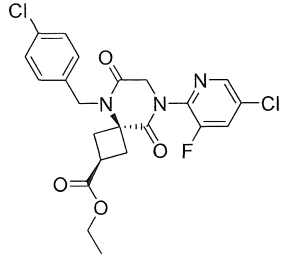
Số	Cấu trúc	Tên
587		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-isopropylpiperazin-2,5-dion
588		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
589		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

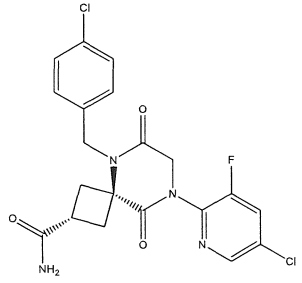
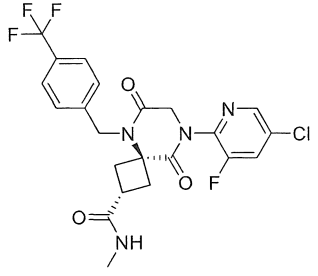
Số	Cấu trúc	Tên
590		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-isopropyl-4-((S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)piperazin-2,5-dion
591		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-isopropyl-4-((S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)piperazin-2,5-dion

Số	Cấu trúc	Tên
592		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
593		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-(2,2-difloetyl)-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

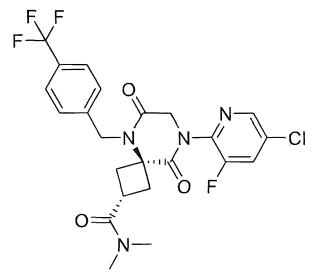
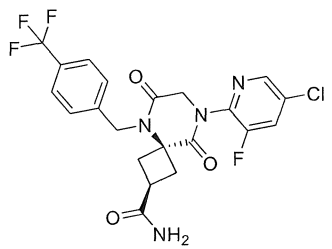
Số	Cấu trúc	Tên
594		etyl (2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
595		etyl (2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat

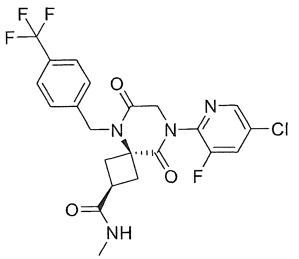
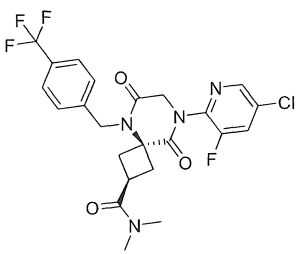
51521

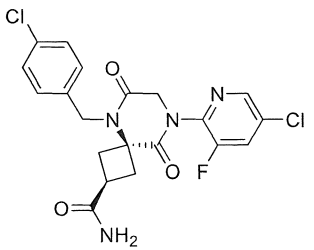
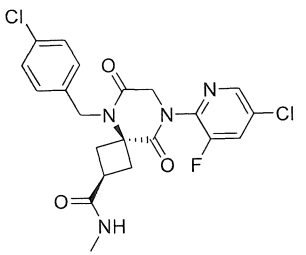
Số	Cấu trúc	Tên
596		etyl (2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
597		etyl (2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat

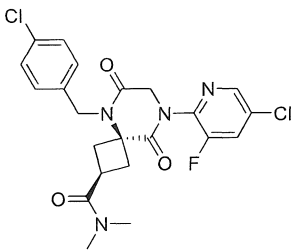
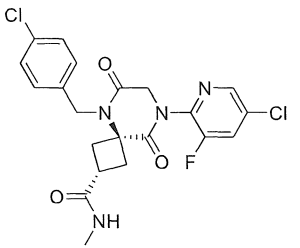
Số	Cấu trúc	Tên
598		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
599		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

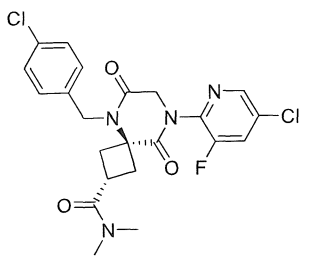
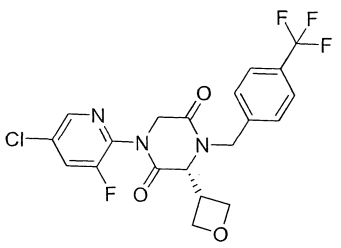
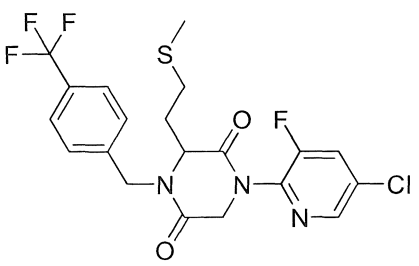
51521

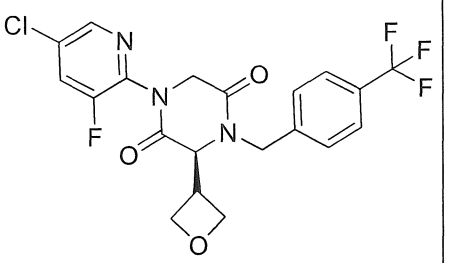
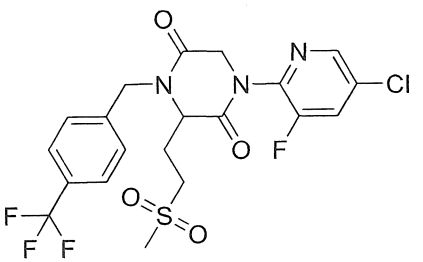
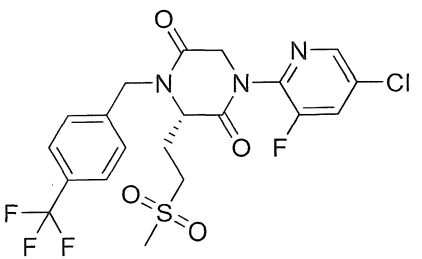
Số	Cấu trúc	Tên
600		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-N,N-dimetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
601		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

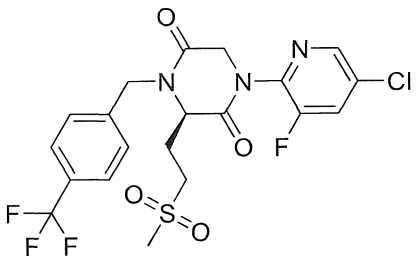
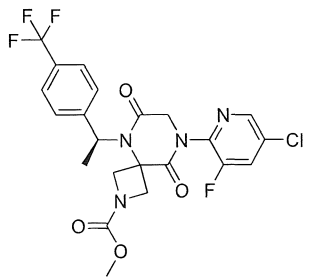
Số	Cấu trúc	Tên
602		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
603		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-N,N-dimetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

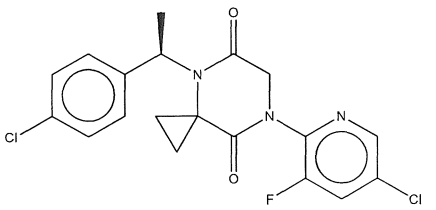
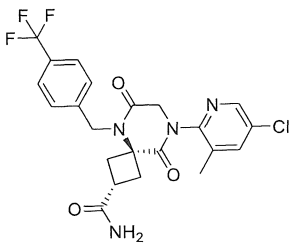
Số	Cấu trúc	Tên
604		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
605		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

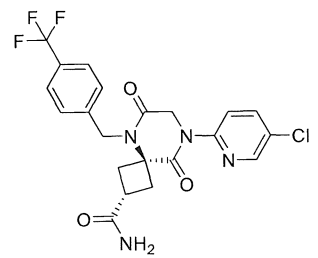
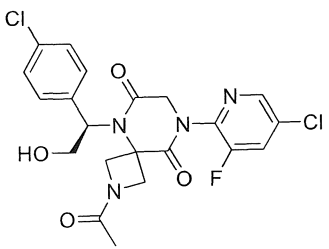
Số	Cấu trúc	Tên
606		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-N,N-dimetyl-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
607		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

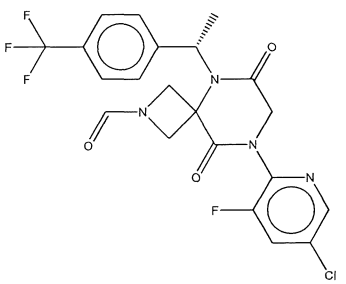
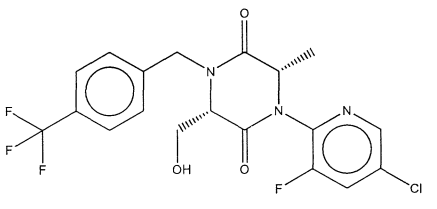
Số	Cấu trúc	Tên
608		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-N,N-dimetyl-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
609		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
610		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(2-(metylthio)etyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

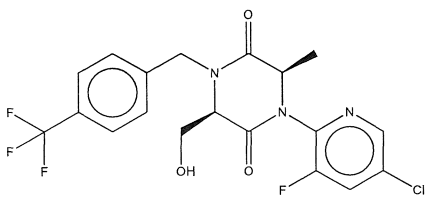
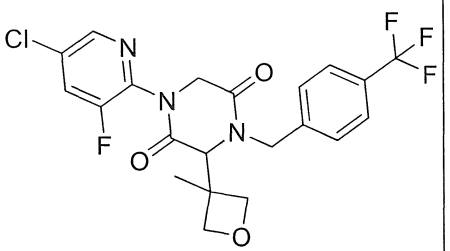
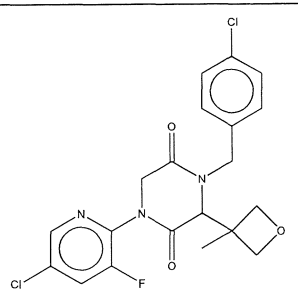
Số	Cấu trúc	Tên
611		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
612		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(2-(metylsulfonyl)etyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
613		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(2-(metylsulfonyl)etyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

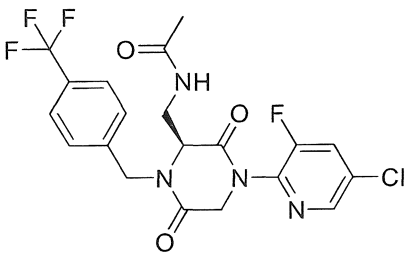
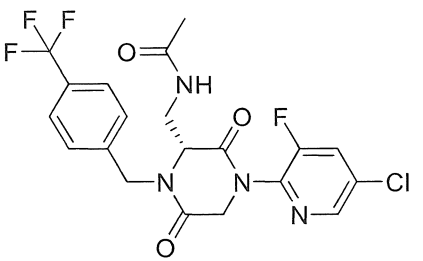
Số	Cấu trúc	Tên
614		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(2-(metylsulfonyl)etyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
615		metyl (S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat

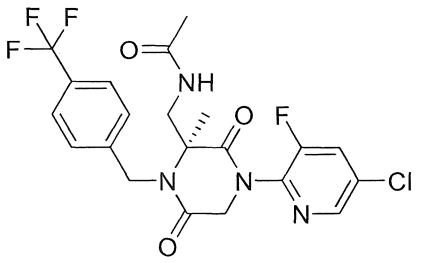
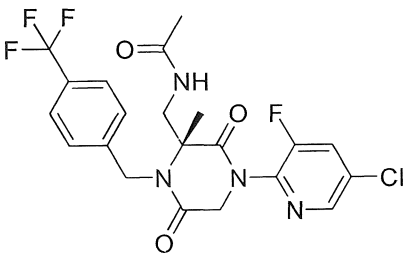
Số	Cấu trúc	Tên
616		(R)-7-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(1-(4-clophenyl)etyl)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-5,8-dion
617		(2r,4r)-8-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

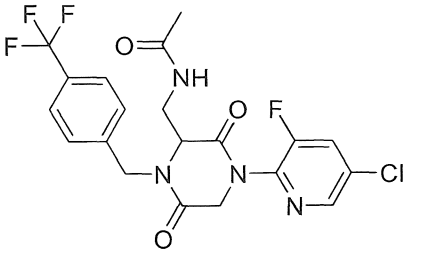
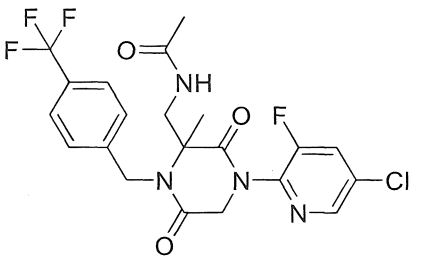
Số	Cấu trúc	Tên
618		(2r,4r)-8-(5-clopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
619		(R)-2-axetyl-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(1-(4-clophenyl)-2-hydroxyetyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

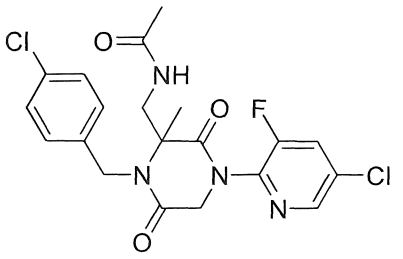
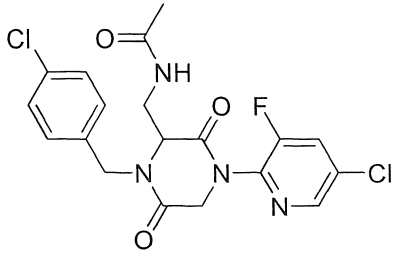
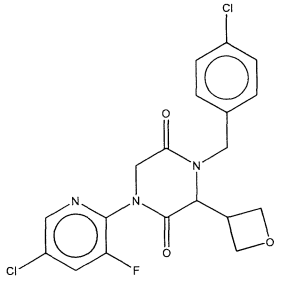
Số	Cấu trúc	Tên
620		(S)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carbaldehyt
621		(3S,6S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

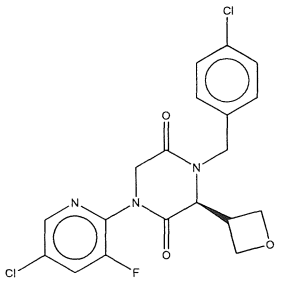
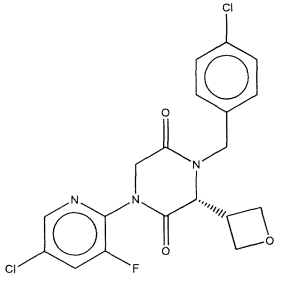
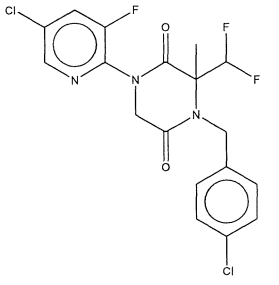
Số	Cấu trúc	Tên
622		(3R,6R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
623		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-metyloxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
624		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(3-metyloxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

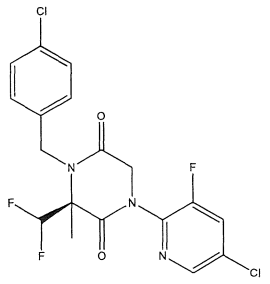
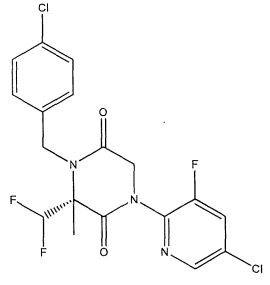
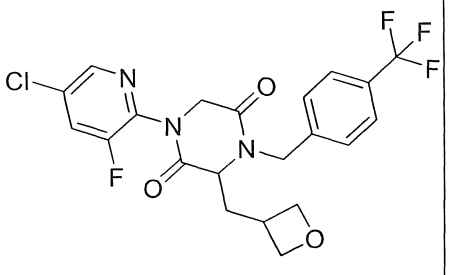
Số	Cấu trúc	Tên
625		(S)-N-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)metyl)axetamit
626		(R)-N-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)metyl)axetamit

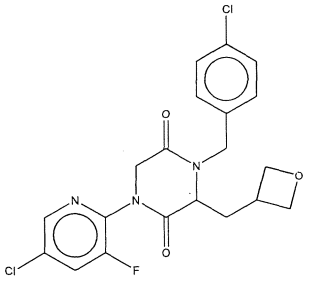
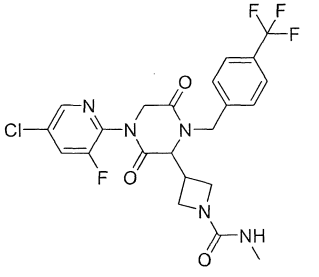
Số	Cấu trúc	Tên
627		(S)-N-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metyl-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)metyl)axetamit
628		(R)-N-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metyl-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)metyl)axetamit

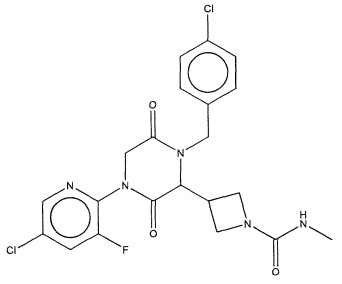
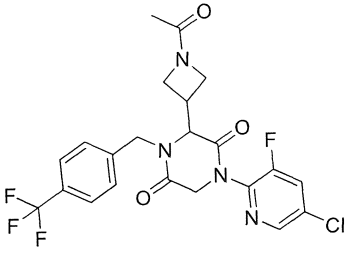
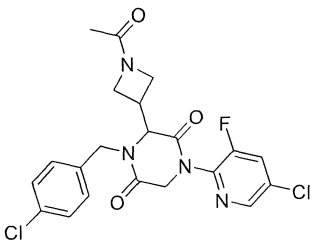
Số	Cấu trúc	Tên
629		N-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)metyl)axetamit
630		N-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metyl-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)metyl)axetamit

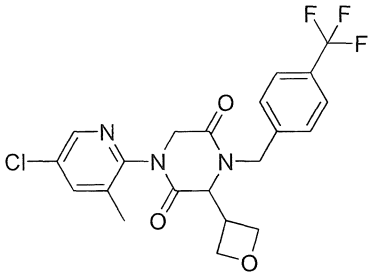
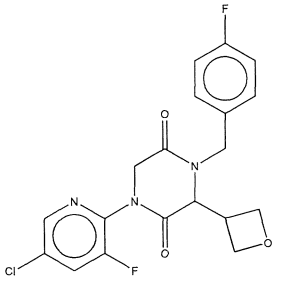
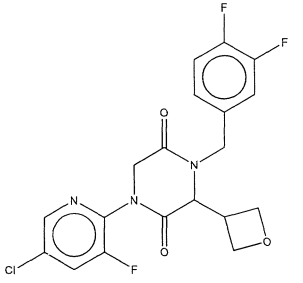
Số	Cấu trúc	Tên
631		N-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-clobenzyl)-2-metyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)metyl)axetamit
632		N-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-clobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)metyl)axetamit
633		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

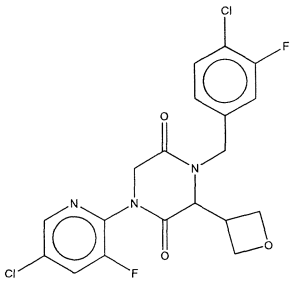
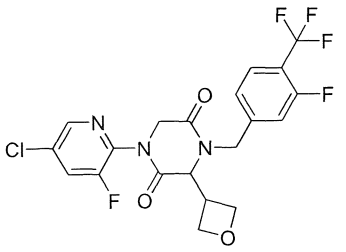
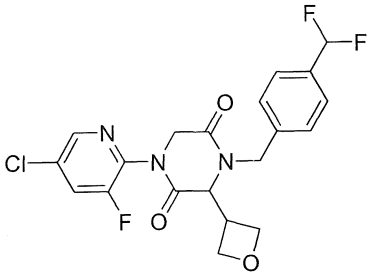
Số	Cấu trúc	Tên
634		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
635		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
636		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(diflometyl)-3-metylpiperazin-2,5-dion

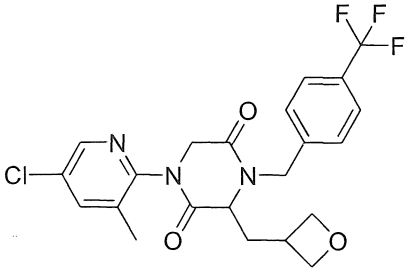
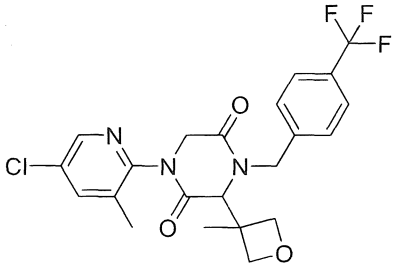
Số	Cấu trúc	Tên
637		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(diflometyl)-3-metylpiperazin-2,5-dion
638		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(diflometyl)-3-metylpiperazin-2,5-dion
639		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-ylmetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

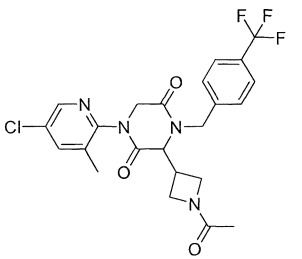
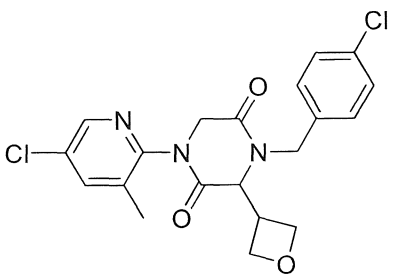
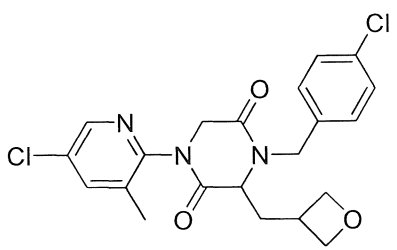
Số	Cấu trúc	Tên
640		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-ylmetyl)piperazin-2,5-dion
641		3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)-N-metylazetidin-1-carboxamit

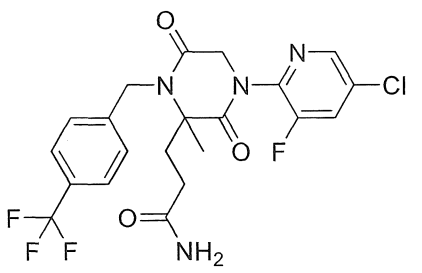
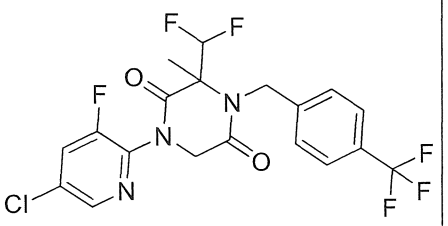
Số	Cấu trúc	Tên
642		3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-clobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)-N-metylazetidin-1-carboxamit
643		3-(1-axetylazetidin-3-yl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
644		3-(1-axetylazetidin-3-yl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)piperazin-2,5-dion

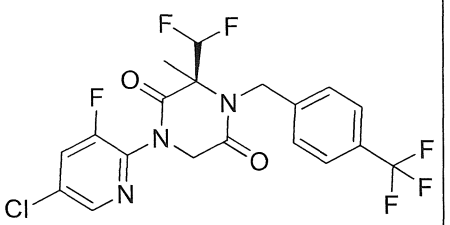
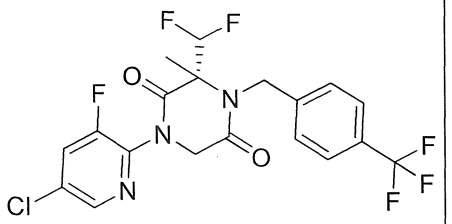
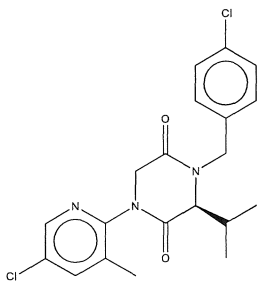
Số	Cấu trúc	Tên
645		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
646		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
647		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3,4-diflobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

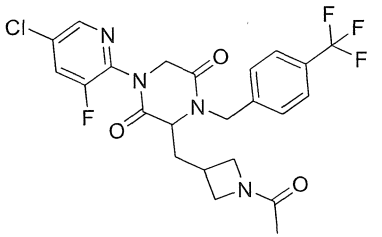
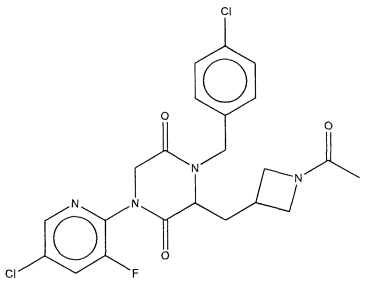
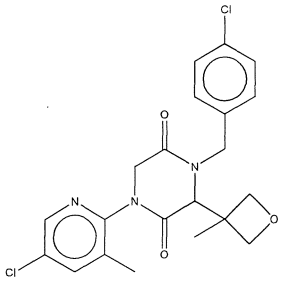
Số	Cấu trúc	Tên
648		4-(4-clo-3-flobenzyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
649		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3-flo-4-(triflometyl)benzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
650		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(diflometyl)benzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

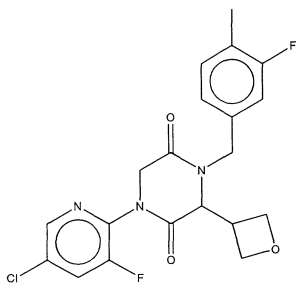
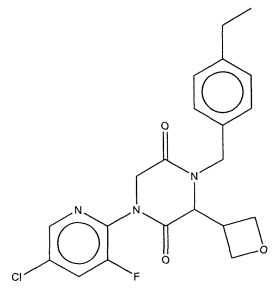
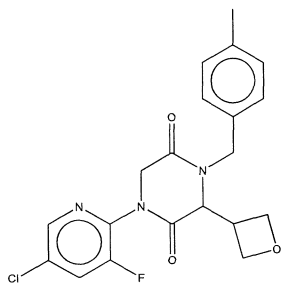
Số	Cấu trúc	Tên
651		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-ylmetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
652		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-3-(3-metyloxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

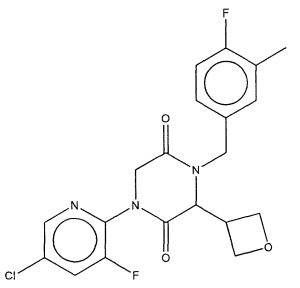
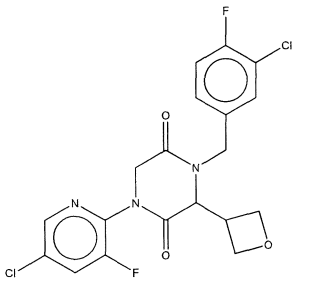
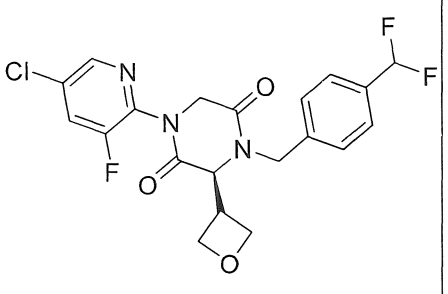
Số	Cấu trúc	Tên
653		3-(1-axetylazetidin-3-yl)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
654		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
655		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-ylmetyl)piperazin-2,5-dion

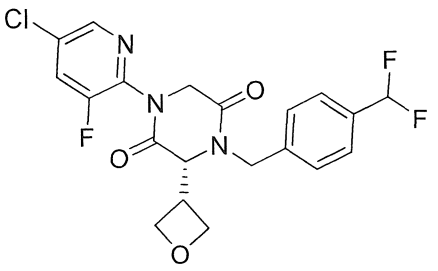
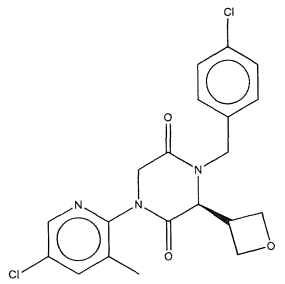
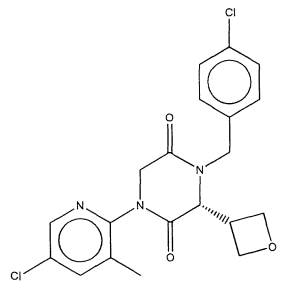
Số	Cấu trúc	Tên
656		3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metyl-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)propanamit
657		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(diflometyl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

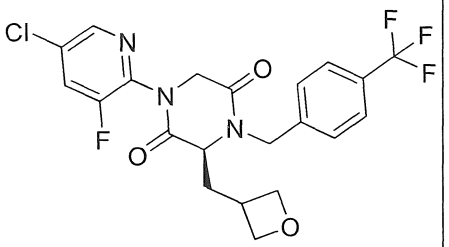
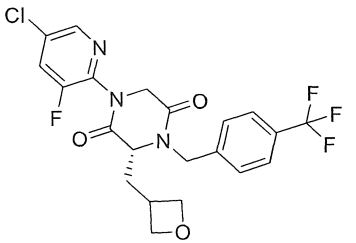
Số	Cấu trúc	Tên
658		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(diflometyl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
659		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(diflometyl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
660		(S)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-isopropylpiperazin-2,5-dion

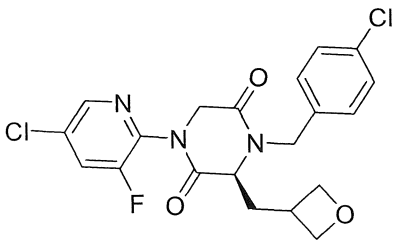
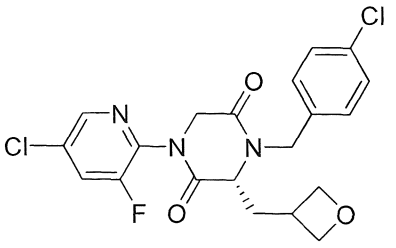
Số	Cấu trúc	Tên
661		3-((1-axetylazetidin-3-yl)metyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
662		3-((1-axetylazetidin-3-yl)metyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)piperazin-2,5-dion
663		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(3-metyloxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

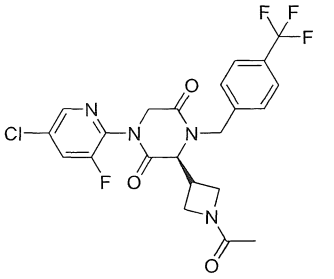
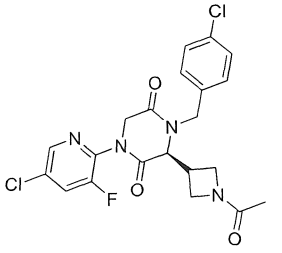
Số	Cấu trúc	Tên
664		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3-flo-4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
665		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-etylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
666		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

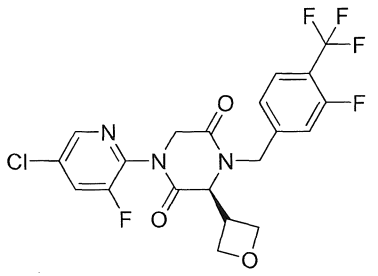
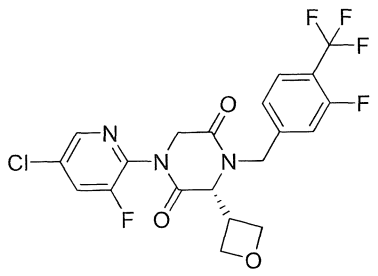
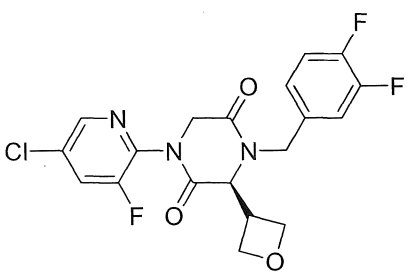
Số	Cấu trúc	Tên
667		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flo-3-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
668		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3-clo-4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
669		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(diflometyl)benzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

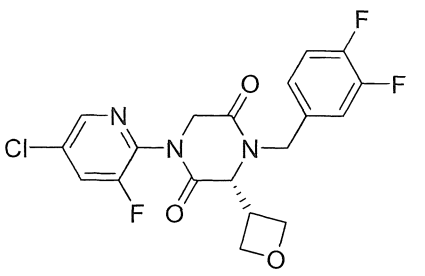
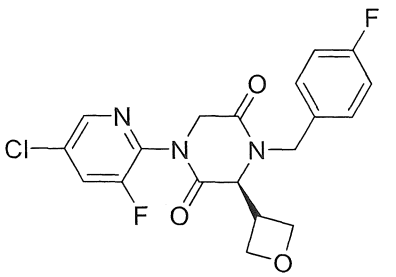
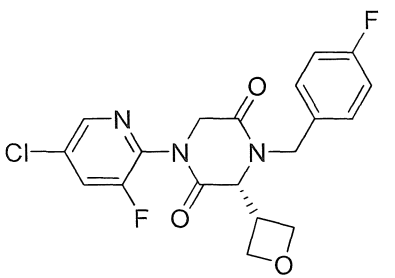
Số	Cấu trúc	Tên
670		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(diflometyl)benzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
671		(S)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
672		(R)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

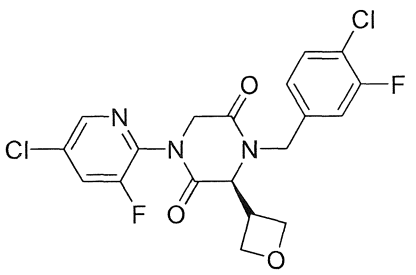
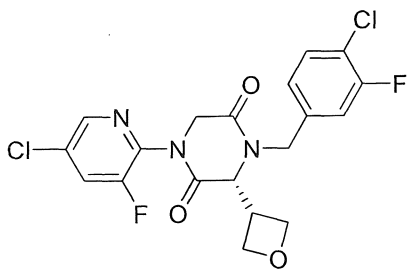
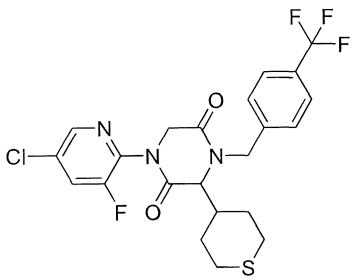
Số	Cấu trúc	Tên
673		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-ylmetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
674		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-ylmetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

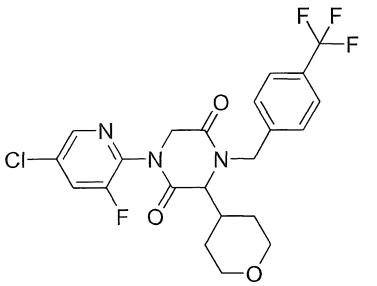
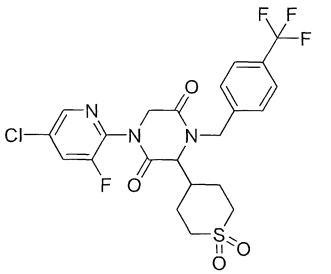
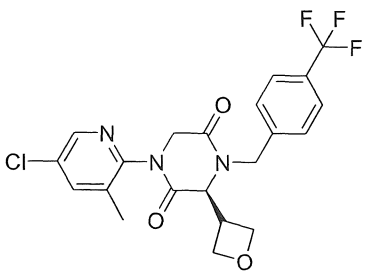
Số	Cấu trúc	Tên
675		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-ylmetyl)piperazin-2,5-dion
676		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-ylmetyl)piperazin-2,5-dion

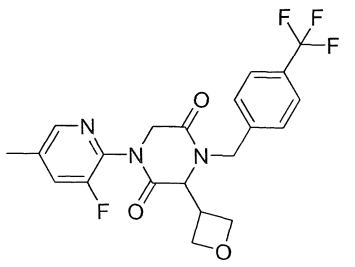
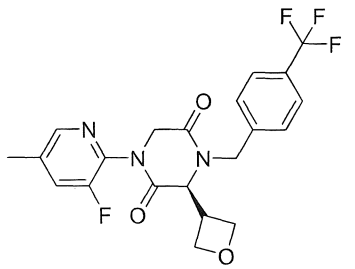
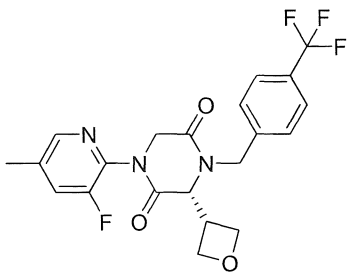
Số	Cấu trúc	Tên
677		(S)-3-(1-axetylazetidin-3-yl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
678		(S)-3-(1-axetylazetidin-3-yl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)piperazin-2,5-dion

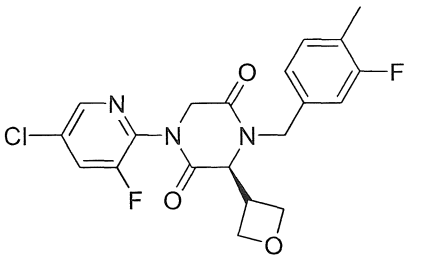
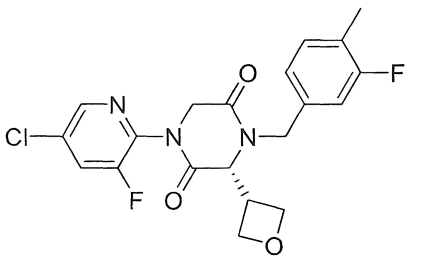
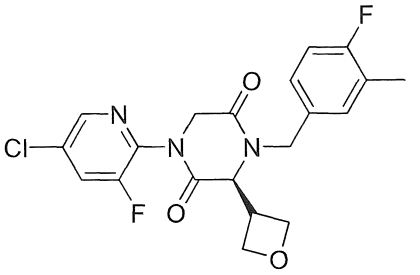
Số	Cấu trúc	Tên
679		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3-flo-4-(triflometyl)benzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
680		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3-flo-4-(triflometyl)benzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
681		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3,4-diflobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

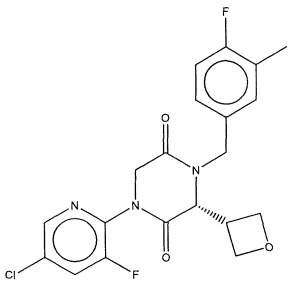
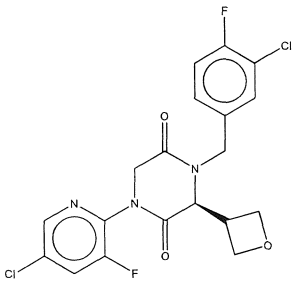
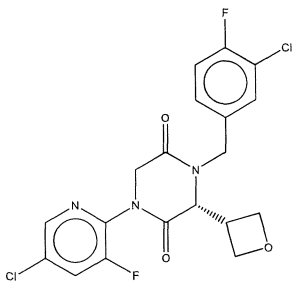
Số	Cấu trúc	Tên
682		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3,4-diflobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
683		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
684		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

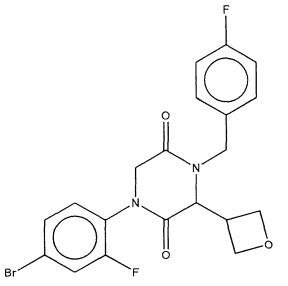
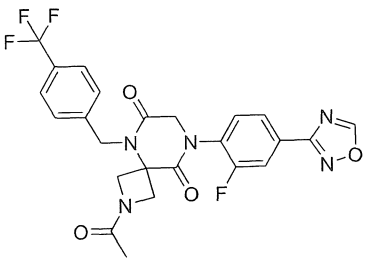
Số	Cấu trúc	Tên
685		(S)-4-(4-clo-3-flobenzyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
686		(R)-4-(4-clo-3-flobenzyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
687		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

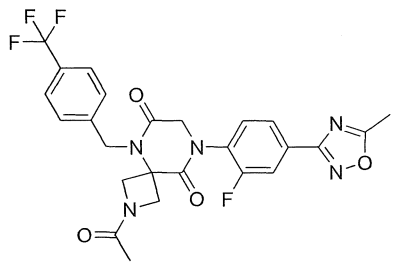
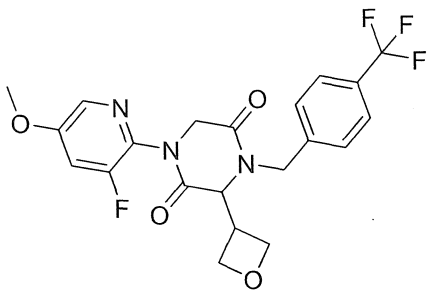
Số	Cấu trúc	Tên
688		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
689		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
690		(S)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

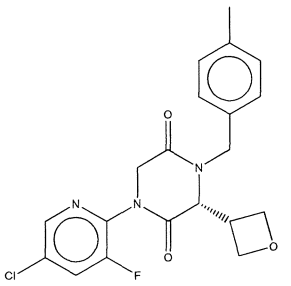
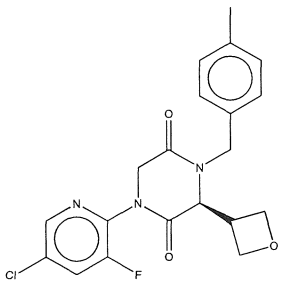
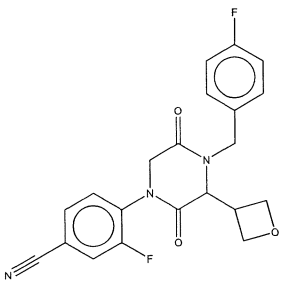
Số	Cấu trúc	Tên
691		1-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
692		(S)-1-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
693		(R)-1-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

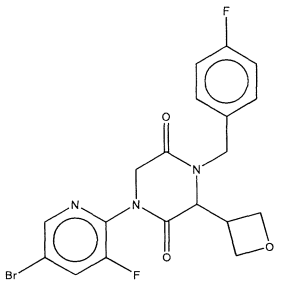
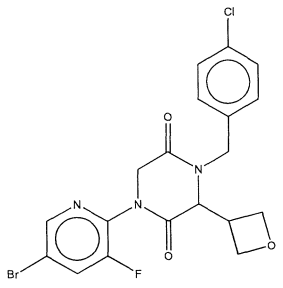
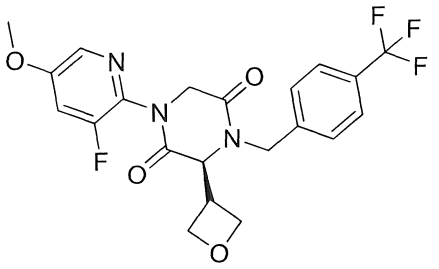
Số	Cấu trúc	Tên
694		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3-flo-4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
695		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3-flo-4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
696		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flo-3-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

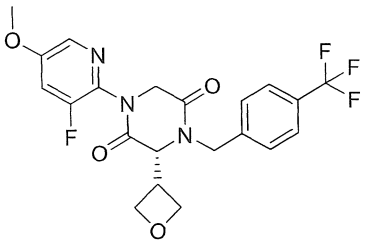
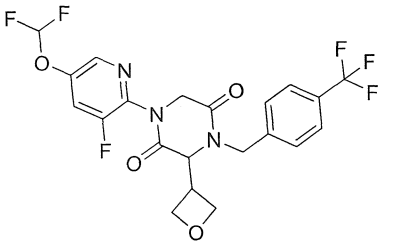
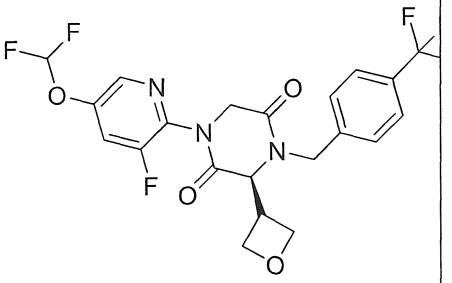
Số	Cấu trúc	Tên
697		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flo-3-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
698		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3-clo-4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
699		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(3-clo-4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

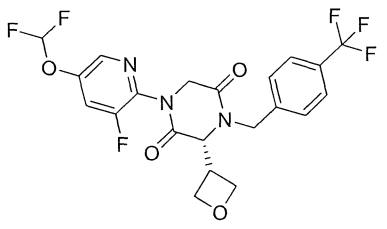
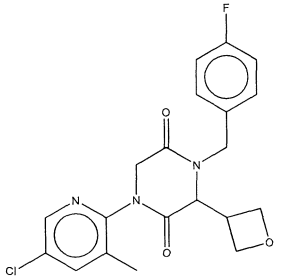
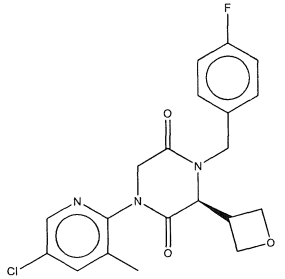
Số	Cấu trúc	Tên
700		1-(4-bromo-2-flophenyl)-4-(4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
701		2-axetyl-8-(2-flo-4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

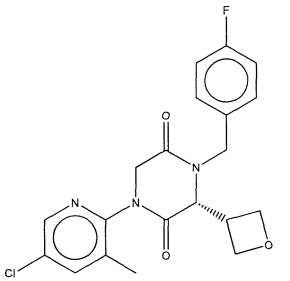
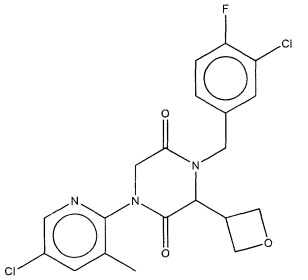
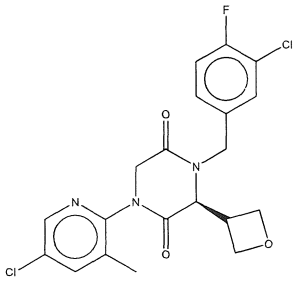
Số	Cấu trúc	Tên
702		2-axetyl-8-(2-flo-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
703		1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

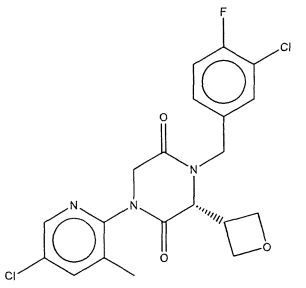
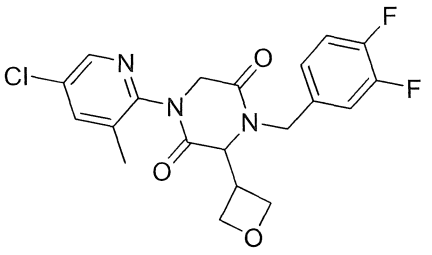
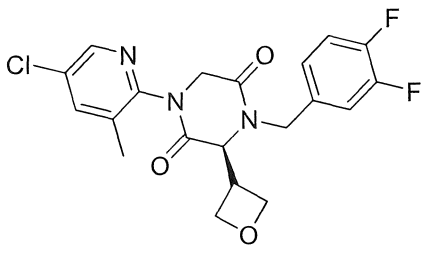
Số	Cấu trúc	Tên
704		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
705		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
706		3-flo-4-(4-(4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)-2,5-dioxopiperazin-1-yl)benzonitril

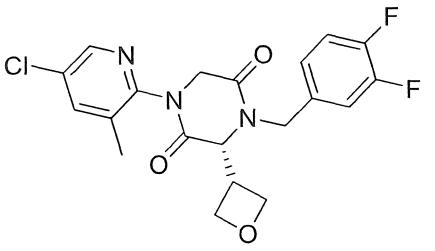
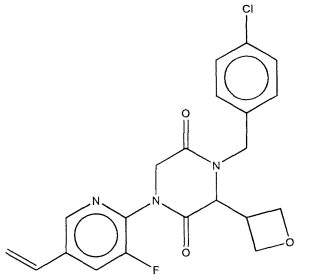
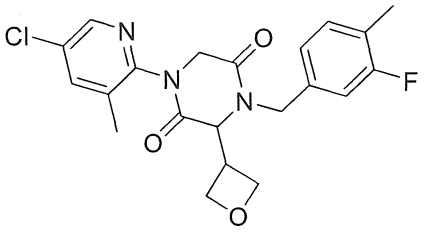
Số	Cấu trúc	Tên
707		1-(5-bromo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
708		1-(5-bromo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
709		(S)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

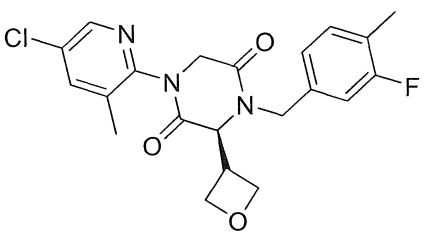
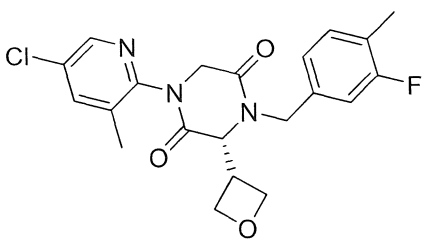
Số	Cấu trúc	Tên
710		(R)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
711		1-(5-(diflometoxy)-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
712		(S)-1-(5-(diflometoxy)-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

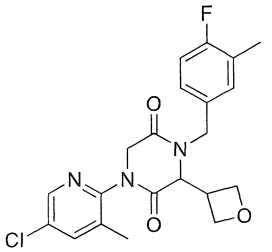
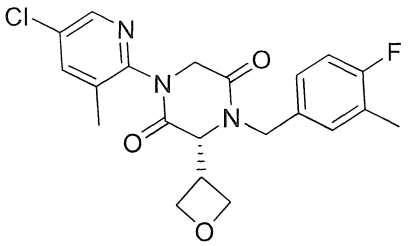
Số	Cấu trúc	Tên
713		(R)-1-(5-(diflometoxy)-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
714		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
715		(S)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

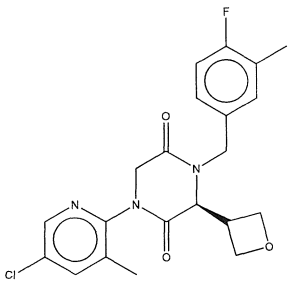
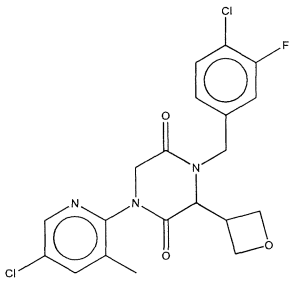
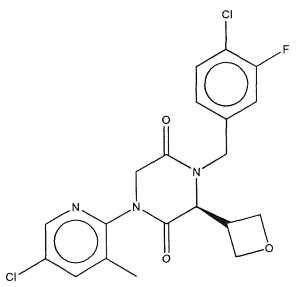
Số	Cấu trúc	Tên
716		(R)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
717		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(3-clo-4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
718		(S)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(3-clo-4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

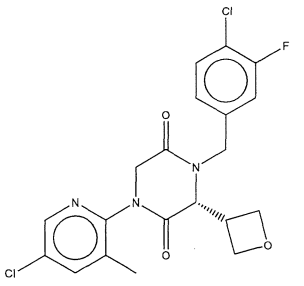
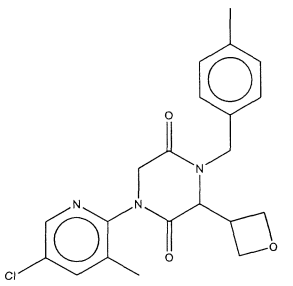
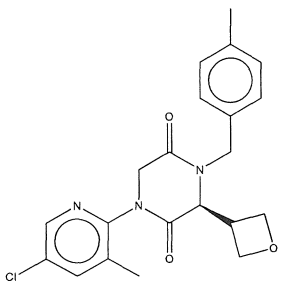
Số	Cấu trúc	Tên
719		(R)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(3-clo-4-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
720		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(3,4-diflobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
721		(S)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(3,4-diflobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

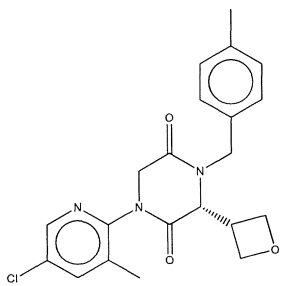
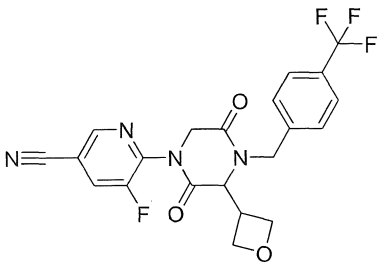
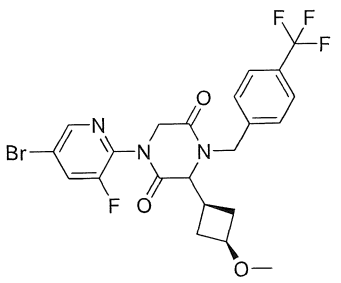
Số	Cấu trúc	Tên
722		(R)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(3,4-diflobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
723		4-(4-clobenzyl)-1-(3-flo-5-vinylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
724		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(3-flo-4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

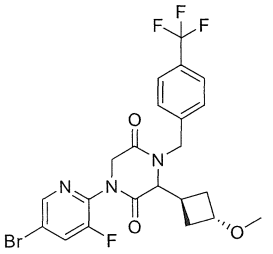
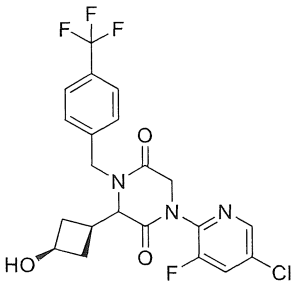
Số	Cấu trúc	Tên
725		(S)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(3-flo-4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
726		(R)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(3-flo-4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

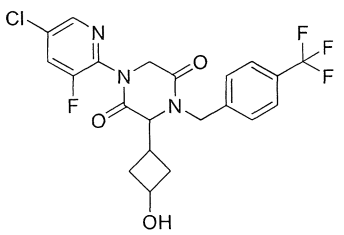
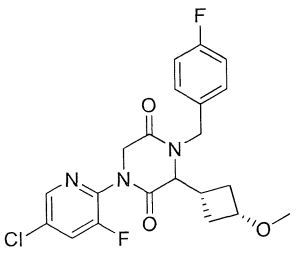
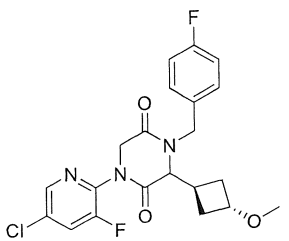
Số	Cấu trúc	Tên
727		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-flo-3-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
728		(R)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-flo-3-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

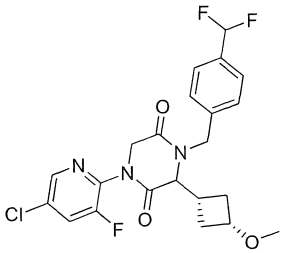
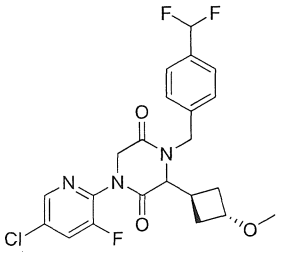
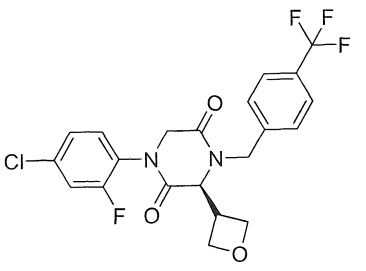
Số	Cấu trúc	Tên
729		(S)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-flo-3-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
730		4-(4-clo-3-flobenzyl)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
731		(S)-4-(4-clo-3-flobenzyl)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

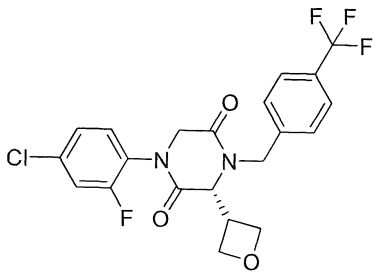
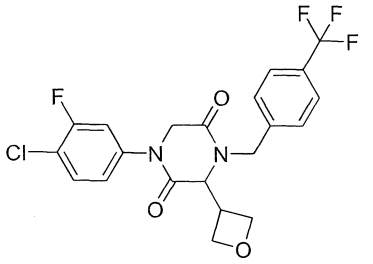
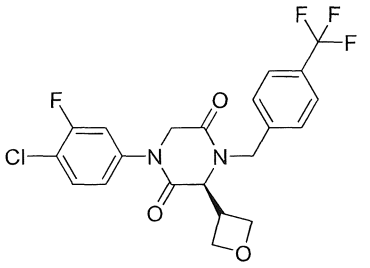
Số	Cấu trúc	Tên
732		(R)-4-(4-clo-3-flobenzyl)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
733		1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
734		(S)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

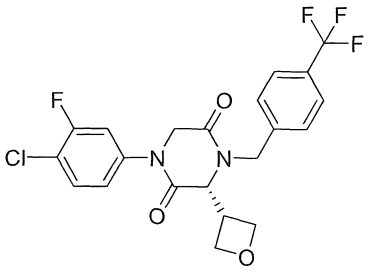
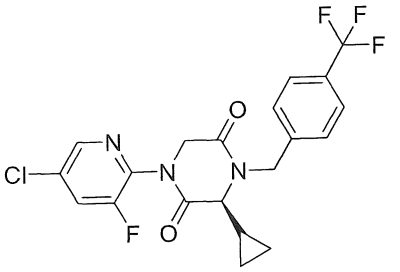
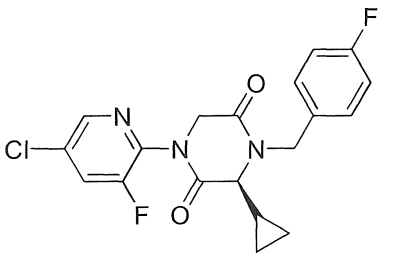
Số	Cấu trúc	Tên
735		(R)-1-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-4-(4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
736		5-flo-6-(3-(oxetan-3-yl)-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)nicotinonitril
737		1-(5-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1s,3s)-3-metoxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

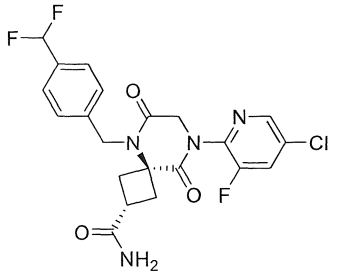
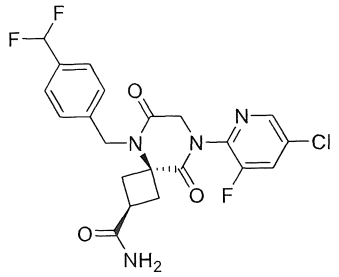
Số	Cấu trúc	Tên
738		1-(5-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1r,3r)-3-metoxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
739		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

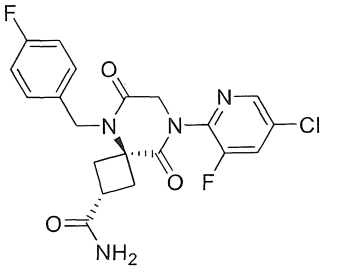
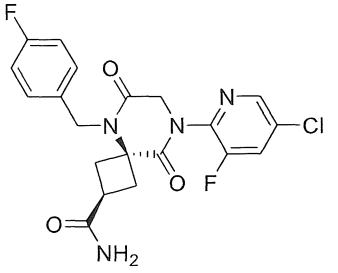
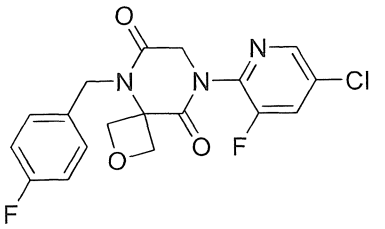
Số	Cấu trúc	Tên
740		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
741		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-((1s,3s)-3-metoxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
742		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-((1r,3r)-3-metoxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion

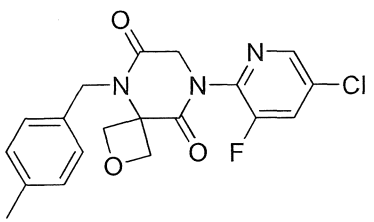
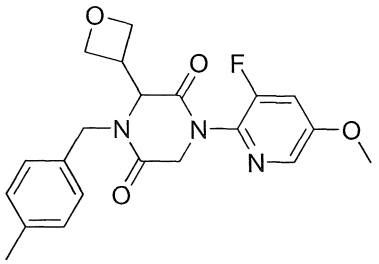
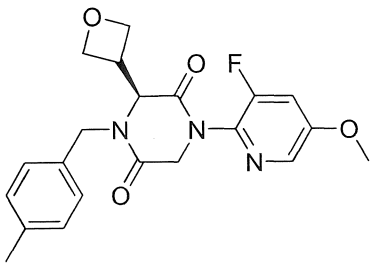
Số	Cấu trúc	Tên
743		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(diflometyl)benzyl)-3-((1s,3s)-3-metoxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
744		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(diflometyl)benzyl)-3-((1r,3r)-3-metoxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
745		(S)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

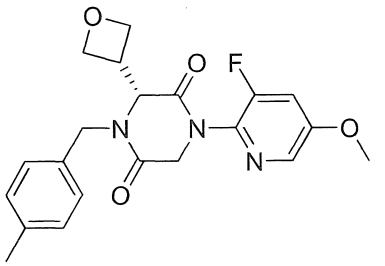
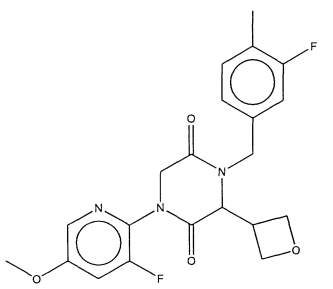
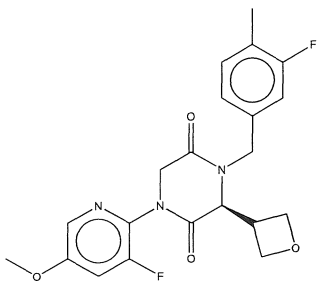
Số	Cấu trúc	Tên
746		(R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
747		1-(4-clo-3-flophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
748		(S)-1-(4-clo-3-flophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

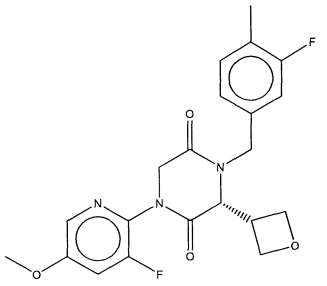
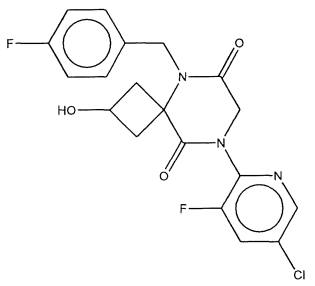
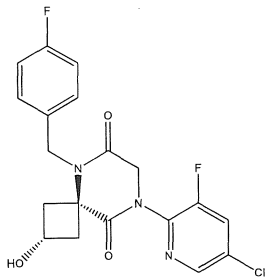
Số	Cấu trúc	Tên
749		(R)-1-(4-clo-3-flophenyl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
750		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-xyclopropyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
751		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-xyclopropyl-4-(4-flobenzyl)piperazin-2,5-dion

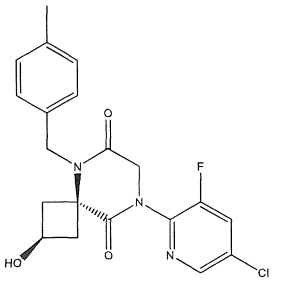
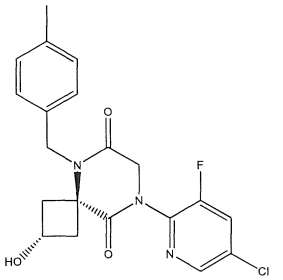
Số	Cấu trúc	Tên
752		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
753		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
754		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
755		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
756		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

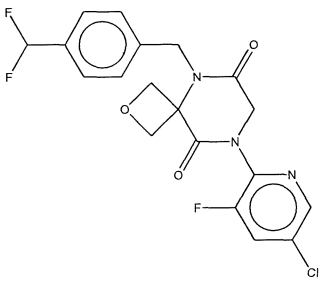
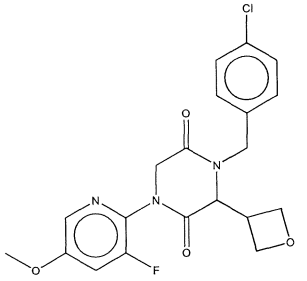
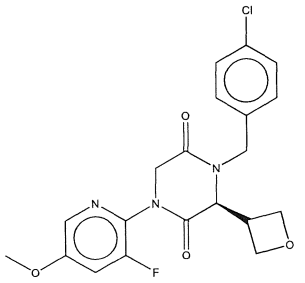
Số	Cấu trúc	Tên
757		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-metylbenzyl)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
758		1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-4-(4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
759		(S)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-4-(4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

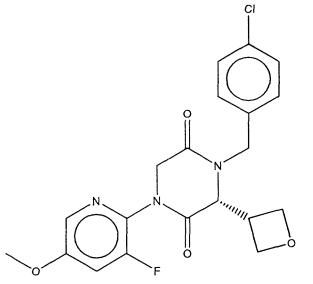
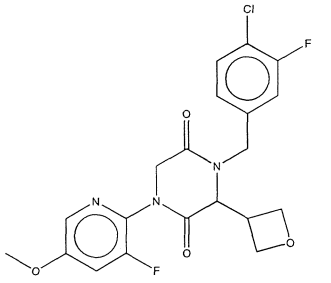
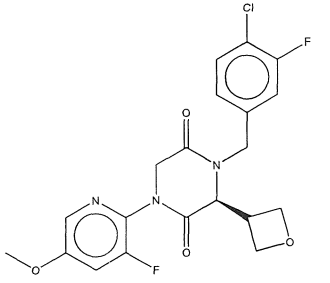
Số	Cấu trúc	Tên
760		(R)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-4-(4-metylbenzyl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
761		4-(3-flo-4-metylbenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
762		(S)-4-(3-flo-4-metylbenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

Số	Cấu trúc	Tên
763		(R)-4-(3-flo-4-metylbenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
764		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
765		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

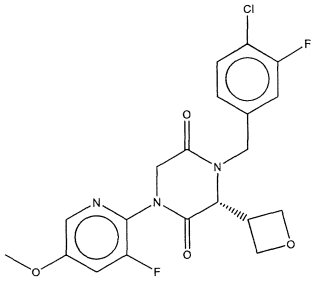
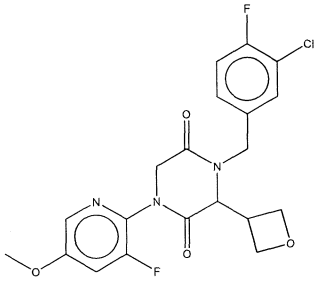
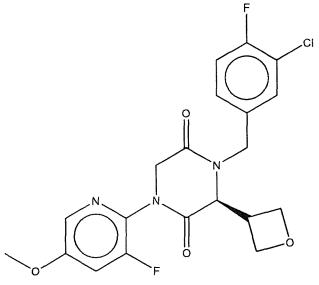
Số	Cấu trúc	Tên
766		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-hydroxy-5-(4-metylbenzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
767		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-hydroxy-5-(4-metylbenzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

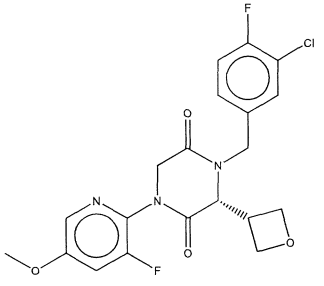
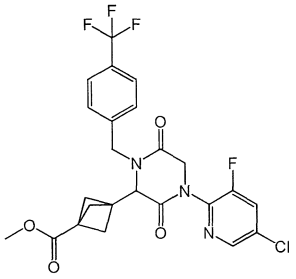
51521

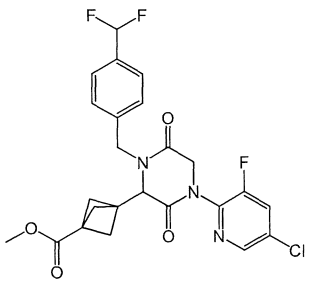
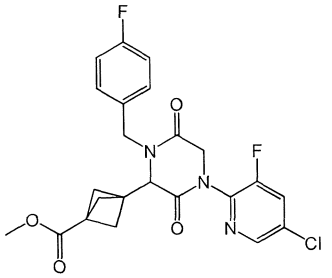
Số	Cấu trúc	Tên
768		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
769		4-(4-clobenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
770		(S)-4-(4-clobenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

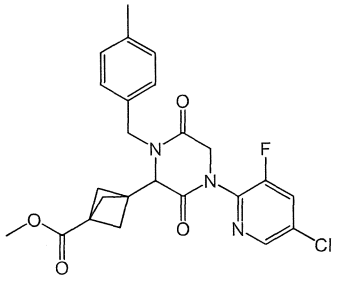
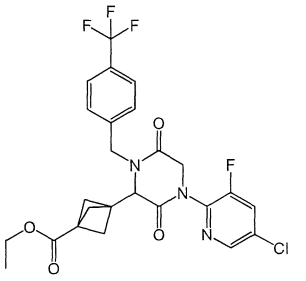
Số	Cấu trúc	Tên
771		(R)-4-(4-clobenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
772		4-(4-clo-3-flobenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
773		(S)-4-(4-clo-3-flobenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

51521

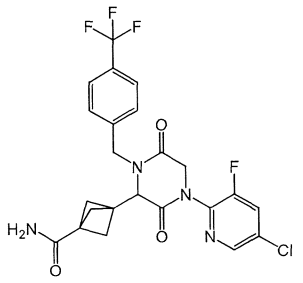
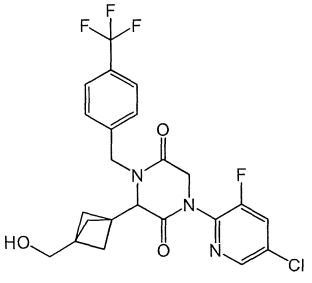
Số	Cấu trúc	Tên
774		(R)-4-(4-clo-3-flobenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
775		4-(3-clo-4-flobenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
776		(S)-4-(3-clo-4-flobenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion

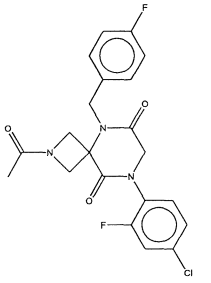
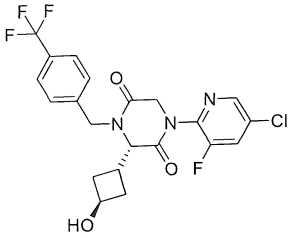
Số	Cấu trúc	Tên
777		(R)-4-(3-clo-4-flobenzyl)-1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)piperazin-2,5-dion
778		metyl 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat

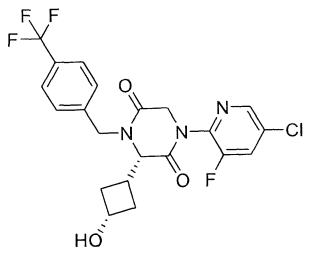
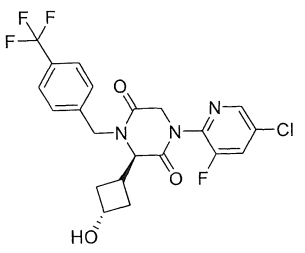
Số	Cấu trúc	Tên
779		metyl 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-(diflometyl)benzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat
780		metyl 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-flobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat

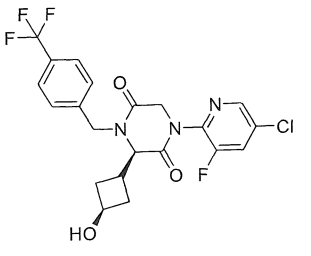
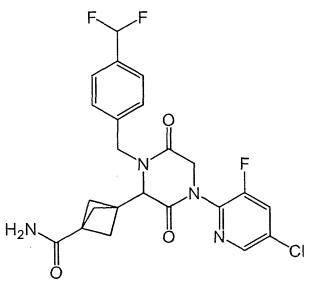
Số	Cấu trúc	Tên
781		metyl 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-metylbenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat
782		etyl 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat

51521

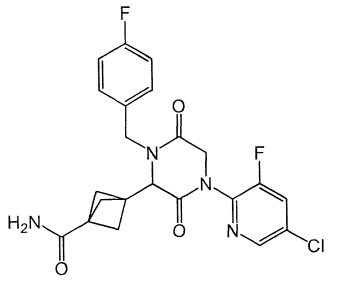
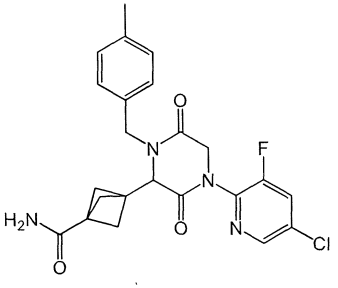
Số	Cấu trúc	Tên
783		3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit
784		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

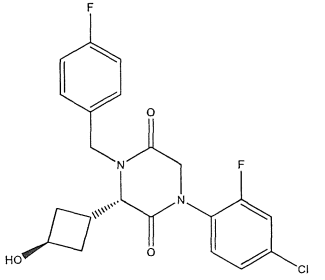
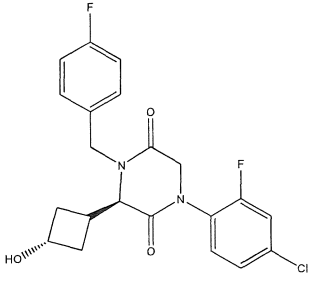
Số	Cấu trúc	Tên
785		2-axetyl-8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-flobenzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
786		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1s,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

Số	Cấu trúc	Tên
787		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1r,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
788		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1s,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

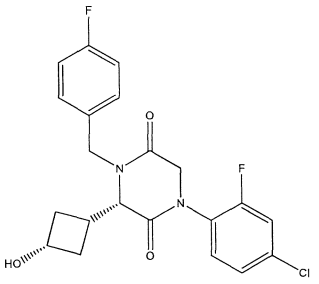
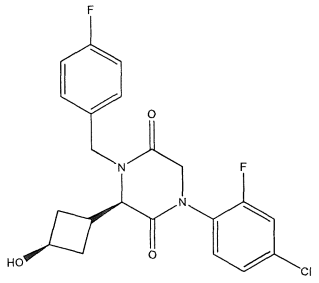
Số	Cấu trúc	Tên
789		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1r,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
790		3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-(diflometyl)benzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit

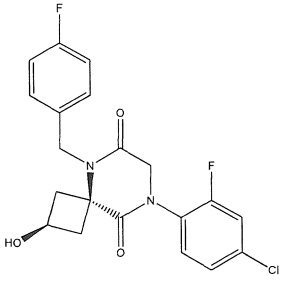
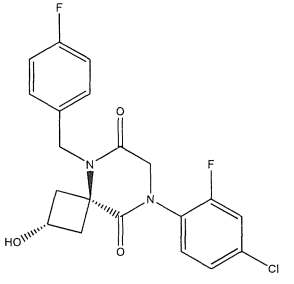
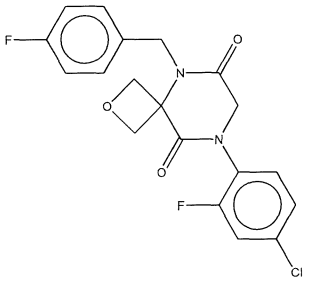
51521

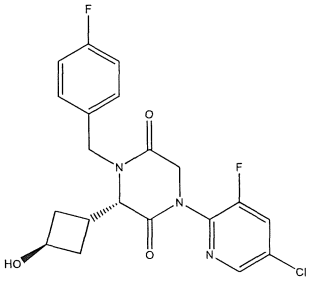
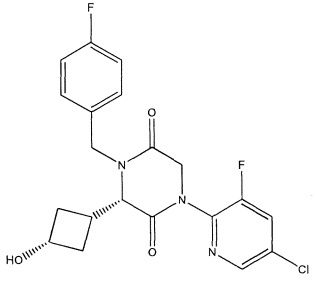
Số	Cấu trúc	Tên
791		3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-flobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit
792		3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-metylbenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit

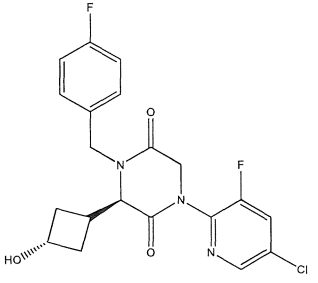
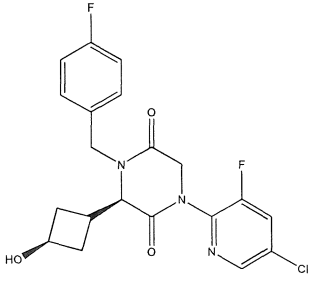
Số	Cấu trúc	Tên
793		(S)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-flobenzyl)-3-((1s,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
794		(R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-flobenzyl)-3-((1s,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion

51521

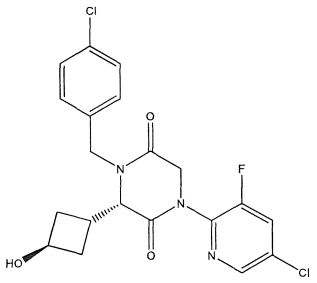
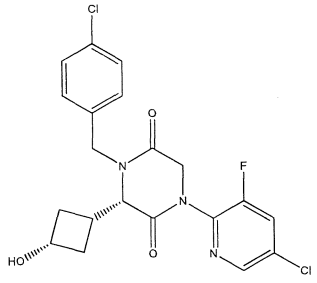
Số	Cấu trúc	Tên
795		(S)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-flobenzyl)-3-((1r,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
796		(R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-flobenzyl)-3-((1r,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion

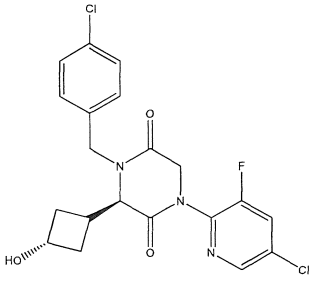
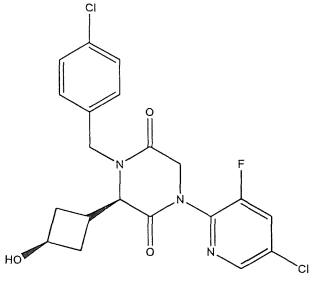
Số	Cấu trúc	Tên
797		(2s,4s)-8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-flobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
798		(2r,4r)-8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-flobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
799		8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-flobenzyl)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

Số	Cấu trúc	Tên
800		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-((1s,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
801		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-((1r,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion

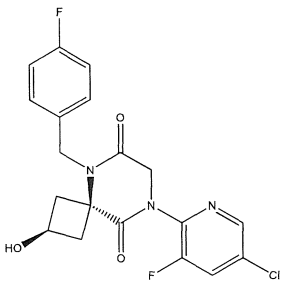
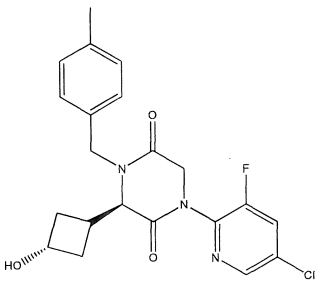
Số	Cấu trúc	Tên
802		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-((1s,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
803		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-((1r,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion

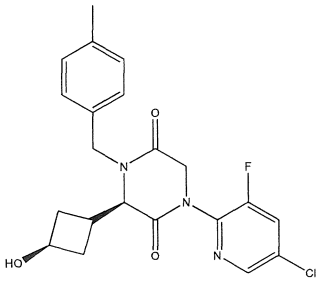
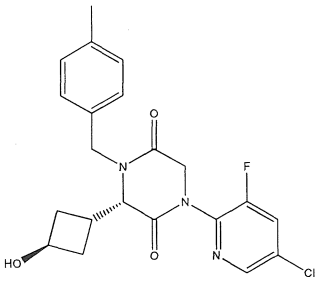
51521

Số	Cấu trúc	Tên
804		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-((1s,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
805		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-((1r,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion

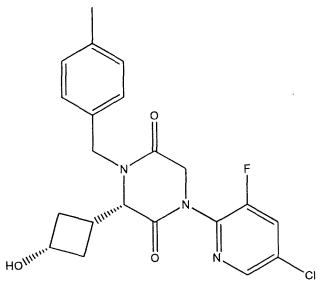
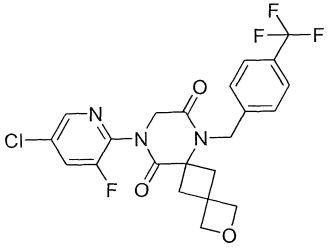
Số	Cấu trúc	Tên
806		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-((1s,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
807		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-((1r,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion

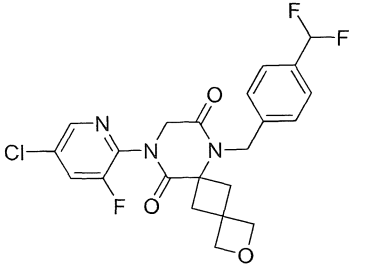
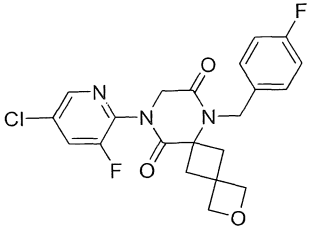
51521

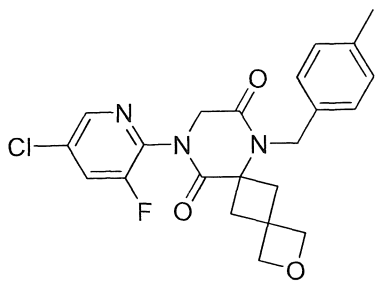
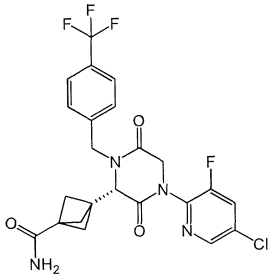
Số	Cấu trúc	Tên
808		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
809		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1s,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion

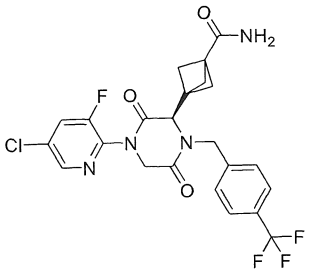
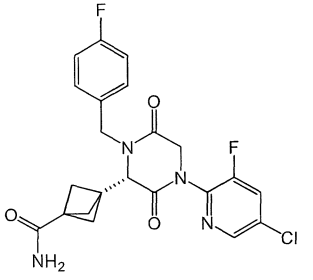
Số	Cấu trúc	Tên
810		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1r,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion
811		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1s,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion

51521

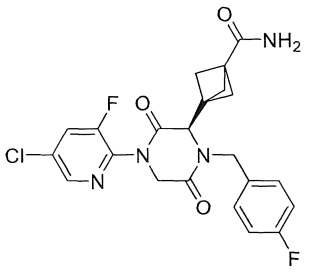
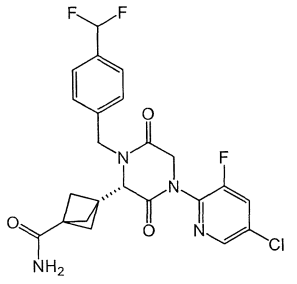
Số	Cấu trúc	Tên
812		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1r,3S)-3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion
813		10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-(triflometyl)benzyl)-2-oxa-7,10-diazadispiro[3.1.56.14]dodecan-8,11-dion

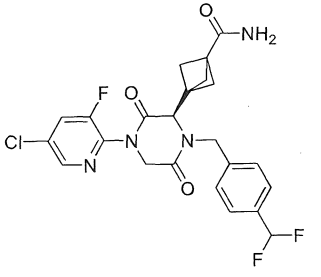
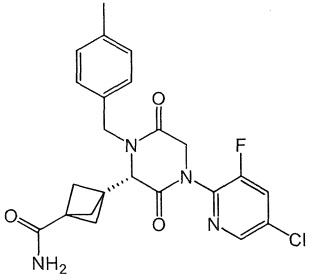
Số	Cấu trúc	Tên
814		10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-(diflometyl)benzyl)-2-oxa-7,10-diazadispiro[3.1.56.14]dodecan-8,11-dion
815		10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-Flobenzyl)-2-oxa-7,10-diazadispiro[3.1.56.14]dodecan-8,11-dion

Số	Cấu trúc	Tên
816		10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-metylbenzyl)-2-oxa-7,10-diazadispiro[3.1.56.14]dodecan-8,11-dion
817		(S)-3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit

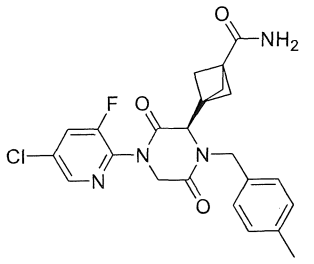
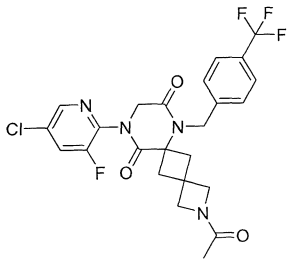
Số	Cấu trúc	Tên
818		(R)-3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit
819		(S)-3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-flobenzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit

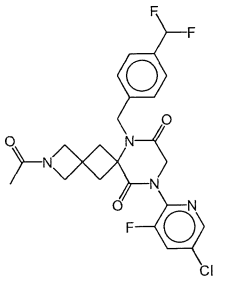
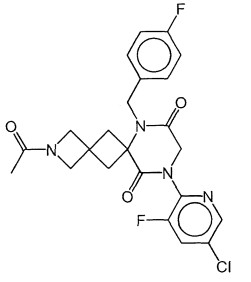
51521

Số	Cấu trúc	Tên
820		(R)-3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-flobenzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit
821		(S)-3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(diflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit

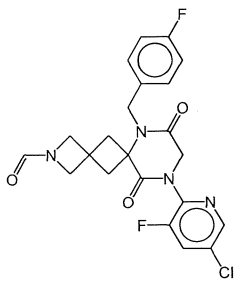
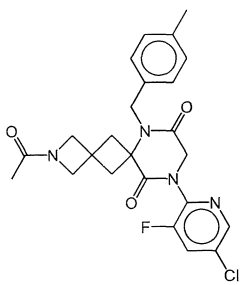
Số	Cấu trúc	Tên
822		(R)-3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(diflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit
823		(S)-3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-metylbenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit

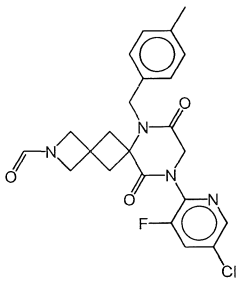
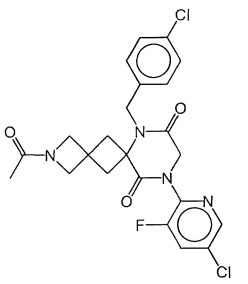
51521

Số	Cấu trúc	Tên
824		(R)-3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-metylbenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit
825		2-axetyl-10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-(triflometyl)benzyl)-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecan-8,11-dion

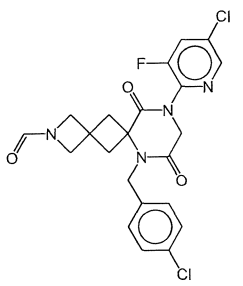
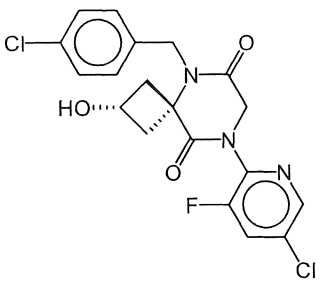
Số	Cấu trúc	Tên
826		2-axetyl-10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-(diflometyl)benzyl)-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecan-8,11-dion
827		2-axetyl-10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-flobenzyl)-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecan-8,11-dion

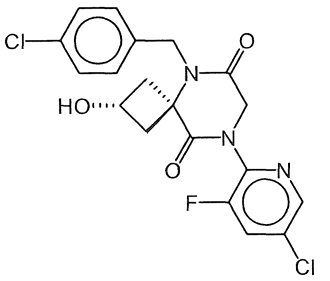
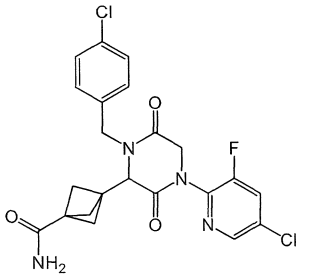
51521

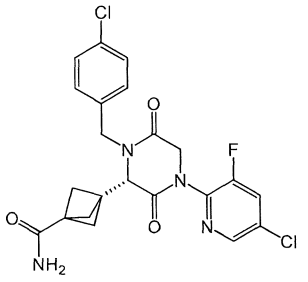
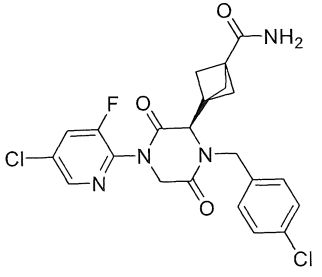
Số	Cấu trúc	Tên
828		10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-flobenzyl)-8,11-dioxo-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecan-2-carbaldehyt
829		2-axetyl-10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-metylbenzyl)-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecan-8,11-dion

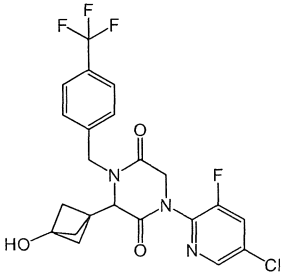
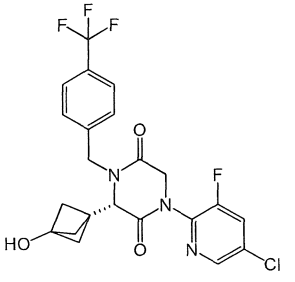
Số	Cấu trúc	Tên
830		10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-metylbenzyl)-8,11-dioxo-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecan-2-carbaldehyt
831		2-axetyl-10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-clobenzyl)-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecan-8,11-dion

51521

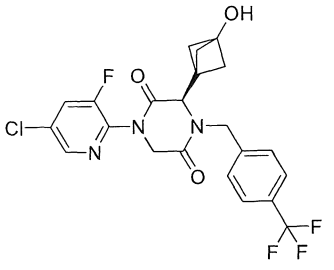
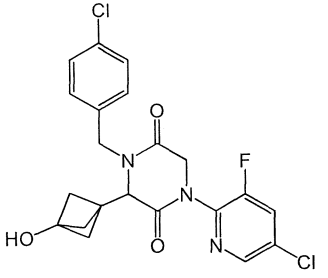
Số	Cấu trúc	Tên
832		10-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-(4-clobenzyl)-8,11-dioxo-2,7,10-triazadispiro[3.1.56.14]dodecan-2-carbaldehyt
833		(2s,4s)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

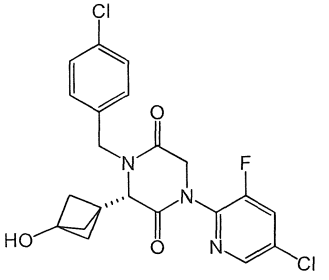
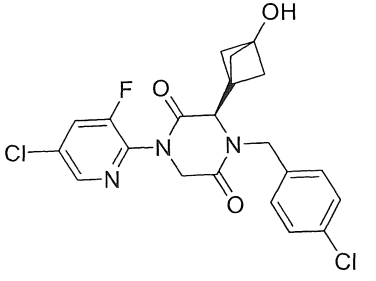
Số	Cấu trúc	Tên
834		(2r,4r)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
835		3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-clobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
836		(S)-3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-clobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit
837		(R)-3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-clobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit

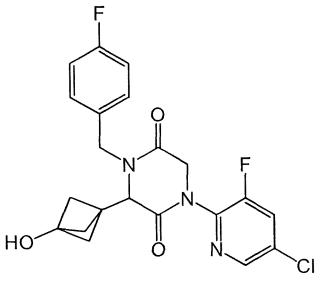
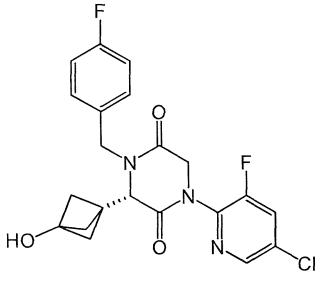
Số	Cấu trúc	Tên
838		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
839		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

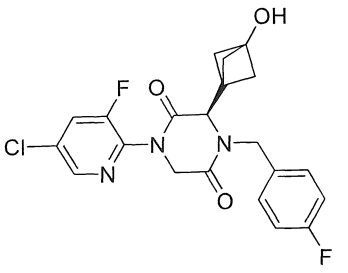
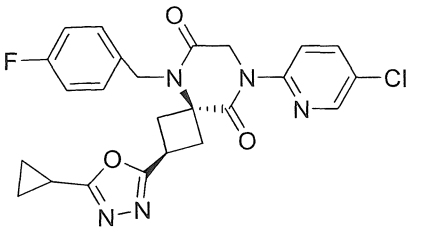
51521

Số	Cấu trúc	Tên
840		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
841		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)piperazin-2,5-dion

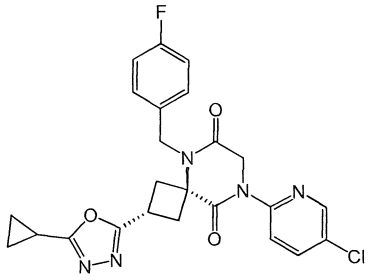
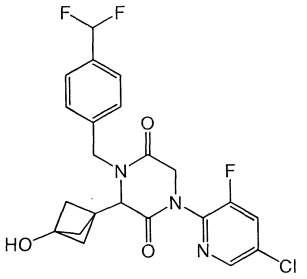
Số	Cấu trúc	Tên
842		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)piperazin-2,5-dion
843		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)piperazin-2,5-dion

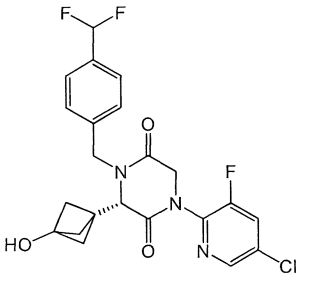
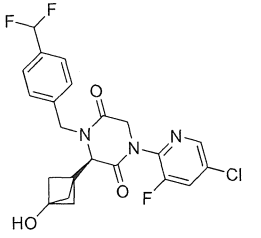
51521

Số	Cấu trúc	Tên
844		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)piperazin-2,5-dion
845		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)piperazin-2,5-dion

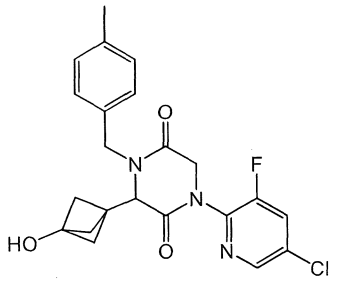
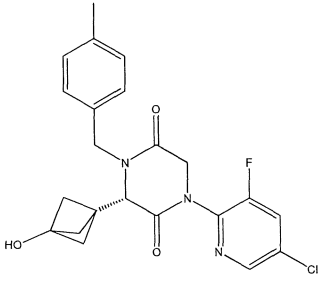
Số	Cấu trúc	Tên
846		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)piperazin-2,5-dion
847		(2s,4s)-8-(5-clopyridin-2-yl)-2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

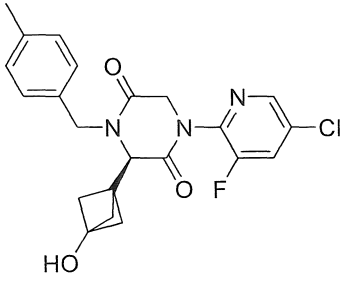
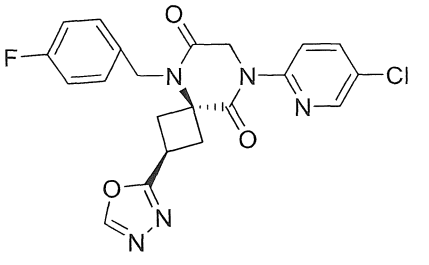
51521

Số	Cấu trúc	Tên
848		(2r,4r)-8-(5-clopyridin-2-yl)-2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
849		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(diflometyl)benzyl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)piperazin-2,5-dion

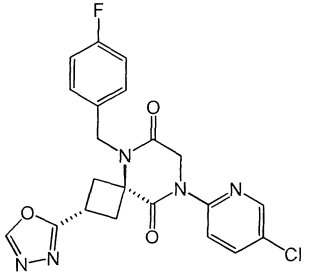
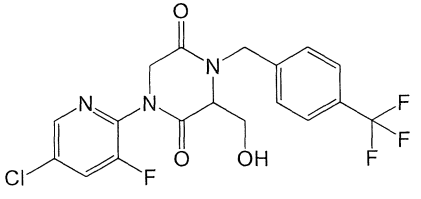
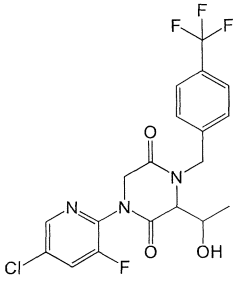
Số	Cấu trúc	Tên
850		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(diflometyl)benzyl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)piperazin-2,5-dion
851		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(diflometyl)benzyl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)piperazin-2,5-dion

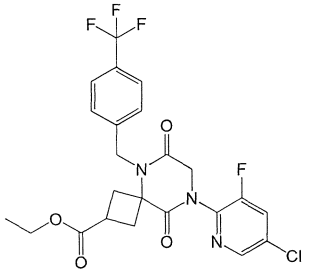
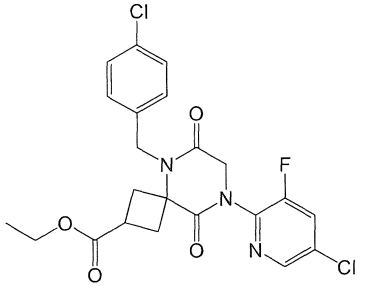
51521

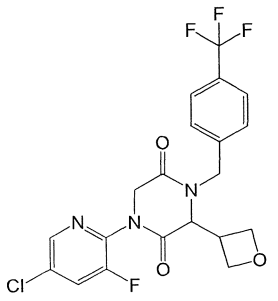
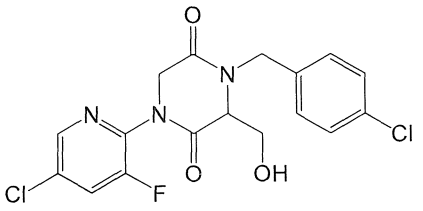
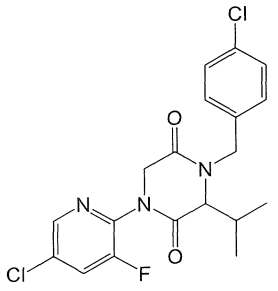
Số	Cấu trúc	Tên
852		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(4-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion
853		(S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(4-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion

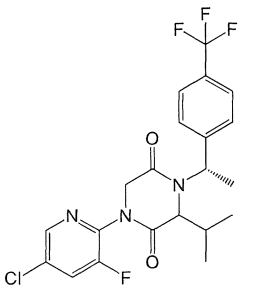
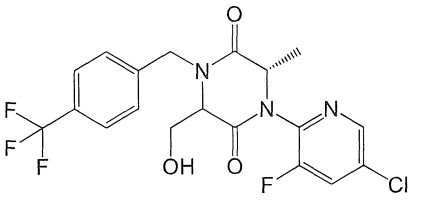
Số	Cấu trúc	Tên
854		(R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(4-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion
855		(2s,4s)-8-(5-clopyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

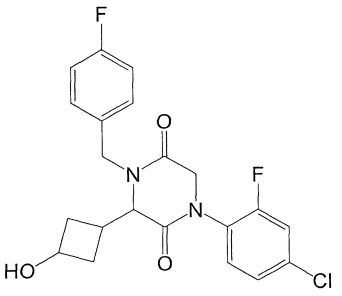
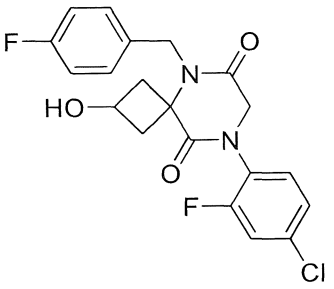
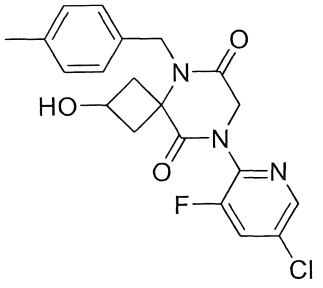
51521

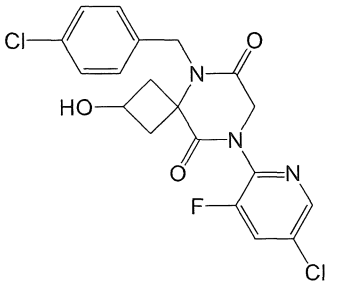
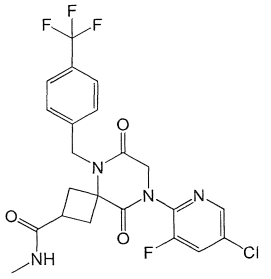
Số	Cấu trúc	Tên
856		(2r,4r)-8-(5-clopyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
857		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
858		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

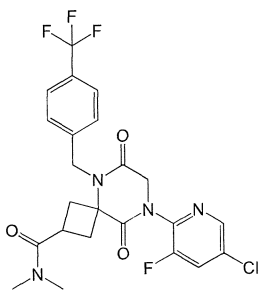
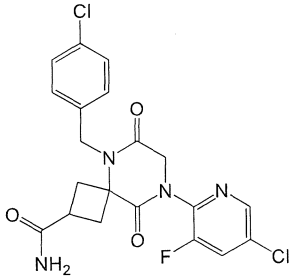
Số	Cấu trúc	Tên
859		etyl 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
860		etyl 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat

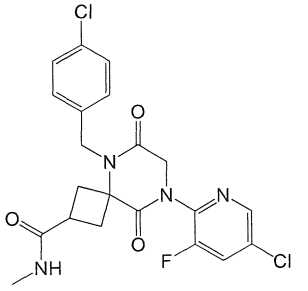
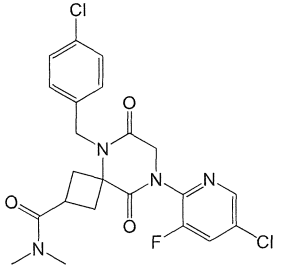
Số	Cấu trúc	Tên
861		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
862		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(hydroxymetyl)piperazin-2,5-dion
863		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-isopropylpiperazin-2,5-dion

Số	Cấu trúc	Tên
864		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-isopropyl-4-((S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)piperazin-2,5-dion
865		(6S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion

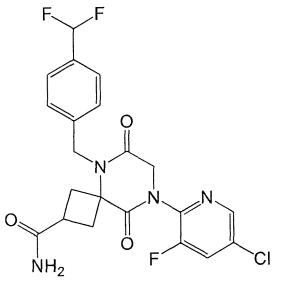
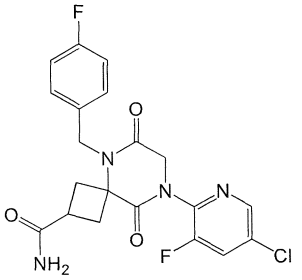
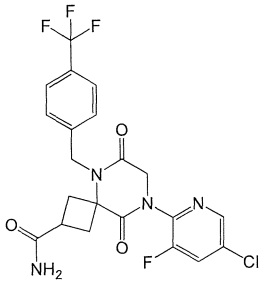
Số	Cấu trúc	Tên
866		1-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-flobenzyl)-3-(3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
867		8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-flobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
868		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-hydroxy-5-(4-metylbenzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

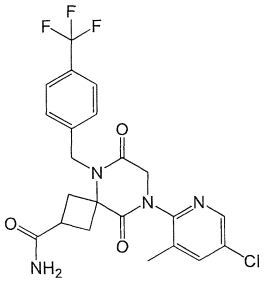
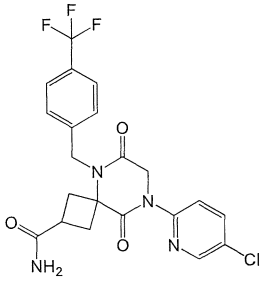
Số	Cấu trúc	Tên
869		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
870		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

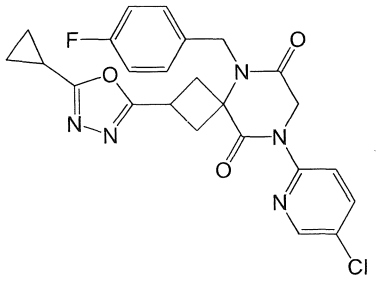
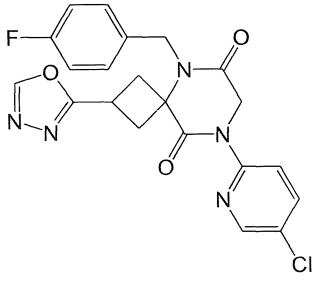
Số	Cấu trúc	Tên
871		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-N,N-dimetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
872		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

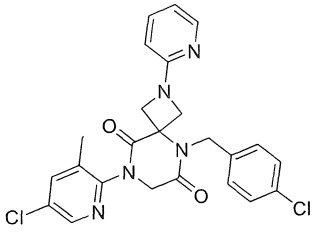
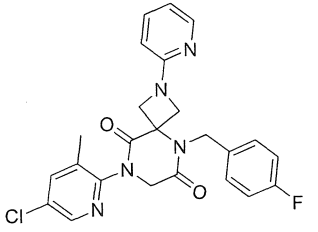
Số	Cấu trúc	Tên
873		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
874		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-N,N-dimetyl-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

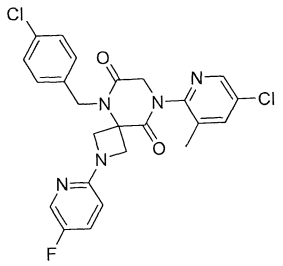
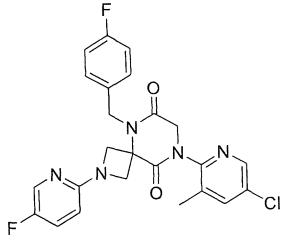
51521

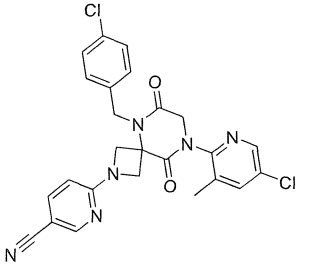
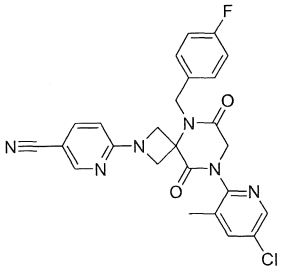
Số	Cấu trúc	Tên
875		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
876		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
877		8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

Số	Cấu trúc	Tên
878		8-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit
879		8-(5-clopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit

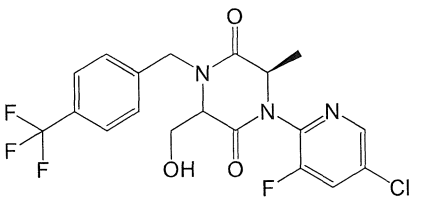
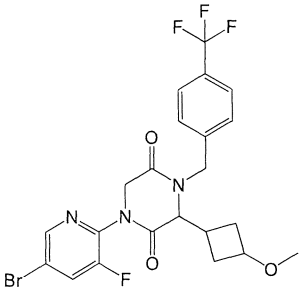
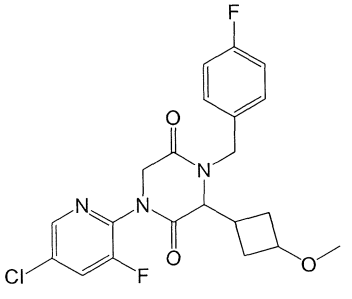
Số	Cấu trúc	Tên
880		8-(5-clopyridin-2-yl)-2-(5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
881		8-(5-clopyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

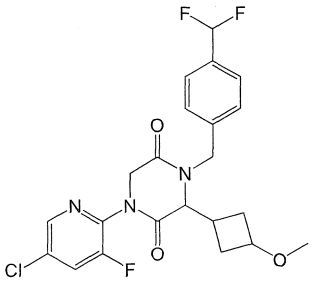
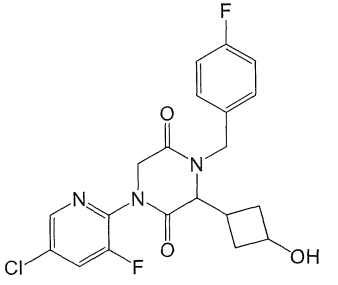
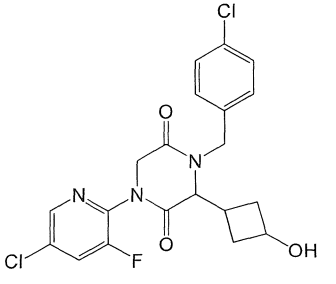
Số	Cấu trúc	Tên
882		8-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
883		8-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-2-(pyridin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

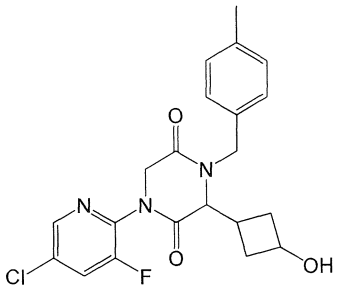
Số	Cấu trúc	Tên
884		8-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-2-(5-flopyridin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion
885		8-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-2-(5-flopyridin-2-yl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion

Số	Cấu trúc	Tên
886		6-(8-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)nicotinonitril
887		6-(8-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-5-(4-flobenzyl)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)nicotinonitril

51521

Số	Cấu trúc	Tên
888		(6R)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
889		1-(5-bromo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-metoxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion
890		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(3-metoxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion

Số	Cấu trúc	Tên
891		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(diflometyl)benzyl)-3-(3-metoxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
892		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-flobenzyl)-3-(3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion
893		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-clobenzyl)-3-(3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion

Số	Cấu trúc	Tên
894		1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-metylbenzyl)piperazin-2,5-dion

51521

Theo một số phương án biến thể, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây, như hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc phương án biến thể bất kỳ của nó, hoặc hợp chất trong Bảng 1 có thể được đơteri hóa (ví dụ, nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử đơteri). Theo một số phương án biến thể trong số các phương án biến thể này, hợp chất được đơteri hóa ở vị trí duy nhất. Trong các phương án biến thể khác, hợp chất được đơteri hóa ở nhiều vị trí. Các hợp chất được đơteri hóa có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu đã được đơteri hóa theo cách tương tự như việc điều chế các hợp chất không được đơteri hóa tương ứng. Nguyên tử hydro cũng có thể được thay thế bằng nguyên tử đơteri bằng cách sử dụng phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực này.

Công thức bất kỳ được đưa ra ở đây, như Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), nhằm biểu thị các hợp chất có cấu trúc được mô tả bằng công thức cấu trúc cũng như các biến thể hoặc dạng nhất định. Đặc biệt, các hợp chất có công thức bất kỳ nêu trong bản mô tả này có thể có tâm không đối xứng và do đó tồn tại ở các dạng đồng phân đối ảnh hoặc không đối quang khác nhau. Tất cả các đồng phân quang học và đồng phân lập thể của các hợp chất có công thức chung, và hỗn hợp của chúng theo bất kỳ tỷ lệ nào, đều được coi là thuộc phạm vi của công thức đó. Do đó, công thức bất kỳ được đưa ra ở đây nhằm biểu thị raxemat, một hoặc nhiều dạng đồng phân đối ảnh, một hoặc nhiều dạng đồng phân không đối quang, một hoặc nhiều dạng đồng phân cản quay, và các hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ. Khi hợp chất trong Bảng 1 được mô tả với cấu hình hóa học lập thể cụ thể, sáng chế cũng đề xuất cấu hình hóa học lập thể thay thế bất kỳ của hợp chất, cũng như hỗn hợp của các đồng phân lập thể của hợp chất theo tỷ lệ bất kỳ. Ví dụ, khi hợp chất trong Bảng 1 có tâm lập thể ở cấu hình hóa học lập thể "S", sáng chế cũng đề xuất đồng phân đối ảnh của hợp chất trong đó tâm lập thể đó có cấu hình hóa học lập thể "R". Tương tự như vậy, khi hợp chất trong Bảng 1 có tâm lập thể ở cấu hình "R", sáng chế cũng đề xuất đồng phân đối ảnh của hợp chất có cấu hình hóa học lập thể "S". Sáng chế cũng đề xuất các hỗn hợp của hợp chất có cả cấu hình hóa học lập thể "S" và "R". Ngoài ra, nếu một hợp chất trong Bảng 1 có hai hoặc nhiều tâm điểm lập thể, thì sáng chế cũng đề xuất chất đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang bất kỳ của hợp chất. Ví dụ, nếu hợp chất trong Bảng 1 chứa tâm lập thể thứ nhất và tâm lập thể thứ hai với các cấu hình hóa học lập thể "R" và "R" tương ứng, sáng chế

cũng đề xuất các đồng phân lập thể của hợp chất có tâm lập thể thứ nhất và thứ hai với các cấu hình hóa học lập thể "S" và "S", tương ứng, các cấu hình hóa học lập thể "S" và "R", tương ứng, và cấu hình hóa học lập thể "R" và "S" tương ứng. Nếu hợp chất trong Bảng 1 chứa tâm lập thể thứ nhất và tâm lập thể thứ hai với các cấu hình hóa học lập thể "S" và "S" tương ứng, sáng chế cũng đề xuất các chất đồng phân lập thể của hợp chất có tâm lập thể thứ nhất và thứ hai có cấu hình hóa học lập thể "R" và "R", tương ứng, cấu hình hóa học lập thể "S" và "R", tương ứng và cấu hình hóa học lập thể "R" và "S", tương ứng. Nếu hợp chất trong Bảng 1 chứa tâm lập thể thứ nhất và tâm lập thể thứ hai có cấu hình hóa học lập thể "S" và "R" tương ứng, sáng chế cũng đề xuất các chất đồng phân lập thể của hợp chất có tâm lập thể thứ nhất và thứ hai có cấu hình hóa học lập thể "R" và "S" tương ứng, cấu hình hóa học lập thể "R" và "R" tương ứng và cấu hình hóa học lập thể "S" và "S", tương ứng. Tương tự, nếu hợp chất trong Bảng 1 chứa tâm lập thể thứ nhất và tâm lập thể thứ hai với các cấu hình hóa học lập thể "R" và "S" tương ứng, sáng chế cũng đề xuất các đồng phân lập thể của hợp chất có tâm lập thể thứ nhất và thứ hai với các cấu hình hóa học lập thể "S" và "R", tương ứng, và các cấu hình hóa học lập thể "R" và "R", tương ứng và cấu hình hóa học lập thể "S" và "S", tương ứng. Hơn nữa, các cấu trúc nhất định có thể tồn tại dưới dạng đồng phân hình học (tức là đồng phân *cis* và đồng phân *trans*), các chất hỗ biến hoặc đồng phân cản quay. Ngoài ra, công thức bất kỳ nêu ở đây cũng được dự định đề cập đến dạng bất kỳ trong số các dạng hydrat, solvat, và các dạng vô định hình và đa hình của các hợp chất đó, và các hỗn hợp của chúng, ngay cả khi các dạng đó không được liệt kê một cách rõ ràng. Theo một số phương án, dung môi là nước và các solvat là hydrat.

Các ví dụ đại diện về các hợp chất được nêu chi tiết ở đây, bao gồm các chất trung gian và các hợp chất cuối cùng, được mô tả trong các bảng và các phần khác trong bản mô tả này. Cần phải hiểu rằng trong một khía cạnh, hợp chất bất kỳ có thể được sử dụng trong các phương pháp được nêu chi tiết ở đây, bao gồm, nếu có thể, các hợp chất trung gian có thể được phân lập và sử dụng cho cá thể hoặc đối tượng.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể có mặt dưới dạng các muối ngay cả khi muối không được mô tả, và cần phải hiểu rằng các chế phẩm và phương pháp được đề xuất ở đây bao gồm tất cả các muối và solvat của các hợp chất được mô tả ở đây, cũng như các dạng không phải là muối và không phải solvat của hợp chất, cũng như được hiểu rõ bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, các muối của hợp chất được đề xuất ở đây là muối dược dụng.

Theo một phương án biến thể, các hợp chất ở đây là các hợp chất tổng hợp được điều chế để sử dụng cho cá thể hoặc đối tượng. Theo một phương án biến thể khác, các chế phẩm được đề cập có chứa hợp chất ở dạng gần như tinh khiết. Theo một phương án biến thể khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm dược chứa hợp chất được nêu chi tiết ở đây và chất mang dược dụng. Theo một phương án biến thể khác, các phương pháp sử dụng hợp chất được đề xuất. Các dạng tinh chế, các dược phẩm và các phương pháp sử dụng hợp chất phù hợp với hợp chất nào hoặc dạng bất kỳ của chúng được nêu chi tiết ở đây.

Phương án hoặc biến thể bất kỳ của G^1, R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, và R^5 được đề cập ở đây đều có thể được kết hợp với mọi phương án hoặc biến thể khác của G^1, R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, và R^5, như thể mỗi kết hợp đã được mô tả riêng lẻ và cụ thể.

Phương án hoặc biến thể bất kỳ của G^1, R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, R^5, R^{1a}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, m, n, p, q, X, và Q được đề cập ở đây đều có thể được kết hợp với mọi phương án hoặc biến thể khác của G^1, R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, R^5, R^{1a}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, m, n, p, q, X, và Q, như thể mỗi kết hợp đã được mô tả riêng lẻ và cụ thể.

Như được sử dụng ở đây, khi bất kỳ biến thể nào xuất hiện nhiều hơn một lần trong công thức hóa học, thì định nghĩa của nó đối với mỗi lần xuất hiện độc lập với định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện khác.

Công thức (I) bao gồm tất cả các công thức con của nó. Ví dụ, Công thức (I) bao gồm các hợp chất có Công thức (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), và (In-2).

Các tên hợp chất nhất định được đề cập ở đây, bao gồm trong Bảng 1, được cung cấp bởi ChemBioDraw Professional 15.0.0.106. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các hợp chất có thể được đặt tên hoặc xác định bằng cách sử dụng nhiều hệ danh pháp và ký hiệu được công nhận phổ biến khác nhau. Bằng cách lấy ví dụ, các hợp chất có thể được đặt tên hoặc xác định bằng tên thông thường, tên hệ thống hoặc tên không hệ thống. Các hệ thống danh pháp và ký hiệu thường được công nhận trong lĩnh vực hóa học bao gồm, ví dụ, Dịch vụ Tóm tắt Hóa chất (Chemical Abstract Service - CAS), ChemBioDraw Ultra và Liên minh Quốc tế về Hóa học cơ bản và Hóa học ứng dụng (International Union of Pure and Applied Chemistry - IUPAC).

Các chế phẩm

Sáng chế cũng đề xuất các chế phẩm, như chế phẩm dược, mà bao gồm hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây và một hoặc nhiều tác nhân dược bổ sung, dược chất, tá dược, chất mang, tá dược, và các loại tương tự. Các tác nhân dược và dược chất thích hợp bao gồm những chất được mô tả ở đây. Theo một số phương án, chế phẩm dược chứa tá dược hoặc tá dược dược dụng và ít nhất một thực thể hóa học như được mô tả ở đây. Ví dụ về tá dược dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, manitol, lactoza, tinh bột, magie stearat, natri sacarin, bột hoạt thạch, xenluloza, natri crosscarmelloza, glucoza, gelatin, sucroza, và magie cacbonat. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các chế phẩm, như chế phẩm dược chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dược dụng bao gồm hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số khía cạnh, chế phẩm có thể chứa chất trung gian tổng hợp có thể được sử dụng để điều chế hợp chất được mô tả ở đây. Các chế phẩm được mô tả ở đây có thể chứa bất kỳ tác nhân hoạt động hoặc không hoạt động thích hợp nào khác.

Chế phẩm bất kỳ được mô tả ở đây có thể là vô trùng hoặc chứa các thành phần vô trùng. Việc làm vô trùng có thể đạt được bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất hoặc thể liên hợp về cơ bản là tinh khiết.

Sáng chế cũng đề xuất các chế phẩm dược được đóng gói, bao gồm dược phẩm như được mô tả ở đây và hướng dẫn sử dụng chế phẩm để điều trị bệnh nhân bị bệnh hoặc tình trạng được mô tả ở đây.

Các phương pháp sử dụng

Các hợp chất và dược phẩm ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng ở cá thể hoặc đối tượng.

Khi được sử dụng theo cách dự phòng, các hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây có thể ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn phát triển hoặc làm giảm mức độ của bệnh hoặc rối loạn có thể phát triển ở cá thể hoặc đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, các hợp chất và dược phẩm được bộc lộ ở đây được cho là hoạt động bằng cách ức chế myosin. Sự ức chế này có khả năng làm giảm số lượng các đầu myosin độc lập tương tác với các sợi actin làm giảm số lượng co bóp. Việc làm giảm sự co bóp của cơ tim có thể quan trọng đối với việc điều trị các bệnh tim, trong đó co bóp quá mức là một vấn đề. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tim ở cá thể hoặc đối tượng, bao gồm việc cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tim ở đối tượng cần điều trị bao gồm việc cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả trong điều trị của ít nhất một thực thể hóa học như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh tim ở đối tượng cần điều trị bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả trong điều trị của ít nhất một thực thể hóa học như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh tim đã được chẩn đoán hoặc đã được xác định ở đối tượng cần điều trị bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả trong điều trị của ít nhất một thực thể hóa học như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp ngăn ngừa bệnh tim ở đối tượng cần ngăn ngừa, phương pháp này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hiệu quả trong điều trị của ít nhất một thực thể hóa học như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc để điều trị bệnh tim ở đối tượng. Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong phương pháp điều trị cơ thể người hoặc động vật bằng liệu pháp. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị cơ thể người hoặc động vật bằng liệu pháp. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị và phòng ngừa bệnh tim. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp

chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh tim. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh tim đã được xác lập hoặc chuẩn đoán. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc ngăn ngừa bệnh tim. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến HCM. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến chứng dày thành thất trái thứ phát. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc làm giảm nhẹ triệu chứng liên quan đến bệnh tim. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc làm giảm nguy cơ của triệu chứng liên quan đến bệnh tim. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến khoang tâm thất trái nhỏ, sự tắc nghẽn khoang, co cứng tâm thất trái, tắc nghẽn dòng máu ra khỏi tâm thất trái, phì đại tim, thể tích đột quỵ tim nhỏ, suy giảm thư giãn của tâm thất trái, áp lực đổ đầy tâm thất trái cao, thiếu máu cục bộ cơ tim, hoặc xơ hóa tim. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến khoang tâm thất trái nhỏ và sự tắc nghẽn khoang, sự co cứng tâm thất trái, thiếu máu cục bộ cơ tim, hoặc xơ hóa tim. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-

2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong điều trị chứng loạn dưỡng cơ. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh dự trữ glycogen. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc điều biến sarcomere tim, như ức chế sarcomere tim. Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc tăng cường myosin tim.

Theo một số phương án, đối tượng này là động vật có vú. Theo một số phương án, đối tượng này là chuột nhắt, chuột cống, chó, mèo, lợn, cừu, ngựa, bò hoặc người. Theo một số phương án, đối tượng này là người. Theo một số phương án, đối tượng mắc bệnh tim đã được chẩn đoán hoặc đã phát triển. Theo một số phương án, đối tượng này đã phát triển hoặc chẩn đoán bệnh cơ tim phì đại (HCM). Theo một số phương án, đối tượng này có nguy cơ phát triển bệnh tim. Theo một số phương án, đối tượng này có đột biến làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim. Theo một số phương án, đối tượng có đột biến làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ tim phì đại (HCM). Theo một số phương án, đột biến này là đột biến đốt cơ. Theo một số phương án, đột biến này là đột biến ở chuỗi nặng myosin β (MHC-β), troponin T của cơ tim (cTnT), chuỗi tropomyosin alpha-1 (TPM1), protein liên kết myosin C loại tim (MYBPC3), troponin tim I (cTnI), chuỗi nhẹ thiết yếu myosin (ELC), titin (TTN), đồng dạng chuỗi nhẹ điều hòa myosin 2 tâm thất/cơ tim (MLC-2), alpha actin của cơ tim, protein LIM của cơ (MLP) hoặc protein kinaza - tiểu đơn vị không xúc tác được hoạt hóa AMP gama 2 (PRKAG2). Theo một số phương án, đột biến này là đột biến ở MHC-β. Theo một số phương án, đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán bệnh cơ tim phì đại mà không có bệnh căn di truyền được xác nhận.

Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ cao mắc các hội chứng tiến triển. Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ cao bị rung nhĩ, loạn nhịp nhanh thất, đột quỵ và/hoặc đột tử. Theo một số phương án, đối tượng bị giảm khả năng vận động. Theo một số phương án, khả năng vận động giảm được so sánh với quần thể đối chứng phù hợp với độ tuổi. Theo một số phương án, đối tượng đủ điều kiện để can thiệp phẫu thuật hoặc cắt bỏ qua da để điều trị bệnh tim.

Theo một số phương án, bệnh tim này là bệnh cơ tim phì đại (HCM). Theo một số phương án, bệnh tim này là HCM tắc nghẽn. Theo một số phương án, bệnh tim này là HCM không tắc nghẽn. Theo một số phương án, bệnh HCM này liên quan đến đột biến đốt cơ. Theo một số phương án, bệnh HCM này liên quan đến đột biến không phải đốt cơ. Theo một số phương án, bệnh tim này là HCM tắc nghẽn hoặc không tắc nghẽn gây ra bởi các đột biến đốt cơ và/hoặc không phải đốt cơ. Theo một số phương án, đột biến đốt cơ là đột biến trong chuỗi nặng myosin β (MHC-β), troponin T cơ tim (cTnT), chuỗi tropomyosin alpha-1 (TPM1), kiểu tim protein C không liên kết myosin (MYBPC3), troponin I tim (cTnI), chuỗi nhẹ thiết yếu myosin (ELC), titin (TTN), đồng dạng cơ tim/tâm thất chuỗi nhẹ điều hòa myosin 2 (MLC-2), alpha actin cơ tim, hoặc protein LIM cơ (MLP). Theo một số phương án, đột biến đốt cơ là đột biến trong MHC-β. Theo một số phương án, đột biến không phải đốt cơ là đột biến trong tiểu đơn vị không xúc tác được hoạt hóa bởi protein kinaza AMP gamma 2 (PRKAG2).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến HCM, bao gồm việc cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng là bệnh Fabry, bệnh Danon, các bệnh cơ tim ty thể, hoặc Hội chứng Noonan.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến HCM.

Theo một số phương án, bệnh tim là suy tim với phân suất tống máu bảo tồn (HFpEF). Theo một số phương án, bệnh tim là rối loạn chức năng tâm trương. Theo một số phương án, bệnh tim là bệnh cơ tim. Theo một số phương án, bệnh tim là bệnh cơ tim hạn chế nguyên phát hoặc thứ phát. Theo một số phương án, bệnh tim là tình trạng hoặc các hội chứng gây ra bởi bệnh động mạch vành. Theo một số phương án, bệnh tim là nhồi máu cơ tim hoặc cơn đau thắt ngực. Theo một số phương án, bệnh tim là tắc nghẽn đường ra thất trái. Theo một số phương án, bệnh tim là bệnh tim tăng huyết áp. Theo một số phương án, bệnh tim là bệnh tim bẩm sinh. Theo một số phương án, bệnh tim là thiếu máu

cục bộ tim và/hoặc bệnh tim mạch vành. Theo một số phương án, bệnh tim là bệnh tim do đái tháo đường. Theo các phương án khác, bệnh tim là bệnh tim sung huyết. Theo một số phương án, bệnh tim là suy tim phải. Theo các phương án khác, bệnh tim là hội chứng tim thận. Theo một số phương án, bệnh tim là bệnh cơ tim thâm nhiễm. Theo một số phương án, bệnh tim là tình trạng mà là hoặc liên quan đến sự lão hóa của tim hoặc rối loạn chức năng tâm trương do lão hóa. Theo một số phương án, bệnh tim là tình trạng mà là hoặc liên quan đến phì đại tâm thất trái và/hoặc tái cấu trúc thất trái đồng tâm.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến chứng dày thành thất trái thứ phát ở cá thể hoặc đối tượng, bao gồm việc cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh này là tăng huyết áp, bệnh van tim (hẹp động mạch chủ, hở van hai lá), hội chứng chuyển hóa (đái tháo đường, béo phì), bệnh thận giai đoạn cuối, xơ cứng bì, ngưng thở khi ngủ, chứng thoái hóa tinh bột, bệnh Fabry, mất điều vận Friedreich, bệnh Danon, hội chứng Noonan, hoặc bệnh Pompe.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến chứng dày thành thất trái thứ phát.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp cải thiện triệu chứng liên quan đến bệnh tim ở đối tượng, bao gồm việc cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hội chứng là một hoặc nhiều hội chứng được chọn từ độ đàn hồi của tim kém hoặc giảm, độ giãn thất trái tâm trương kém hoặc giảm, áp lực tâm nhĩ trái bất thường (ví dụ, áp lực nhĩ trái cao bất thường), rung nhĩ kịch phát hoặc vĩnh viễn, tăng áp lực nêm nhĩ trái và mao mạch phổi, tăng áp lực tâm trương thất trái, ngất, giãn tâm thất trong thời kỳ tâm trương, xơ hóa tâm thất, phì đại tâm thất trái, khối lượng cơ thất trái, tăng độ dày thành thất trái, tắc nghẽn khoang giữa thất trái, tăng vận động phía trước tâm thu của van hai lá, tắc nghẽn đường ra

thất trái, đau ngực, khó thở khi gắng sức, tiền ngất xỉu, khả năng gắng sức bất thường và mệt mỏi.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp làm giảm nguy cơ mắc triệu chứng liên quan đến bệnh tim ở đối tượng, bao gồm việc cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hội chứng là một hoặc nhiều được chọn từ đột tử do tim, độ đàn hồi của tim kém hoặc giảm, độ giãn thất trái tâm trương kém hoặc giảm, áp lực nhĩ trái bất thường (ví dụ, áp lực nhĩ trái cao bất thường), rung nhĩ kịch phát hoặc vĩnh viễn, tăng áp lực nêm nhĩ trái và mao mạch phổi, tăng thất trái áp lực tâm trương, ngất xỉu, giãn tâm thất trong thời kỳ tâm trương, xơ hóa tâm thất, phì đại thất trái, khối lượng cơ thất trái, tăng dày thành thất trái, tắc nghẽn khoang giữa thất trái, tăng vận động phía trước tâm thu của van hai lá, tắc nghẽn đường ra thất trái, đau ngực, khó thở khi gắng sức, tiền ngất xỉu, khả năng gắng sức bất thường và mệt mỏi.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến khoang tâm thất trái nhỏ, tắc nghẽn khoang, co thất trái tăng động, cản trở dòng máu ra khỏi tâm thất trái, phì đại cơ tim, thể tích đột quỵ tim nhỏ, suy giảm khả năng giãn của tâm thất trái, áp lực đổ đầy tâm thất trái cao, thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc xơ hóa cơ tim ở cá thể hoặc đối tượng, bao gồm việc cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), hoặc (Ik-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến khoang tâm thất trái nhỏ và sự tắc nghẽn khoang, co bóp tâm thất trái tăng động, thiếu máu cục bộ cơ tim, hoặc xơ hóa tim ở cá thể hoặc đối tượng, bao gồm việc cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình

trạng liên quan đến khoang tâm thất trái nhỏ và sự tắc nghẽn khoang, co bóp tâm thất trái tăng động, thiếu máu cục bộ cơ tim, hoặc xơ hóa tim.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị loạn dưỡng cơ ở cá thể hoặc đối tượng (*ví dụ*, loạn dưỡng cơ Duchenne), bao gồm việc cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc để điều trị loạn dưỡng cơ (*ví dụ*, loạn dưỡng cơ Duchenne).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh dự trữ glycogen ở cá thể hoặc đối tượng, bao gồm việc cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc để điều trị bệnh dự trữ glycogen.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp điều biến sarcomere tim ở cá thể hoặc đối tượng phương pháp này bao gồm cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị bệnh của ít nhất một thực thể hóa học như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp ức chế sarcomere tim, bao gồm việc cho sarcomere tim tiếp xúc với ít nhất một thực thể hóa học như được mô tả trong bản mô tả này, như hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng ít nhất một thực thể hóa học như được mô tả trong bản mô tả này, như hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc để ức chế sarcomere tim ở cá thể hoặc đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp để tăng cường myosin tim ở cá thể hoặc đối tượng phương pháp này bao gồm việc cho cá thể hoặc đối tượng cần điều trị sử dụng

lượng hữu hiệu trong điều trị bệnh của ít nhất một thực thể hóa học như được mô tả ở đây như hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng ít nhất một thực thể hóa học như được mô tả trong bản mô tả này, như hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), hoặc (In-2), hoặc hợp chất trong Bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất thuốc để tăng cường myosin tim ở cá thể hoặc đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các phương pháp còn bao gồm việc theo dõi hiệu quả của việc điều trị. Các ví dụ về các chỉ số bao gồm, nhưng không giới hạn ở việc cải thiện một hoặc nhiều chỉ số sau: phân loại chức năng của Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA), khả năng gắng sức, độ đàn hồi của tim, giãn thất trái tâm trương, áp lực tâm nhĩ trái, rung nhĩ kịch phát hoặc vĩnh viễn, áp lực nêm nhĩ trái và mao mạch phổi, áp lực tâm trương thất trái, ngất, giãn tâm thất trong thời kỳ tâm trương, xơ hóa tâm thất, phì đại thất trái, khối lượng cơ thất trái, độ dày thành thất trái, tắc nghẽn khoang giữa thất trái, tâm thu vận động phía trước van hai lá, trái tắc nghẽn đường ra tâm thất, đau ngực, khó thở khi gắng sức, tiền ngất xỉu, khả năng gắng sức bất thường và mệt mỏi. Các chỉ số này có thể được theo dõi bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này bao gồm tự báo cáo; ECG (điện tâm đồ), bao gồm ECG (điện tâm đồ) lưu động; siêu âm tim; MRI tim; CT; sinh thiết; kiểm tra bài tập tim phổi (CPET); và hoạt tính.

Theo một số phương án, hợp chất này làm giảm sự co bóp của tế bào cơ tim. Theo một số phương án, hợp chất này làm giảm sự co bóp của tế bào cơ tim với mức lớn hơn 40%, như hơn 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, hoặc 90%. Theo một số phương án, hợp chất này làm giảm sự co bóp của tế bào cơ tim 40%-90%, như 40%-80%, 40-70%, 50%-90%, 50%-80% hoặc 50%-70%. Theo một số phương án, hợp chất này không làm thay đổi đáng kể quá trình chuyển tiếp canxi trong tế bào cơ tim. Theo một số phương án, hợp chất này làm giảm hoạt động của ATPaza trong tế bào cơ tim. Các phương pháp đo độ co bóp, hoạt tính ATPaza và quá trình chuyển tiếp canxi được biết đến trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách đánh dấu canxi, ghi điện sinh lý và hình ảnh hiển vi. Theo một số phương án, hợp chất này không ức chế đáng kể hoặc tạo ra protein xytocrom P450 (CYP).

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, đồng phân lập thể của một hợp chất có Công thức (I) hoặc biến thể bất kỳ của nó trong đó cacbon mang các gốc R^{2A} và R^{2B} có cấu hình hóa học lập thể "S" được cho là có nhiều hoạt tính hơn khi được đo bằng thử nghiệm tơ cơ (như thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ B-1) so với chất đồng phân lập thể tương ứng trong đó cacbon mang các gốc R^{2A} và R^{2B} có cấu hình hóa học lập thể "R". Cấu trúc tinh thể thu được đối với hợp chất đại diện có Công thức (I), chứng minh rằng, giữa đồng phân "S" và đồng phân "R", đồng phân lập thể hoạt động hơn, được đo bằng thử nghiệm tơ cơ được mô tả trong Ví dụ B-1, là đồng phân lập thể trong đó cacbon mang gốc R^{2A} và R^{2B} có cấu hình hóa học lập thể "S".

Theo một số phương án, đối tượng có thành tâm thất trái dày hơn bình thường trước khi điều trị. Theo một số phương án, đối tượng có độ dày thành tâm thất trái lớn hơn 15 mm, như lớn hơn 18 mm, 20 mm, 22 mm, 25 mm hoặc 30 mm trước khi điều trị. Theo một số phương án, độ dày thành thất trái giảm hơn 5%, như lớn hơn 8%, 10%, 12%, 15%, 20% hoặc 30% sau khi điều trị. Độ dày thành tâm thất trái có thể được đo bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như siêu âm tim, chụp CT hoặc MRI tim.

Theo một số phương án, đối tượng bị xơ hóa tim bất thường trước khi điều trị. Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa tim bất thường giảm hơn 5%, như hơn 8%, 10%, 12%, 15%, 20% hoặc 30% sau khi điều trị. Mức độ xơ hóa cơ tim có thể được đo bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như sinh thiết hoặc chụp MRI tim.

Theo một số phương án, đối tượng bị suy giảm khả năng gắng sức trước khi điều trị. Theo một số phương án, khả năng gắng sức của đối tượng được tăng lên hơn 5%, như hơn 8%, 10%, 12%, 15%, 20% hoặc 30% sau khi điều trị. Theo một số phương án, khả năng gắng sức được đo bằng thử nghiệm bài tập tim phổi (CPET). CPET đo những thay đổi về mức tiêu thụ oxy (VO_2 tối đa). Các phương pháp đo CPET và VO_2 tối đa được biết đến nhiều trong lĩnh vực này. (Malhotra *và đồng tác giả*, JACC: Heart Failure, 2016, 4(8): 607-616; Guazzi *và đồng tác giả*, J Amer College Cardiol, 2017, 70 (13): 1618-1636; Rowin *và đồng tác giả*, JACC: Cariovasc Imaging, 2017, 10(11):1374-1386). Theo một số phương án, VO_2 tối đa được cải thiện hơn 1 mL/kg/m^2, như hơn 1 mL/kg/m^2, như hơn 1,2 mL/kg/m^2, 1,4 mL/kg/m^2, 1,5 mL/kg/m^2, 1,7 mL/kg/m^2, 2 mL/kg/m^2, 2,2 mL/kg/m^2, 2,5 mL/kg/m^2, 3 mL/kg/m^2, 3,2 mL/kg/m^2, hoặc 3,5 mL/kg/m^2 sau khi điều trị.

Theo một số phương án, đối tượng có phân loại chức năng theo Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA) là II, III, hoặc IV trước khi điều trị. Theo một số phương án, đối tượng có phân loại chức năng theo Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA) là III hoặc IV trước khi điều trị. Theo một số phương án, đối tượng có phân loại chức năng theo Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA) là IV trước khi điều trị. Theo một số phương án, đối tượng vẫn ở cùng nhóm chức năng NYHA hoặc có nhóm chức năng NYHA giảm sau khi điều trị.

Theo một số phương án, VO_2 tối đa được cải thiện hơn 1 mL/kg/m^2, như hơn 1,2 mL/kg/m^2, 1,4 mL/kg/m^2, 1,5 mL/kg/m^2, 1,7 mL/kg/m^2, hoặc 2 mL/kg/m^2 và đối tượng nhóm chức năng NYHA giảm sau khi điều trị. Theo một số phương án, VO_2 tối đa được cải thiện hơn 2,5 mL/kg/m^2, 3 mL/kg/m^2, 3,2 mL/kg/m^2, hoặc 3,5 mL/kg/m^2 và đối tượng vẫn ở cùng nhóm chức năng NYHA hoặc nhóm chức năng NYHA giảm sau khi điều trị.

Theo một số phương án, chức năng hàng ngày và/hoặc mức độ hoạt động của đối tượng được cải thiện sau khi điều trị. Chức năng hàng ngày được cải thiện và/hoặc mức độ hoạt động có thể được đo, ví dụ, bằng cách ghi nhật ký hành trình hoặc hoạt động, như màn hình FitBit hoặc giống FitBit.

Theo một số phương án, đối tượng giảm một hoặc nhiều triệu chứng bao gồm giảm khó thở, giảm đau ngực, giảm gánh nặng rối loạn nhịp tim, như rung nhĩ và loạn nhịp thất, giảm tỷ lệ suy tim và giảm tắc nghẽn đường ra tâm thất sau khi điều trị..

Liều lượng

Các hợp chất và các chế phẩm được bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả này được sử dụng với liều lượng hữu hiệu trọng điều trị, ví dụ, liều lượng đủ để điều trị tình trạng bệnh. Mặc dù các mức liều dùng cho người vẫn chưa được tối ưu hóa cho các thực thể hóa học được mô tả ở đây, nói chung, liều hàng ngày nằm trong khoảng 0,01 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể; theo một số phương án, từ khoảng 0,05 đến 10,0 mg/kg trọng lượng cơ thể, và theo một số phương án, từ khoảng 0,10 đến 1,4 mg/kg trọng lượng cơ thể. Do đó, để sử dụng cho người 70 kg, theo một số phương án, phạm vi liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ 0,7 đến 7000 mg mỗi ngày; theo một số phương án, khoảng từ 3,5 đến 700,0 mg mỗi ngày và theo một số phương án, khoảng từ 7 đến 100,0 mg mỗi ngày. Lượng thực thể hóa chất được sử dụng sẽ phụ thuộc vào, ví dụ, đối tượng và tình trạng bệnh đang được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh, cách thức và lịch biểu sử dụng và đánh giá

của bác sĩ kê đơn. Ví dụ, phạm vi liều lượng lấy làm ví dụ để sử dụng theo đường miệng là từ khoảng 5 mg đến khoảng 500 mg mỗi ngày và liều lượng sử dụng theo đường trong tĩnh mạch lấy làm ví dụ là từ khoảng 5 mg đến khoảng 500 mg mỗi ngày, mỗi loại tùy thuộc vào dược động học củhợp chất.

Liều hàng ngày là tổng lượng được sử dụng trong một ngày. Liều hàng ngày có thể, nhưng không giới hạn, được dùng cách ngày, cách ngày, hàng tuần, 2 tuần một lần, hàng tháng, hoặc một khoảng thời gian thay đổi. Theo một số phương án, liều hàng ngày được sử dụng trong khoảng thời gian từ một ngày cho đến hết đời. Theo một số phương án, liều hàng ngày được sử dụng mỗi ngày một lần. Theo một số phương án, liều hàng ngày được dùng làm nhiều liều chia nhỏ, như chia làm 2, 3 hoặc 4 lần. Theo một số phương án, liều hàng ngày được dùng làm 2 liều chia nhỏ.

Việc sử dụng các hợp chất và chế phẩm được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây có thể thông qua bất kỳ phương thức sử dụng nào được chấp nhận đối với các tác nhân điều trị bao gồm nhưng không giới hạn ở phương thức sử dụng qua đường miệng, dưới lưỡi, dưới da, ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch, trong mũi, khu trú, qua da, trong phúc mạc, trong cơ, trong phổi, âm đạo, trực tràng, hoặc nội nhãn. Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng qua đường miệng hoặc tiêm tĩnh mạch. Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây được sử dụng qua đường miệng.

Chế phẩm dược dụng bao gồm các dạng liều lượng rắn, bán rắn, lỏng và khí dung, như dạng viên nén, viên nang, bột, chất lỏng, hỗn dịch, thuốc đạn và dạng khí dung. Các hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng ở dạng liều lượng giải phóng duy trì hoặc có kiểm soát (ví dụ, thuốc viên giải phóng có kiểm soát/duy trì, thuốc tiêm dự trữ, bơm thẩm thấu, hoặc các dạng cao dán qua da (bao gồm cả dạng điện chuyển)) trong thời gian kéo dài, và/hoặc dung theo xung với tốc độ xác định trước. Theo một số phương án, chế phẩm được cung cấp ở dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng một lần với liều lượng chính xác.

Các hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược thông thường (ví dụ, manitol, lactoza, tinh bột, magie stearat, natri sacarin, bột hoạt thạch, xenluloza, natri crosscarmelloza, glucoza, gelatin, sucroza, magie cacbonat). Nếu muốn, dược phẩm cũng

có thể chứa một lượng nhỏ các chất phụ trợ không độc như chất làm ướt, chất tạo nhũ, chất làm tan, chất đệm pH và những chất tương tự (ví dụ, natri axetat, natri xitrat, dẫn xuất xyclodextrin, sorbitan monolaurat, trietanolamin axetat, trietanolamin oleat). Nói chung, tùy thuộc vào phương thức sử dụng dự kiến, dược phẩm sẽ chứa khoảng 0,005% đến 95%, hoặc khoảng 0,5% đến 50%, theo trọng lượng của hợp chất được bộc lộ và/hoặc mô tả trong bản mô tả này. Các phương pháp thực tế để bào chế các dạng liều lượng như vậy đã được biết, hoặc sẽ rõ ràng, đối với những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này; ví dụ, xem *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Theo một số phương án, các chế phẩm sẽ có dạng thuốc viên hoặc viên nén và do đó chế phẩm có thể chứa, cùng với các hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả trong bản mô tả này, một hoặc nhiều chất pha loãng (ví dụ, lactoza, sucroza, dicanxi phosphat), chất bôi trơn (ví dụ, magie stearat), và/hoặc chất kết dính (ví dụ, tinh bột, gôm acacia, polyvinylpyrolidin, gelatin, xenluloza, dẫn xuất xenluloza). Các dạng liều lượng rắn khác bao gồm bột, marume, dung dịch hoặc hỗn dịch (ví dụ, trong propylen cacbonat, dầu thực vật hoặc triglyxerit) được bao nang trong viên nang gelatin.

Các chế phẩm dược dụng dạng lỏng, ví dụ, có thể được điều chế bằng cách hòa tan, phân tán hoặc huyền phù, v.v. hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây và các phụ gia dược phẩm tùy chọn trong chất mang (ví dụ, nước, nước muối, dextroza dạng nước, glyxerol, glycol, etanol hoặc các chất tương tự) để tạo thành dung dịch hoặc hỗn dịch. Thuốc tiêm có thể được bào chế ở dạng thông thường, như hỗn dịch hoặc dung dịch lỏng, nhũ dịch, hoặc ở dạng rắn thích hợp để hòa tan hoặc tạo hỗn dịch trong chất lỏng trước khi tiêm. Tỷ lệ phần trăm của hợp chất có trong các chế phẩm tiêm như vậy, ví dụ, phụ thuộc vào bản chất vật lý của hợp chất, hoạt tính của hợp chất và nhu cầu của đối tượng. Tuy nhiên, tỷ lệ phần trăm của thành phần hoạt tính từ 0,01% đến 10% trong dung dịch có thể được sử dụng và có thể cao hơn nếu chế phẩm là chất rắn, sau đó sẽ được pha loãng thành nồng độ khác. Theo một số phương án, chế phẩm sẽ bao gồm từ khoảng 0,2 đến 2% hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây ở dạng dung dịch.

Chế phẩm dược chứa các hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng cho đường hô hấp dưới dạng khí dung hoặc dung dịch cho máy xông khí dung, hoặc dưới dạng bột nhỏ mịn để bơm phun, một mình hoặc kết hợp với chất mang

trơ như lactoza. Trong trường hợp như vậy, các hạt của dược phẩm có thể có đường kính nhỏ hơn 50 micro, hoặc theo một số phương án, nhỏ hơn 10 micro.

Ngoài ra, dược phẩm có thể bao gồm hợp chất được bộc lộ và/hoặc được mô tả ở đây và một hoặc nhiều tác nhân dược, dược chất, chất phụ trợ bổ sung và các chất tương tự. Các tác nhân dược và dược chất thích hợp bao gồm những chất được mô tả ở đây.

Bộ kít

Sáng chế cũng đề xuất các vật phẩm sản xuất và bộ kít có chứa hợp chất hoặc chế phẩm dược bất kỳ được cung cấp ở đây. Vật phẩm sản xuất có thể bao gồm vật chứa có nhãn. Các vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ và ống nghiệm. Các vật chứa có thể được tạo ra từ nhiều loại vật liệu khác nhau như thủy tinh hoặc nhựa. Vật chứa có thể chứa chế phẩm dược được đề cập trong bản mô tả này. Nhãn trên bao bì có thể chỉ ra rằng dược phẩm được sử dụng để ngăn ngừa, điều trị hoặc ngăn chặn tình trạng được mô tả ở đây và cũng có thể chỉ ra hướng dẫn sử dụng *in vivo* hoặc *in vitro*.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các bộ kít chứa hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây và hướng dẫn sử dụng. Bộ kít có thể chứa các hướng dẫn sử dụng để điều trị bệnh tim ở một cá nhân hoặc đối tượng cần điều trị. Ngoài ra, bộ kít có thể chứa vật liệu hoặc thiết bị bất kỳ có thể được sử dụng để cấp hợp chất hoặc chế phẩm, như lọ, ống tiêm hoặc túi IV (túi tiêm truyền tĩnh mạch). Bộ kít cũng có thể chứa bao gói vô trùng.

Các dạng kết hợp

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các liệu pháp và/hoặc tác nhân điều trị khác hữu ích trong việc điều trị các rối loạn, bệnhhoặc tình trạng nói trên.

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây có thể được kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp khác để điều trị bệnh tim, như HCM hoặc HFpEF. Theo một số phương án, một hoặc nhiều liệu pháp bao gồm các liệu pháp làm chậm sự tiến triển của bệnh suy tim bằng cách điều hòa giảm sự kích thích hoóc môn thần kinh của tim và cố gắng ngăn chặn quá trình tái cấu trúc của tim (ví dụ, các chất ức chế ACE, các chất phong bế thụ thể angiotensin (ARB), các chất phong bế β, các chất đối kháng thụ thể aldosteron, hoặc các chất ức chế endopeptidaza thần kinh). Theo một số phương án, một hoặc nhiều liệu pháp bao gồm các liệu pháp cải thiện chức năng tim bằng cách kích thích sự co bóp

của tim (ví dụ, các chất có tác dụng hướng cơ dương tính, như chủ vận β-adrenergic dobutamin hoặc ức chế phosphodiesteraza milrinon). Theo các phương án khác, một hoặc nhiều liệu pháp bao gồm các liệu pháp làm giảm tác dụng nén trước của tim (ví dụ, thuốc lợi tiểu, như furosemit) hoặc tác dụng nén sau của tim (thuốc giãn mạch thuộc nhóm bất kỳ, bao gồm nhưng không giới hạn ở các chất phong bế kênh canxi, các chất ức chế men phosphodiesteraza, các chất đối kháng thụ thể endothelin, các chất ức chế renin, hoặc các chất điều biến myosin cơ trơn).

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả và/hoặc bộc lộ ở đây có thể được kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp khác để điều trị HCM hoặc HFpEF. Theo một số phương án, hợp chất và/chế phẩm có thể được kết hợp với các chất phong bế β, verapamil và/hoặc disopyramit.

Các phương pháp tổng hợp tổng quát

Các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), và (In-2) bây giờ sẽ được mô tả bằng cách viện dẫn các sơ đồ tổng hợp minh họa cho quy trình điều chế tổng quát của chúng bên dưới và các ví dụ cụ thể tiếp theo. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng, để có được các hợp chất khác nhau ở đây, các nguyên liệu ban đầu có thể được lựa chọn thích hợp để các nhóm thế mong muốn cuối cùng sẽ được mang qua sơ đồ phản ứng mà có hoặc không có sự bảo vệ nếu thích hợp để thu được sản phẩm mong muốn. Cách khác, có thể cần thiết hoặc mong muốn sử dụng, ở vị trí của nhóm thế mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp có thể được mang qua sơ đồ phản ứng và được thay thế thích hợp bằng nhóm thế mong muốn. Ngoài ra, Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng các nhóm bảo vệ có thể được sử dụng để bảo vệ các nhóm chức nhất định (nhóm amino, cacboxy hoặc nhóm mạch bên) khỏi các điều kiện phản ứng và rằng các nhóm đó được loại bỏ dưới các điều kiện tiêu chuẩn khi thích hợp. Trừ khi được chỉ định khác, các nhóm biến như được định nghĩa ở trên tham khảo Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1), và (In-2).

Khi muốn thu được chất đồng phân đối ảnh cụ thể của một hợp chất, điều này có thể được thực hiện từ một hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh tương ứng bằng cách sử dụng quy trình thông thường thích hợp bất kỳ để tách hoặc phân giải các chất đồng phân đối ảnh. Do đó, ví dụ, các dẫn xuất đồng phân không đối quang có thể được tạo ra bằng

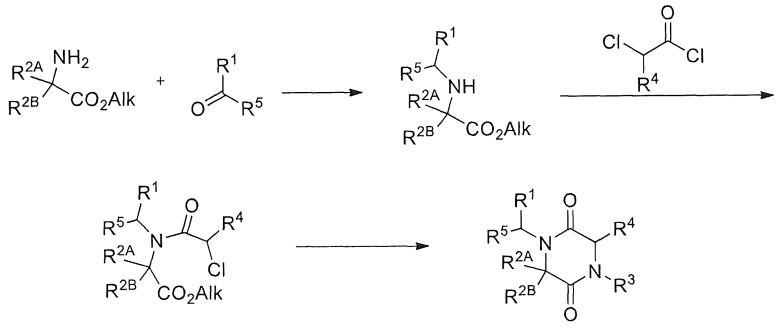
tiến hành phản ứng giữa hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh, ví dụ raxemat, và hợp chất bất đối xứng thích hợp. Sau đó có thể tách các chất đồng phân không đối quang bằng phương tiện thuận tiện bất kỳ, ví dụ bằng cách kết tinh và thu hồi chất đồng phân đối ảnh mong muốn. Trong một quy trình phân giải khác, một raxemat có thể được tách ra bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao tách đồng phân quang học. Ngoài ra, nếu muốn, có thể thu được chất đồng phân đối ảnh cụ thể bằng cách sử dụng chất trung gian bất đối xứng thích hợp trong một trong các quy trình được mô tả.

Phương pháp sắc ký, kết tinh lại và các quy trình tách thông thường khác cũng có thể được sử dụng với các chất trung gian hoặc sản phẩm cuối khi muốn thu được một đồng phân cụ thể của một hợp chất hoặc là để tinh chế sản phẩm của phản ứng.

Các phương pháp tổng quát để điều chế hợp chất được mô tả ở đây được mô tả trong các phương pháp được lấy làm ví dụ dưới đây. Các nhóm biến trong các sơ đồ được đưa ra ở đây được định nghĩa như cho Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) và (In-2), hoặc biến thể bất kỳ của chúng. Các hợp chất khác được mô tả ở đây có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong đây có thể được tổng hợp theo sơ đồ 1.

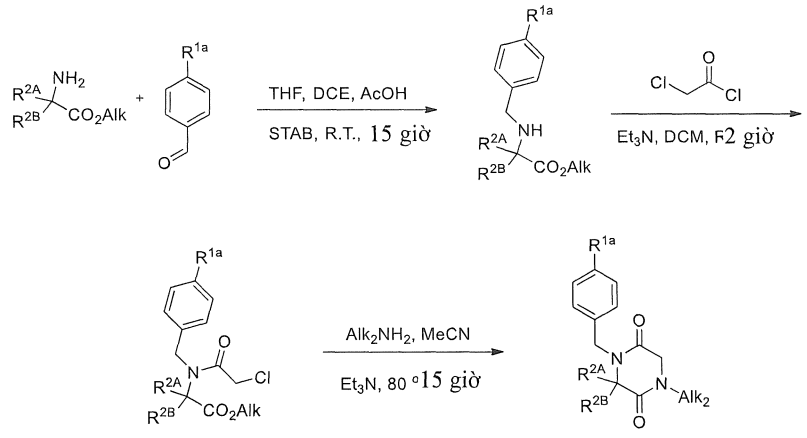
Sơ đồ 1



trong đó R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, và R^5 là như được xác định đối với công thức (I), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Phương án lấy làm ví dụ về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 1 được thể hiện trong Sơ đồ 1a.

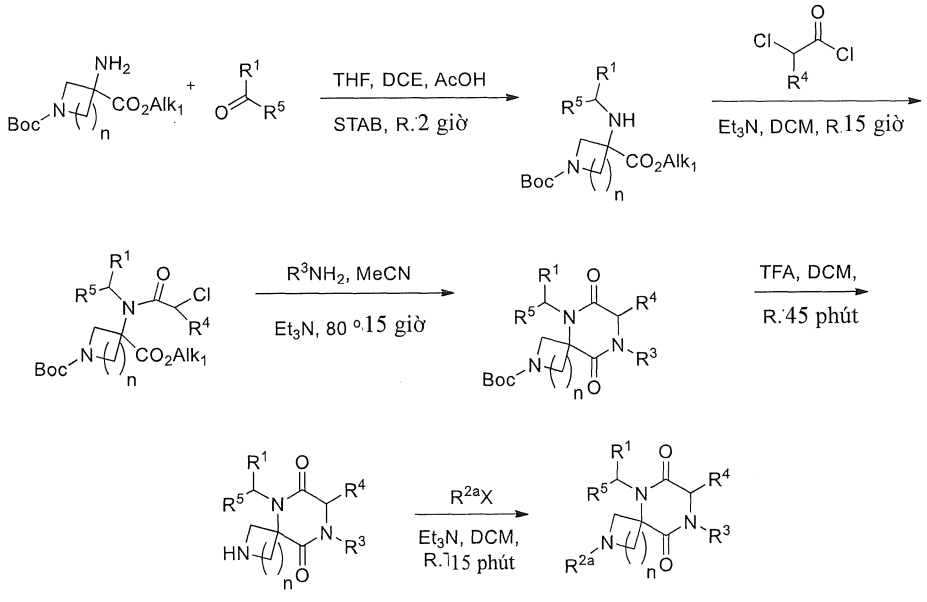
SƠ ĐỒ 1a



trong đó R^{2A} và R^{2B} là như được xác định đối với công thức (I), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây; và trong đó R^{1a} như được xác định trong công thức (If), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 1 được thể hiện trong Sơ đồ 1b.

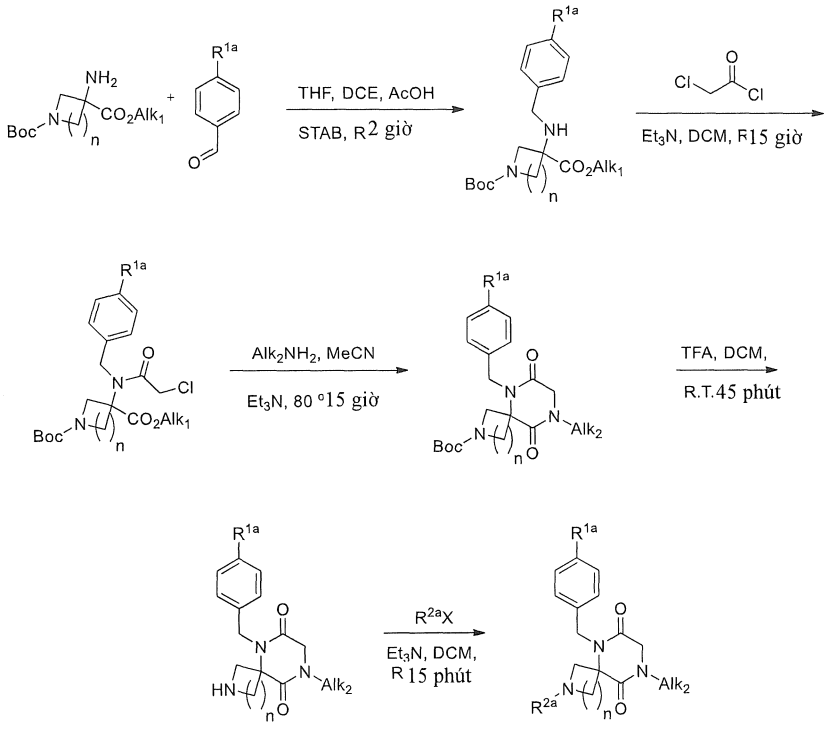
Sơ đồ 1b



trong đó R^1, R^3, R^4, và R^5 là như được xác định đối với công thức (I), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây, và trong đó R^{2a} như được xác định trong công thức (If), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 1 được thể hiện trong Sơ đồ 1c.

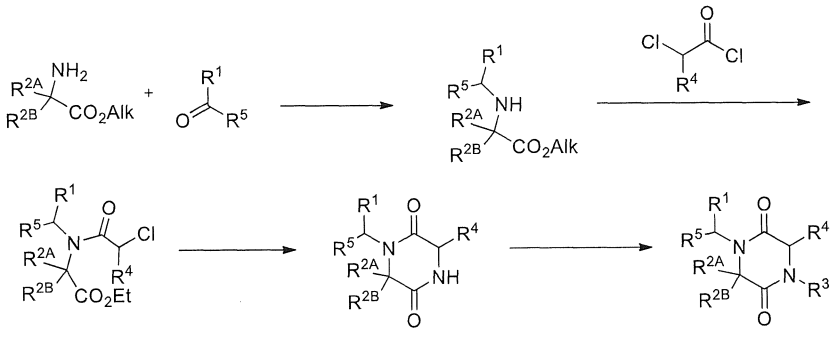
Sơ đồ 1c



trong đó R^{1a} và R^{2a} là như được xác định đối với công thức (If), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong đây có thể được tổng hợp theo sơ đồ 2.

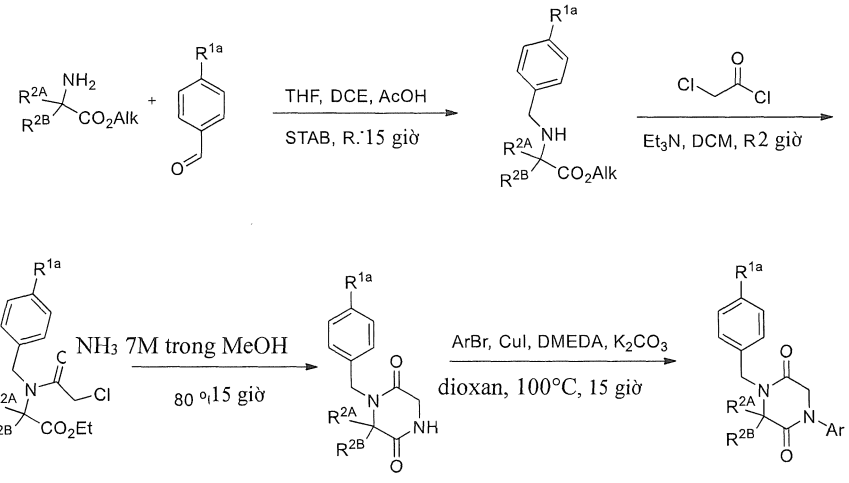
Sơ đồ 2



trong đó R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, và R^5 là như được xác định đối với công thức (I), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 2 được thể hiện trong Sơ đồ 2a.

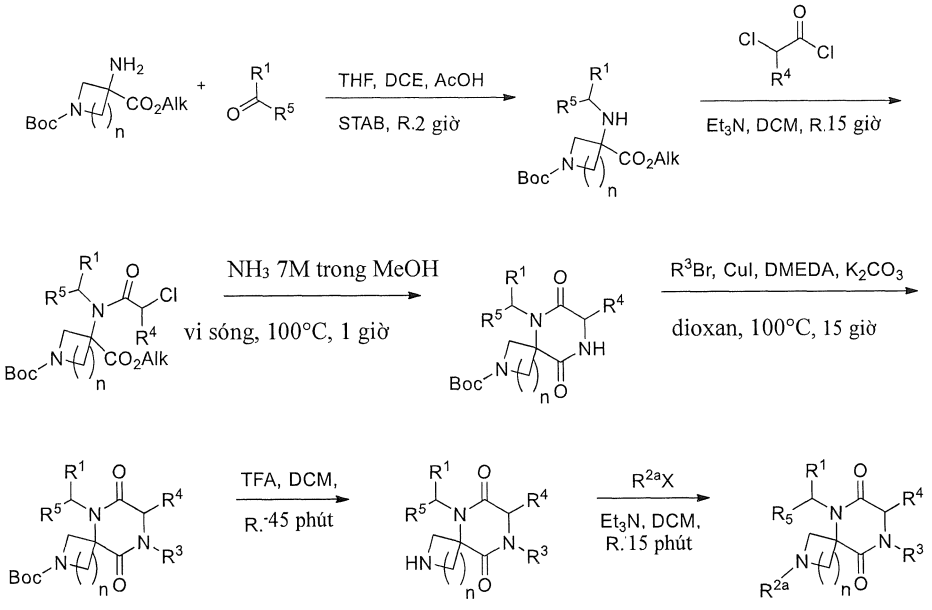
Sơ đồ 2a



trong đó R^{2A} và R^{2B} là như được xác định đối với công thức (I), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây; và trong đó R^{1a} như được xác định trong công thức (If), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 2 được thể hiện trong Sơ đồ 2b.

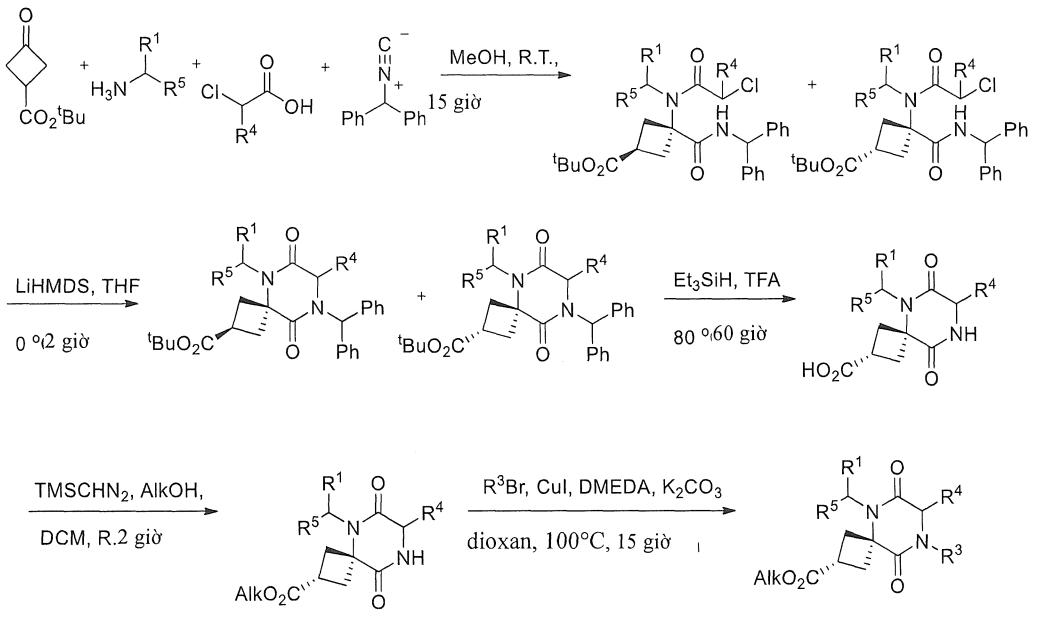
Sơ đồ 2b



trong đó R^1, R^3, R^4, và R^5 là như được xác định đối với công thức (I), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây, trong đó R^{2a} như được xác định trong công thức (If), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây, và trong đó X là halogen.

Phương án lấy làm ví dụ khác (ví dụ, về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 2) được thể hiện trong Sơ đồ 2c.

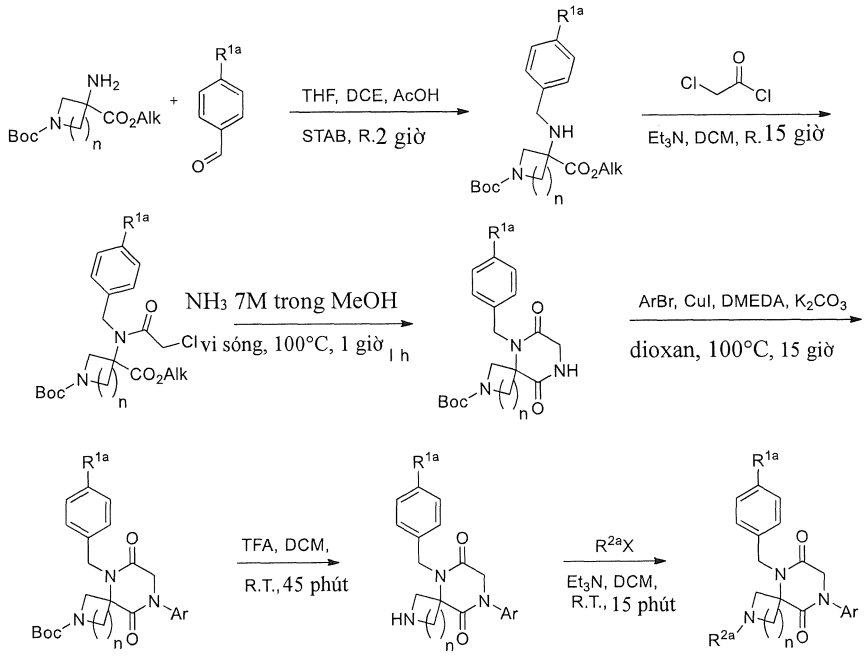
Sơ đồ 2c



trong đó R^1, R^3, R^4, và R^5 là như được xác định đối với công thức (I), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 2 được thể hiện trong Sơ đồ 2d.

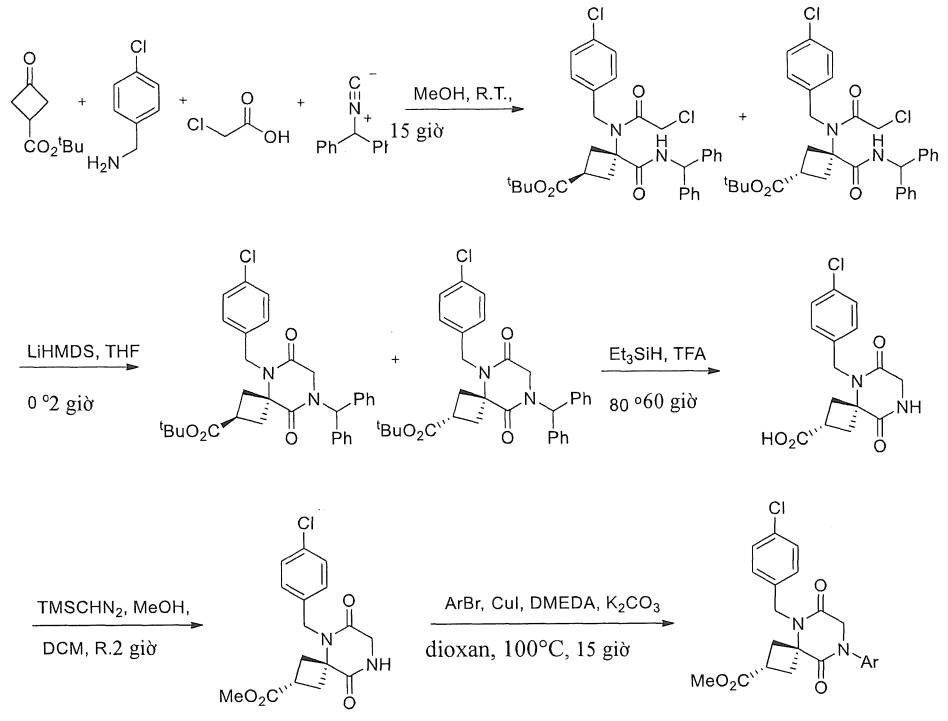
Sơ đồ 2d



trong đó R^{1a} và R^{2a} là như được xác định đối với công thức (If), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

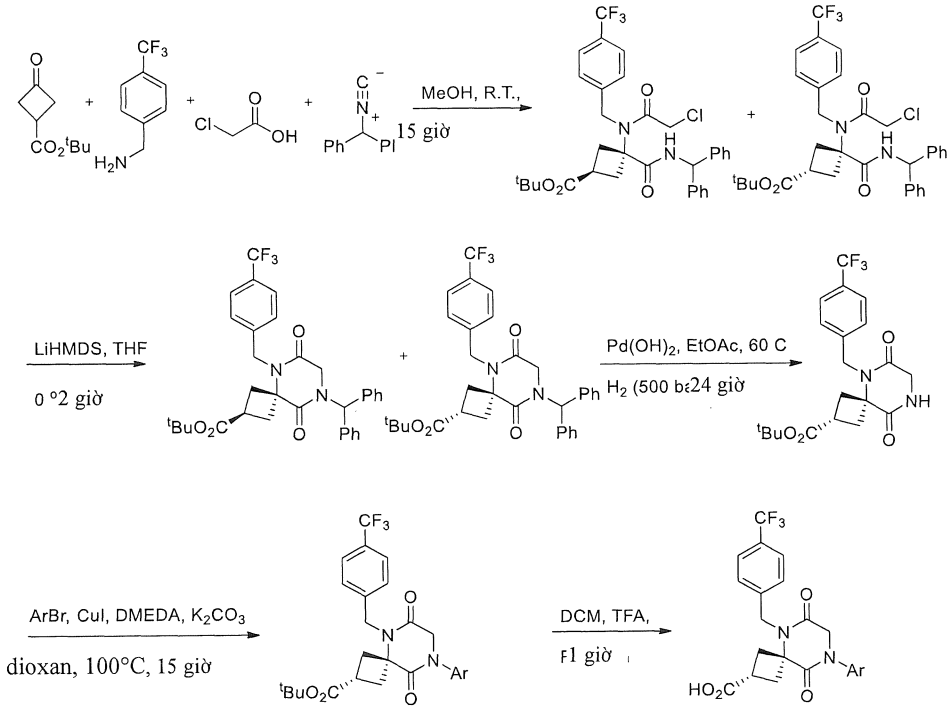
Phương án lấy làm ví dụ khác (ví dụ, về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 2) được thể hiện trong Sơ đồ 2e.

Sơ đồ 2e



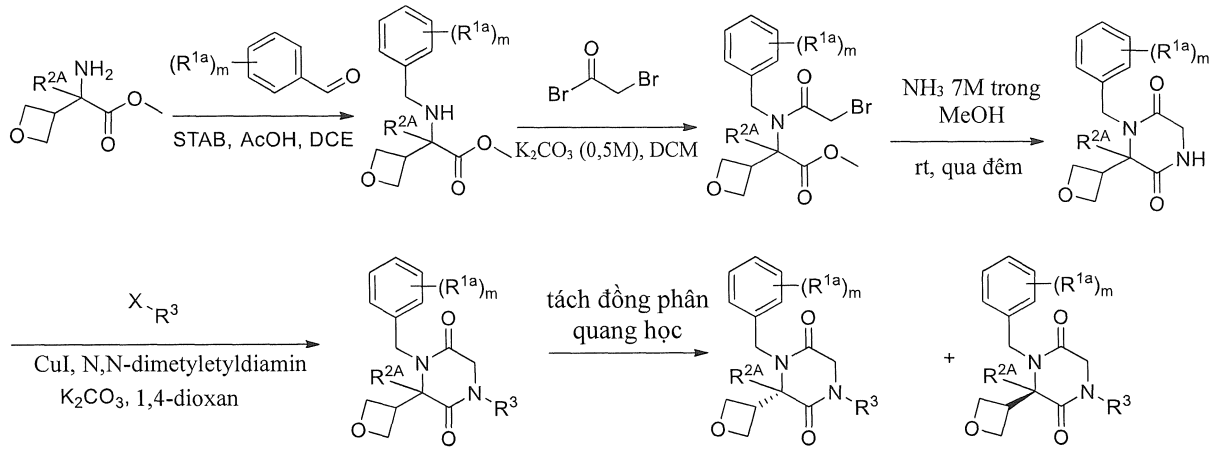
Phương án lấy làm ví dụ khác (ví dụ, về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 2) được thể hiện trong Sơ đồ 2f.

Sơ đồ 2f



Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 2 được thể hiện trong Sơ đồ 2g.

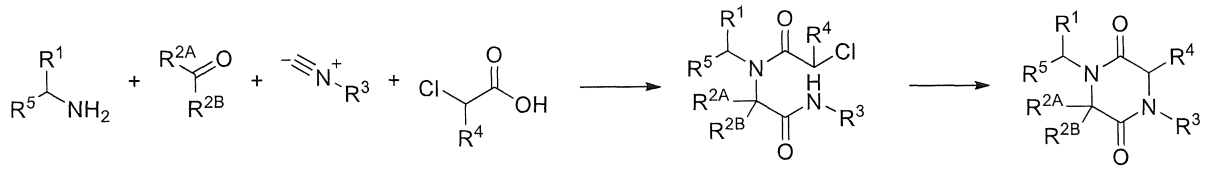
Sơ đồ 2g



trong đó X là halogenua; trong đó R^{2A} và R^3 là như được xác định đối với công thức (I), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây; và trong đó R^{1a} và m là như được xác định đối với công thức (Ik-1), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất trong đây có thể được tổng hợp theo sơ đồ 3.

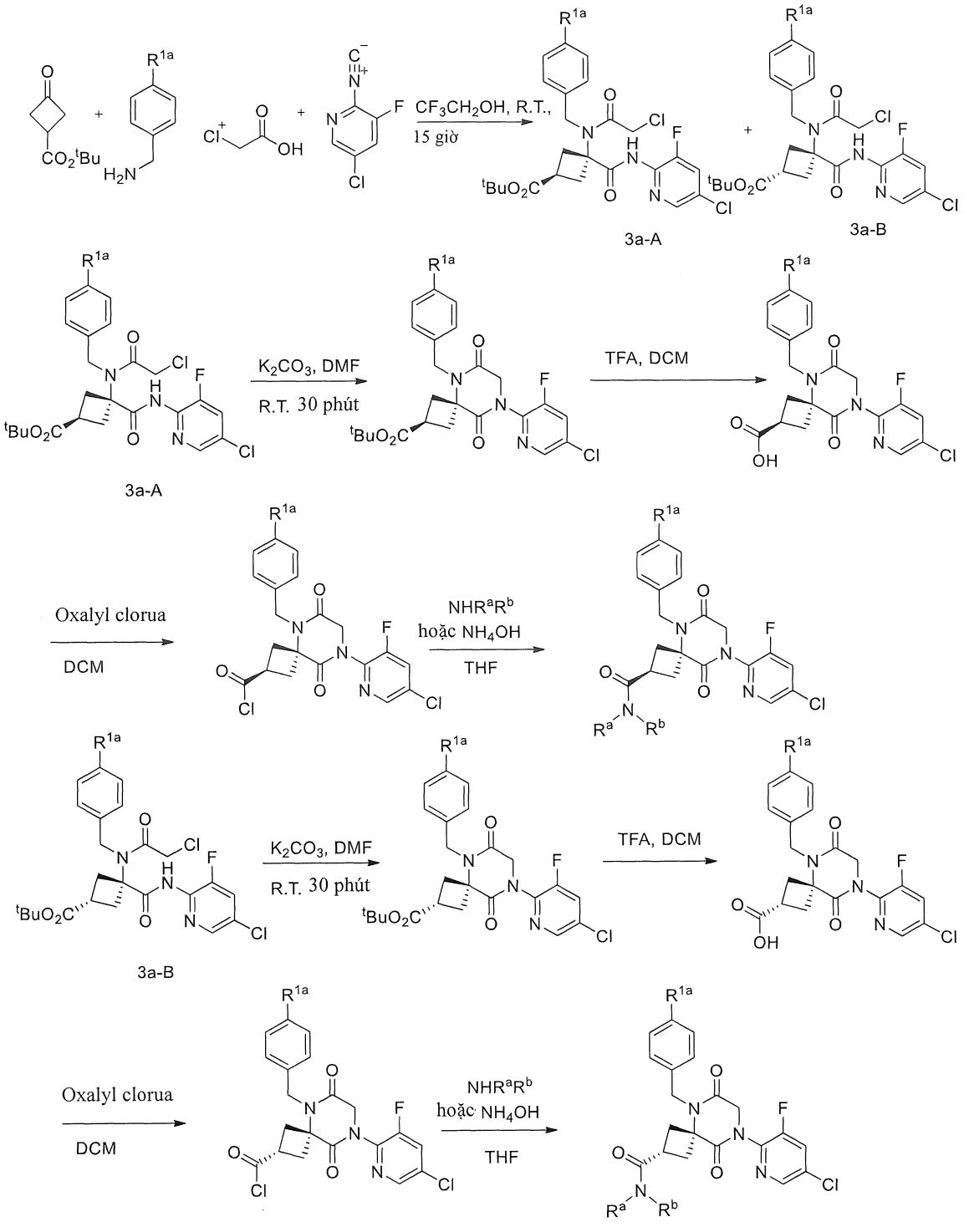
Sơ đồ 3



trong đó R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, và R^5 là như được xác định đối với công thức (I), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 3 được thể hiện trong Sơ đồ 3a.

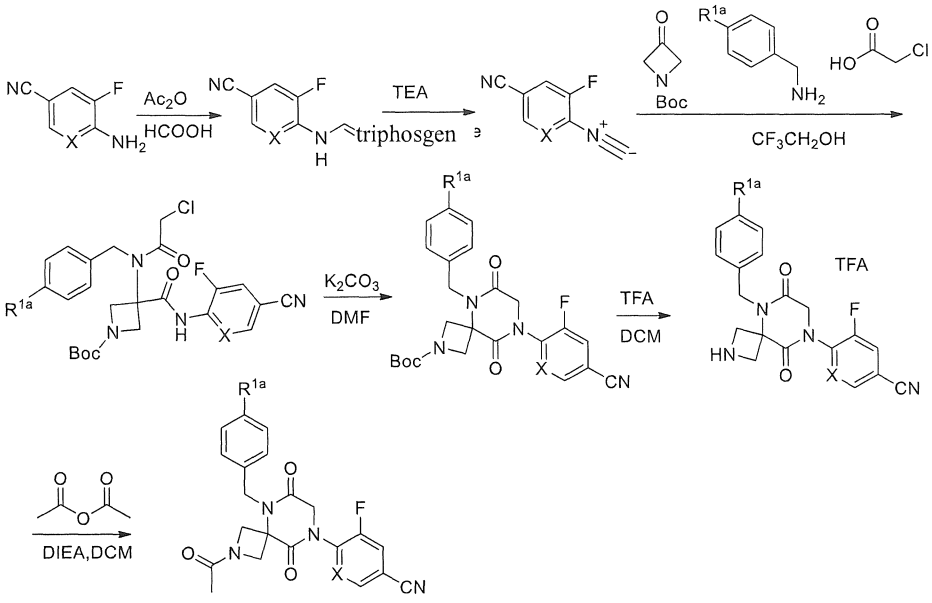
Sơ đồ 3a



trong đó R^{1a} như được xác định trong công thức (If), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây; và trong đó R^a và R^b độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 3 được thể hiện trong Sơ đồ 3b-1.

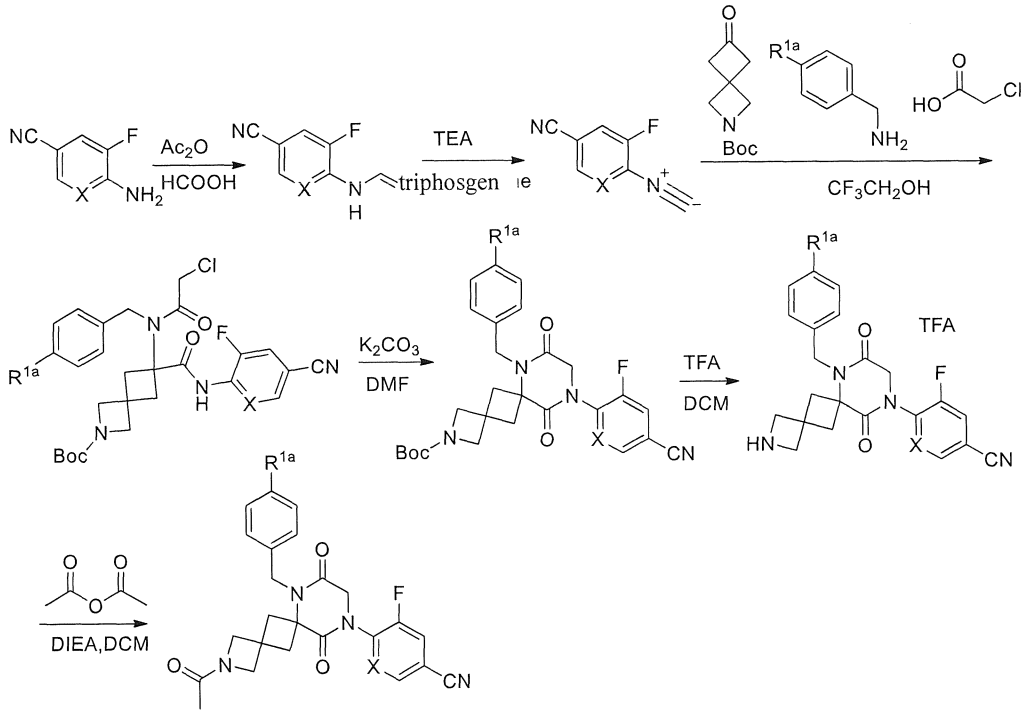
Sơ đồ 3b-1



trong đó X là CH hoặc N; và trong đó R^{1a} như được xác định trong công thức (If), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 3 được thể hiện trong Sơ đồ 3b-2.

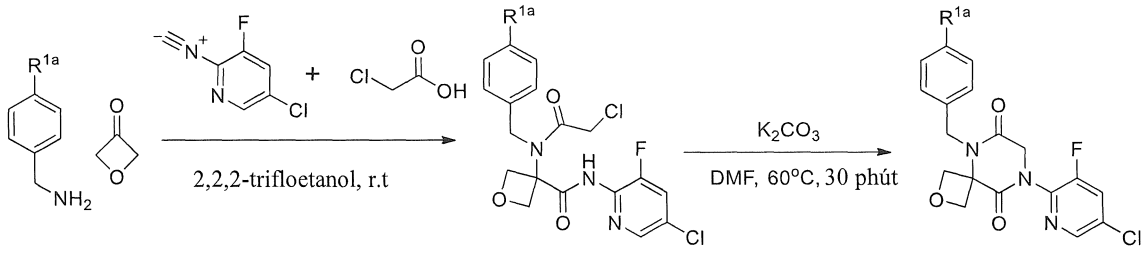
Sơ đồ 3b-2



trong đó X là CH hoặc N; và trong đó R^{1a} như được xác định trong công thức (If), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 3 được thể hiện trong Sơ đồ 3c.

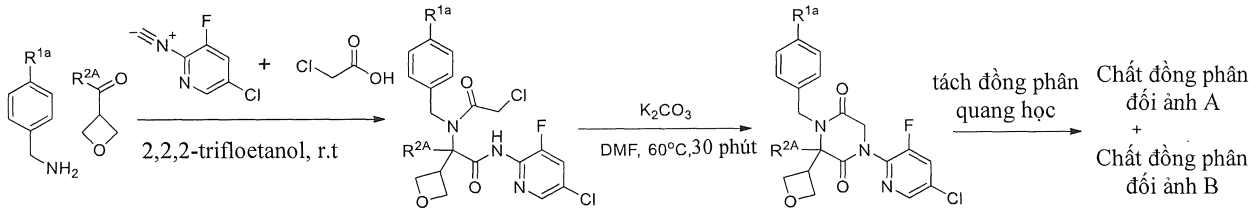
Sơ đồ 3c



trong đó R^{1a} như được xác định trong công thức (If), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 3 được thể hiện trong Sơ đồ 3d.

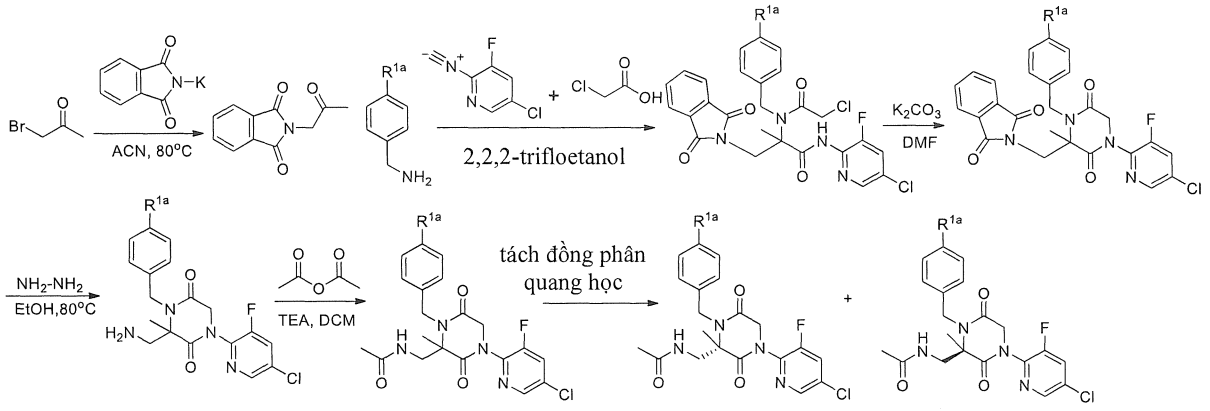
Sơ đồ 3d



trong đó R^{2A} như được xác định trong công thức (I), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây; và trong đó R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 3 được thể hiện trong Sơ đồ 3e.

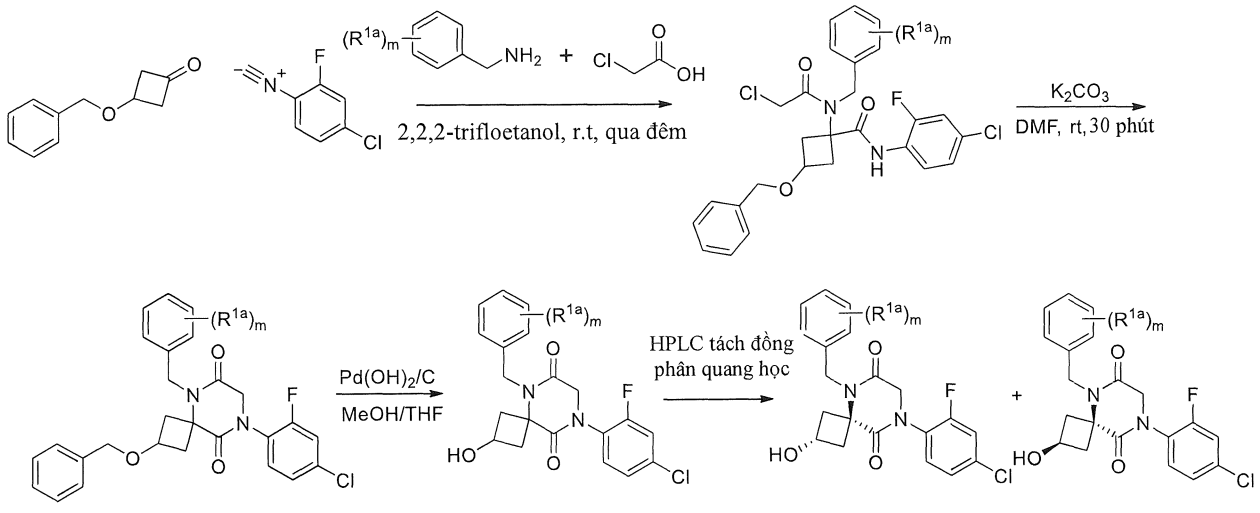
Sơ đồ 3e



trong đó R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 3 được thể hiện trong Sơ đồ 3f.

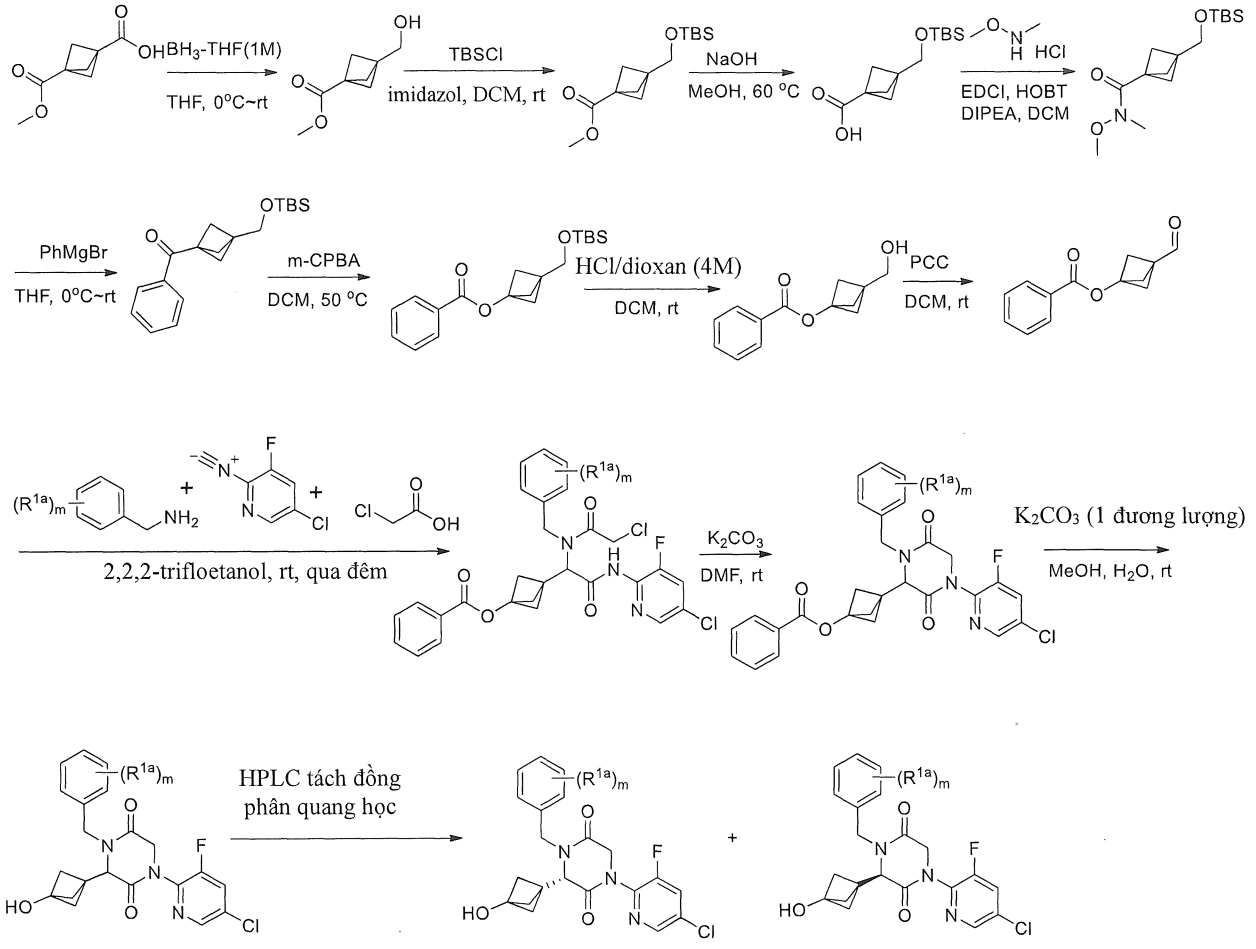
Sơ đồ 3f



trong đó R^{1a} được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl được thế hoặc không được thế; và trong đó m bằng 0, 1, hoặc 2.

Phương án lấy làm ví dụ khác về phương pháp điều chế trong Sơ đồ 3 được thể hiện trong Sơ đồ 3g.

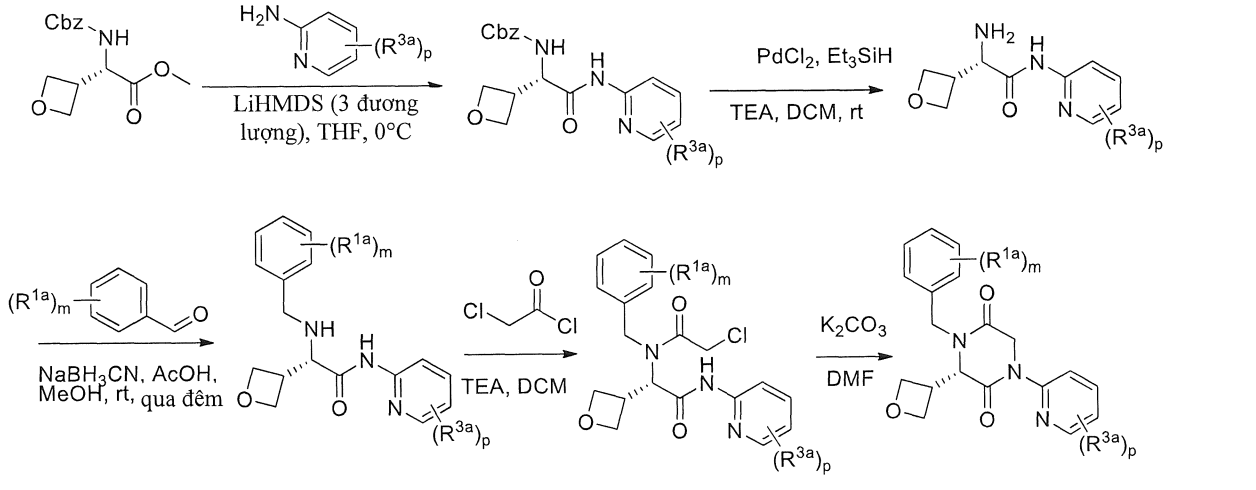
Sơ đồ 3g



trong đó R^{1a} và m là như được xác định đối với công thức (Ik-1), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Các phương pháp điều chế làm ví dụ khác được minh họa trong Sơ đồ 4.

Sơ đồ 4



trong đó R^{1a}, R^{3a}, m, và p là như được xác định đối với công thức (Ik-1), hoặc biến thể bất kỳ của chúng được nêu chi tiết trong đây.

Các ví dụ cụ thể không giới hạn phạm vi sáng chế được cung cấp trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

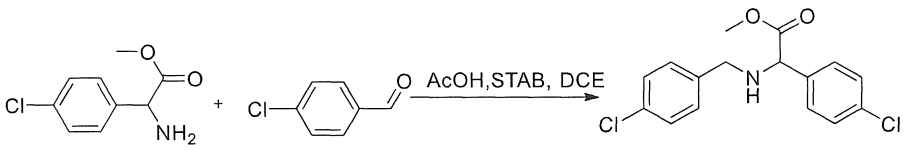
Các ví dụ sau đây được đưa ra nhằm minh họa nhưng không giới hạn ở các chế phẩm, cách sử dụng và các phương pháp được cung cấp trong đây. Các hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tổng quát được mô tả trên đây. Trong các ví dụ dưới đây, việc ký hiệu một hợp chất bằng cách sử dụng số hợp chất theo sau là một chữ cái cụ thể chỉ dạng đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp đồng phân lập thể của hợp chất như vậy, sẽ là rõ ràng từ ngữ cảnh của ví dụ cụ thể. Do đó, cần phải hiểu rằng nếu hợp chất như Hợp chất 288 có thể tồn tại ở hai dạng đồng phân lập thể riêng lẻ, hai ký hiệu chữ cái, 288A và 288B, có thể được sử dụng trong đây để chỉ dạng đồng phân lập thể riêng lẻ. Tương tự, các đồng phân không đối quang riêng lẻ hoặc các hỗn hợp của chúng, sẽ là rõ ràng từ các ví dụ dưới đây, có thể được ký hiệu là 858A, 858B, 858C, và 858D. Cần hiểu rằng các bảng dữ liệu được trình bày trong đây, ví dụ như Bảng A, nếu có thể, sẽ cung cấp dữ liệu liên quan đến một chất đồng phân lập thể cụ thể bằng cách sử dụng các ký hiệu được chỉ ra trong các ví dụ này. Nhờ thuật ngữ được sử dụng trong đây, cũng cần hiểu rằng một số hợp chất nhất định được đề cập đến ở dạng đồng phân lập thể cụ thể trong các ví dụ này với ký hiệu chữ cái có thể tìm thấy các hợp chất tương ứng trong Bảng 1, trong đó các hợp chất này được chỉ ra bằng cấu trúc và tên.

Các từ viết tắt sau đây được sử dụng xuyên suốt phần các ví dụ thực hiện sáng chế: TEA (trimetylamin), DCM (diclometan), $(Boc)_2O$ (di-tert-butyl decarbonat), EA (Etyl axetat), PE (Ete dầu mỏ, DMF (N,N-dimetylformamit), DIEA (N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin), HATU (1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat), HOAt (1-Hydroxy-7-azabenzotriazol), HOBt (Hydroxybenzotriazol), EDCI (1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit), MeOH (metanol), EtOH (etanol), IPA (iPrOH; propan-2-ol), NMP (1-metylpyrolidin-2-on), STAB (natri triaxetoxyhydroborat), ACN (axetonitril), TFA (axit trifloaxetic), DPPA (Diphenylphosphoryl azit), DBU (1,8-Diazabixyclo(5,4,0)undec-7-en), THF (tetrahydrofuran), PPh_3 (triphenylphosphan), SM (vật liệu ban đầu), Hex (hexan), NCS (N-closucxinimit), r.t. (nhiệt độ trong phòng), DCE (dicloetan), FA (axit formic), $CHCl_3$ (Cloroform), BnBr (benzyl bromua), HCl (hydro clorua), đương lượng (đương lượng), RT

(thời gian lưu), SFC (sắc ký lỏng siêu tới hạn), và DSC (bis(2,5-dioxopyrolidin-1-yl) cacbonat).

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 288

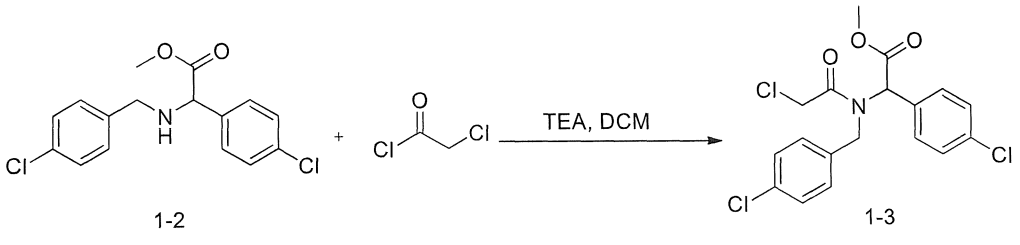
1. Tổng hợp chất trung gian 1-2:



1-1 1-2

Thêm 4-clobenzaldehyt (1,05 g, 7,47 mmol, 1,00 đương lượng), axit axetic (900 mg, 14,99 mmol, 2,00 đương lượng) và STAB (2,4 g, 11,32 mmol, 1,50 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 2-amino-2-(4-clophenyl)axetat (1,5 g, 7,51 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCE (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng EA (100 mL), rửa bằng nước muối (50 mL) hai lần, làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được 2,4 g (99%) metyl 2-(4-clophenyl)-2-[[(4-clophenyl)metyl]amino]axetat ở dạng dầu màu nâu.

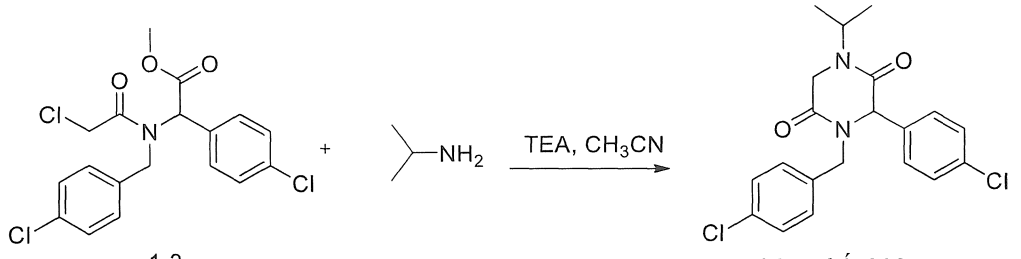
2. Tổng hợp chất trung gian 1-3:



1-2 1-3

Thêm từng giọt TEA (1,5 g, 14,82 mmol, 2,00 đương lượng) và 2-cloaxetyl clorua (1 g, 8,85 mmol, 1,20 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 2-(4-clophenyl)-2-[[(4-clophenyl)metyl]amino]axetat (2,4 g, 7,40 mmol, 1,00 đương lượng) trong DCM (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng DCM (50 mL), rửa bằng nước muối (20 mL) hai lần, làm khô trên natri sulfat khan, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cột silica gel với ACN và nước (3:1) thu được 2 g (67%) metyl 2-[2-clo-N-[(4-clophenyl)metyl]axetamido]-2-(4-clophenyl)axetat ở dạng dầu màu nâu.

3. Tổng hợp hợp chất 288:



Hợp chất 288)8

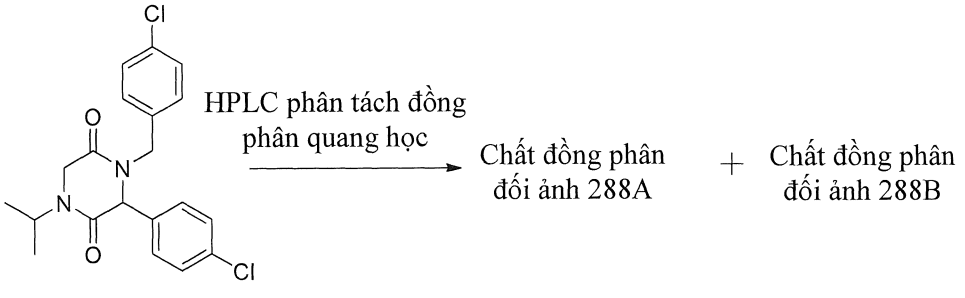
Thêm propan-2-amin (66,5 mg, 1,1 mmol, 3,0 đương lượng) và TEA (115 mg, 1,1 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 2-[2-clo-N-[(4-clophenyl)metyl]axetamido]-2-(4-clophenyl)axetat (150 mg, 0,37 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và ở 80 °C trong 2 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Cột, cột XBridge Shield RP18 OBD, 5um,19*150mm; pha động, nước (NH_3H_2O 0,05%) và ACN (ACN 48,0% lên đến 68,0% trong 8 phút); Bộ dò, UV 220nm) thu được 100 mg 3-(4-clophenyl)-4-[(4-clophenyl)metyl]-1-(propan-2-yl)piperazin-2,5-dion. LRMS (ES) m/z 391 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,88 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,40 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 288:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
293	M+H=392
294	M+H=357
297	M+H=392
298	M+H=391
299	M+H=375
300	M+H=371
301	M+H=382
302	M+H=391
303	M+H=375

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
304	M+H=371
305	M+H=371
306	M+H=382
307	M+H=382
308	M+H=425
309	M+H=425
310	M+H=391
311	M+H=375
312	M+H=391
313	M+H=387
314	M+H=425
315	M+H=426
316	M+H=405
317	M+H=383
318	M+H=397,2
319	M+H=417,1

4. Điều chế các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 288: Các chất đồng phân đối ảnh 288A và 288B



Hợp chất 288

Hợp chất raxemic 3-(4-clophenyl)-4-[(4-clophenyl) metyl]-1-xyclopentylpiperazin-2, 5-dion (80 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng) được phân tách bởi HPLC phân tách các đồng phân quang học có các điều kiện sau đây (Cột: CHIRAL ART Xenluloza-SB, 2*25cm, 5um; Pha động A:Hex--HPLC, Pha động B: EtOH--HPLC; Tốc

độ dòng: 20 ml/phút; Gradien: 30 B đến 30 B trong 10 phút; 220/254 nm) thu được 25,4 mg (pic rửa giải thứ nhất) của chất đồng phân đối ảnh 288A và 32 mg (pic rửa giải thứ hai) của chất đồng phân đối ảnh 288B. Dữ liệu phân tích đồng phân quang học (Cột: CHIRAL Xenluloza-SB; 0,46 cmx15 cm; 5 micron; Hex(0,2%IPAmin): EtOH=70:30 ở 1 ml/phút) chỉ ra rằng Chất đồng phân đối ảnh 288A là pic rửa giải thứ nhất (RT 3,3 phút) và Chất đồng phân đối ảnh 288B là pic rửa giải thứ hai (RT 4,0 phút).

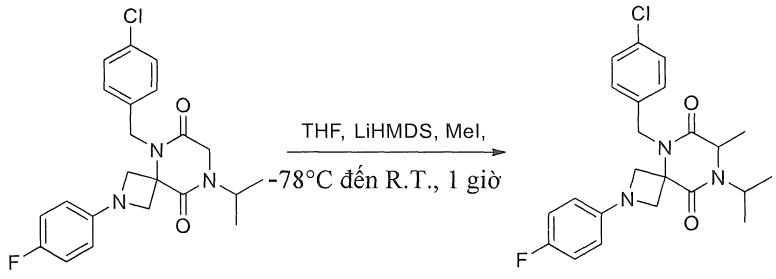
Chất đồng phân đối ảnh 288A: LRMS (ES) m/z 391 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,39 – 7,22 (m, 4H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,87 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,39 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Chất đồng phân đối ảnh 288B: LRMS (ES) m/z 391 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,87 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,41 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Các chất đồng phân đối ảnh 288A và 288B:

Chất đồng phân đối ảnh số	HPLC RT (phút)	LRMS (ES) m/z	Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC
293A	2,1	M+H=392	CHIRALPAK IA-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
293B	2,5	M+H=392	
297A	1,7	M+H=392	
297B	2,3	M+H=392	
629A	1,48	M+H=473	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
629B	1,90	M+H=473	

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 20



2-1 Hợp chất 20

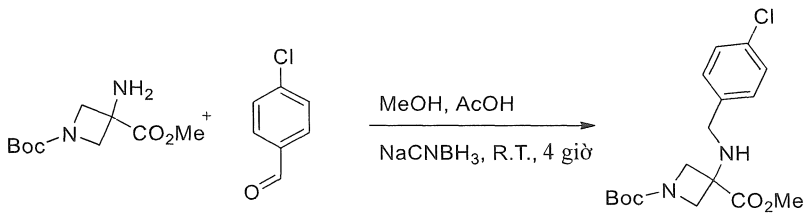
Thêm LHMDS (1 M trong THF, 54 µL, 0,054 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-(4-clobenzyl)-2-(4-flophenyl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (20,5 mg, 0,049 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF khan (2 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 2 phút, thêm MeI (2 M trong ete, 30 µL, 0,059 mmol, 1,2 đương lượng) vào hỗn hợp này, khuấy ở -78 °C trong 5 phút, nâng nhiệt độ từ từ đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước và EA. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40 g cột, EtOAc 0-60% trong các hexan) thu được 9,9 mg (47%) 5-(4-clobenzyl)-2-(4-flophenyl)-8-isopropyl-7-metyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 430,1 (M+H). ^{1}H-NMR (Metylenclorua-d_2, 400 MHz, *ppm*) δ 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,06 – 6,91 (m, 2H), 6,46 – 6,37 (m, 2H), 5,29 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,44 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,28 – 4,14 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 9,8, 8,2 Hz, 2H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (dd, J = 6,9, 5,0 Hz, 6H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự phương pháp được mô tả cho hợp chất 20:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
329	M+H=412,1

Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất 65

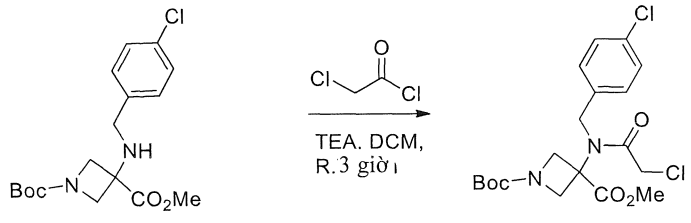
1. Tổng hợp chất trung gian 3-2



3-1 3-2

Thêm 4-clobenzaldehyt (4,5 g, 32,6 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl- 3-aminoazetidin-1,3-dicarboxylat (5,0 g, 21,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (50 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm $NaCNBH_3$ (1,4 g, 21,7 mmol, 1,0 đương lượng) và AcOH (1 mL) vào hỗn hợp này. Tiếp tục khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ, cô trong áp suất giảm, và pha loãng bằng DCM (60 mL) và natri bicacbonat bão hòa trong nước (60 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, lọc qua celite, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (80 g cột, EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được 6,0 g (78%) 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((4-clobenzyl)amino)azetidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (ES) m/z 355,2 (M+H). ^{1}H-NMR (Metylenclorua-d_2, 400 MHz, *ppm*) δ 7,35 (s, 4H), 4,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

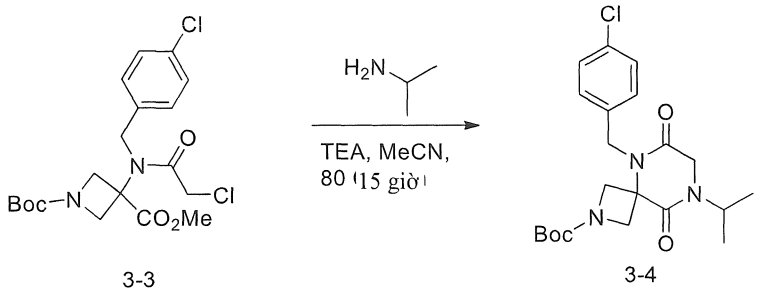
2. TỔNG HỢP CHẤT TRUNG GIAN 3-3



3-2 3-3

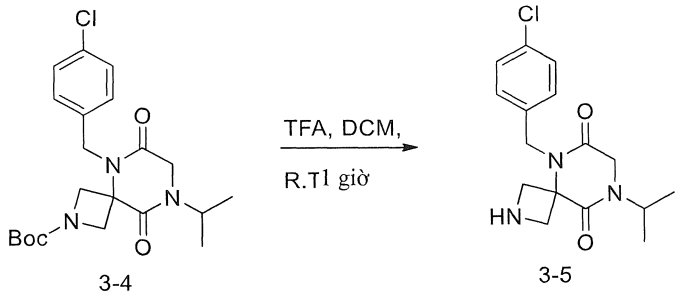
Thêm TEA (7,1 mL, 50,7 mmol, 3,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (2,7 mL, 33,8 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((4-clobenzyl)amino)azetidin-1,3-dicarboxylat (6,0 g, 16,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (50 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi đổ vào NH_4Cl bão hòa trong nước (200 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (100 mL) ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$ và cô thu được sản phẩm trung gian, 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido)azetidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (ES) m/z 431,1 (M+H).

3. Tổng hợp chất trung gian 3-4



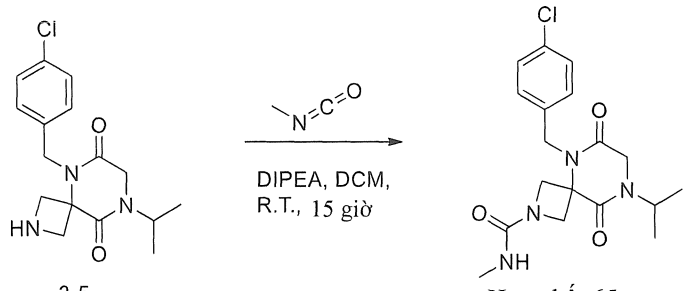
Thêm isopropylamin (2,9 mL, 33,9 mmol, 2,0 đương lượng) và TEA (7,1 mL, 50,8 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido)azetidin-1,3-dicarboxylat (16,9 mmol, 1,0 đương lượng giả sử hiệu suất 100%) trong ACN (300 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C trong 15 giờ, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (80 g, EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được 6,5 g (91%) *tert*-butyl 5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat ở dạng chất rắn có màu. LRMS (ES) m/z 366,1 (M+H-^{t}Bu).

4. Tổng hợp chất trung gian 3-5



Thêm TFA (12 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (6,5 g, 15,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (40 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô, pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (200 mL), và chiết bằng DCM ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40 g cột, MeOH 0-50% trong DCM) thu được 4,1 g (83%) 5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 322,1 (M+H). ^{1}H-NMR (Diclometan-d_2, 400 MHz, *ppm*) δ 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,85 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

5. TỔNG HỢP HỢP CHẤT 65



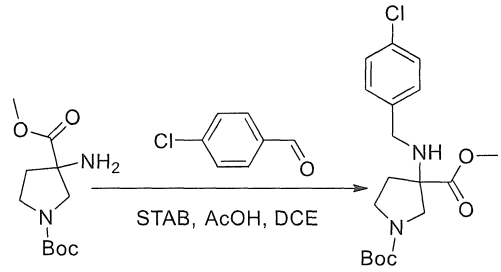
Thêm DIEA (22 µL, 0,12 mmol, 2,0 đương lượng) và metyl isoxyanat (5,0 mg, 0,093 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (20 mg, 0,062 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (0,2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5 micron C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-70% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 8,6 mg (37%) 5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-*N*-metyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit ở dạng chất rắn dạng bọt màu trắng. LRMS (ES) m/z 379,1 (M+H). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,75 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,37 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,07 – 4,04 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 65:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
64	M+H=380,1
66	M+H=445,2
67	M+H=413,1
68	M+H=399,1
69	M+H=384,1
70	M+H=439,2

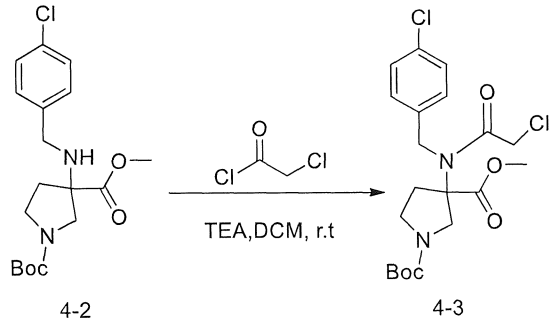
Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất 373

1. Tổng hợp chất trung gian 4-2



Thêm 4-clobenzaldehyt (1,1 g, 7,83 mmol, 1,0 đương lượng) và axit axetic (934 mg, 15,55 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 3-metyl 3-aminopyrolidin-1,3-dicarboxylat (1,9 g, 7,78 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCE (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Thêm STAB (2,5 g, 11,80 mmol, 1,50 đương lượng) trong các phần nhỏ vào hỗn hợp này. Tiếp tục khuấy hỗn hợp này trong 1,5 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (20 mL), và chiết bằng DCM (20 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ trong nước (20 mL) và nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo có các điều kiện sau đây: (cột, C18 silica gel; pha động, A: nước (NH4HCO3 10mmol/L), B: ACN, gradien B 65% đến B 75% trong 20 phút; bộ dò, UV 210/254 nm) thu được 2,2 g (77%) 1-tert-butyl 3-metyl 3-[[(4-clophenyl)metyl]amino]pyrolidin-1,3-dicarboxylat ở dạng dầu màu nâu. LRMS (ES) m/z 313 (M+H-56).

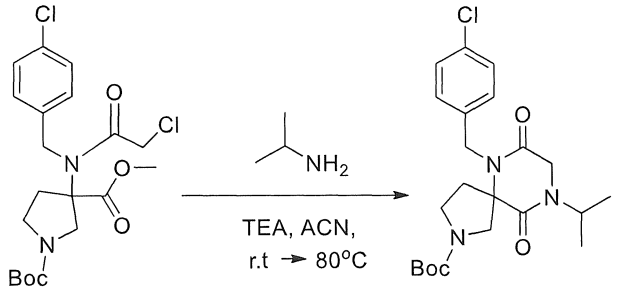
2. Tổng hợp chất trung gian 4-3



Thêm 2-cloaxetyl clorua (3,12 g, 27,62 mmol, 4,50 đương lượng) và TEA (5,63 g, 55,64 mmol, 9,00 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 3-metyl 3-[[(4-clophenyl)metyl]amino]pyrolidin-1,3-dicarboxylat (2,28 g, 6,18 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (30 mL) được làm lạnh đến 0°C. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (20 mL), và chiết bằng DCM (20 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (20 mL) hai lần, làm khô trên

natri sulfat khan, và cô trong áp suất giảm thu được 2,9 g 1-tert-butyl 3-metyl 3-[2-clo-N-[(4-clophenyl)metyl]axetamido] pyrolidin-1,3-dicarboxylat ở dạng dầu màu nâu. LRMS (ES) m/z 389 (M+H-56).

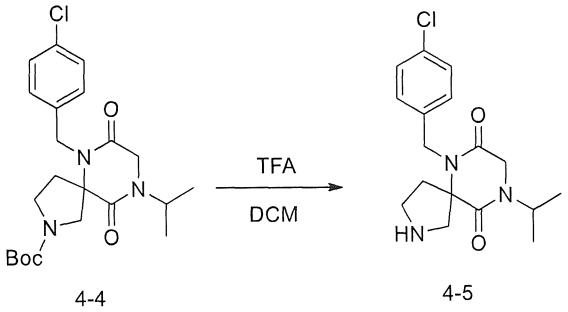
3. Tổng hợp chất trung gian 4-4



4-3 4-4

Thêm propan-2-amin (1,9 g, 32,14 mmol, 5,00 đương lượng) và TEA (5,3 g, 8,00 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 3-metyl 3-[2-clo-N-[(4-clophenyl)metyl]axetamido]pyrolidin-1,3-dicarboxylat (2,9 g, 6,51 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt đến 80 °C qua đêm. Ngày tiếp theo làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo có các điều kiện sau đây: cột, C18 silica gel; pha động, A: nước (NH4HCO3 10mmol/L), B: ACN, gradien B 20% đến B 25% trong 20 phút; bộ dò, UV 210/254 nm thu được 2,4 g (85%) tert-butyl 6-[(4-clophenyl)metyl]-7,10-dioxo-9-(propan-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu nâu. LRMS (ES) m/z 380 (M+H-56).

4. Tổng hợp chất trung gian 4-5

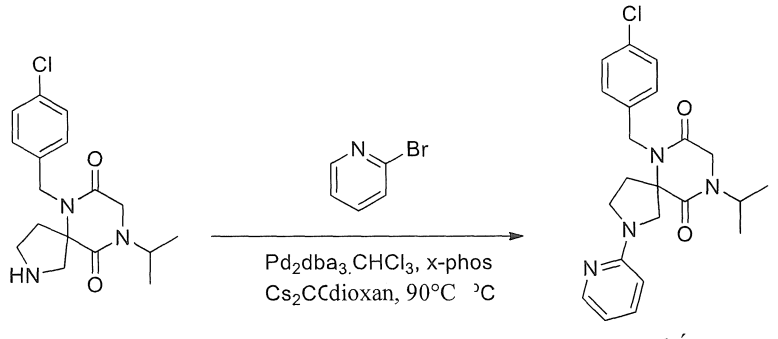


4-4 4-5

Thêm TFA (8 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 6-[(4-clophenyl)metyl]-7,10-dioxo-9-(propan-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (2,4 g, 5,51 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 1

giờ ở nhiệt độ trong phòng. Điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến 9 bằng natri hydroxit (6 N, ~3 mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng DCM (20 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (20 mL) hai lần, làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong áp suất giảm thu được 1,7 g (92%) 6-[(4-clophenyl)metyl]-9-(propan-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion ở dạng chất rắn màu nâu. LRMS (ES) m/z 336 (M+H).

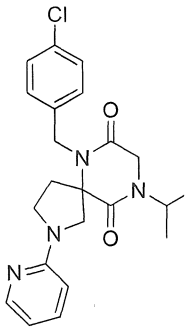
5. TỔNG HỢP HỢP CHẤT 373



4-5 Hợp chất 373

Thêm 6-[(4-clophenyl)metyl]-9-(propan-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion (94 mg, 0,28 mmol, 1,0 đương lượng), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (62 mg, 0,06 mmol, 0,10 đương lượng), Xphos (57 mg, 0,12 mmol 0,20 đương lượng), và Cs_2CO_3 (389 mg, 1,19 mmol, 2,0 đương lượng) trong nitơ vào dung dịch chứa 2-bromopyridin (200 mg, 1,27 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C qua đêm, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc để loại bỏ chất rắn, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Cột, Cột XBridge Prep C18 OBD, 5um,19*150mm; pha động, nước (NH_4HCO_3 10 mmol/L) và ACN (gradien ACN 39,0% lên đến 53,0% qua 8 phút); Bộ dò, UV 254nm thu được 15mg (6%) 6-[(4-clophenyl)metyl]-9-(propan-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 413 (M+H). ^{1}H-NMR: (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*): δ 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,9, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 6,9, 5,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,54 (m, 3H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,42 (m, 2H), 2,62 – 2,38 (m, 2H), 1,20 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 6H).

6. Phân tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 373



Phân tách đồng phân quang học

Chất đồng phân đối ảnh 373A + Chất đồng phân đối ảnh 373B

Hợp chất 373

Hợp chất raxemic 6-[(4-clophenyl)metyl]-9-(propan-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion (80 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng) được phân tách bởi HPLC phân tách các đồng phân quang học có các điều kiện sau đây (HPLC điều chế-009): Cột: Chiralpak IC, 2*25cm, 5um; Pha động A:Hex--HPLC, Pha động B: EtOH-HPLC; Tốc độ dòng: 15 ml/phút; rửa giải đẳng dòng trong 21 phút; 220/254 nm) thu được 28,7 mg (36%, pic rửa giải thứ nhất) của chất đồng phân đối ảnh 373A và 29 mg (pic rửa giải thứ hai) của chất đồng phân đối ảnh 373B ở dạng các chất rắn màu trắng. Dữ liệu phân tích đồng phân quang học (CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3μm; Hex (DEA 0,1%): EtOH=55:45 ở 1 ml/phút) chỉ ra rằng Chất đồng phân đối ảnh 373A là pic rửa giải thứ nhất (RT 2,2 phút) và Chất đồng phân đối ảnh 373B là pic rửa giải thứ hai (RT 3,2 phút). Chất đồng phân đối ảnh 373A: LRMS (ES) m/z 413 (M+H). ^{1}H-NMR: (300 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,97 (ddd, J = 5,2, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,8, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (ddd, J = 7,2, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,76 – 4,54 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,97 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,42 (m, 2H), 2,62 – 2,38 (m, 2H), 1,20 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 6H).

Chất đồng phân đối ảnh 373B: LRMS (ES) m/z 413 (M+H). ^{1}H NMR: (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,8, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,61 (dd, J = 6,9, 5,4 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,54 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,42 (m, 2H), 2,62 – 2,38 (m, 2H), 1,20 (dd, J = 6,9, 1,4 Hz, 6H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 373:

Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC

Ký hiệu	CÁC ĐIỀU KIỆN HPLC

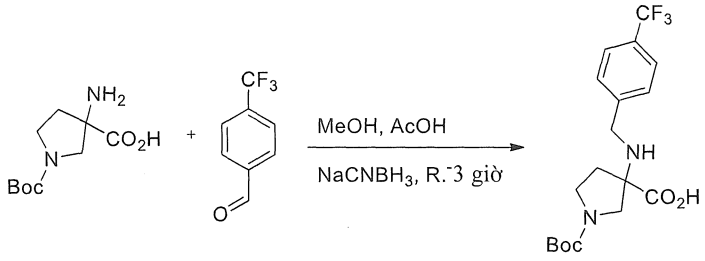
A	Chiral IA có phục hồi;0,46 cmx10 cm; 5 micro;Hex:EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
B	IA có phục hồi; 0,46 cmx10 cm; 5 micro; (Hex:DCM=3:1)(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
C	CHIRALPAK IA-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
D	CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=55:45 ở 1 ml/phút
E	CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
F	CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=70:30 ở 1 ml/phút
G	CHIRALART Xenluloza-SB; 0,46 cmx10 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
H	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx10 cm;3 micro; (Hex:DCM=3:1)(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút

Chất đồng phân đối ảnh số	LRMS (ES) m/z	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC
375A	M+H=412	3,4	A
375B	M+H=412	4,1	
377A	M+H=427	2,9	D
377B	M+H=427	3,7	
351A	M+H=414	3,0	C
351B	M+H=414	4,9	
353A	M+H=414	3,8	C
353B	M+H=414	5,0	
355A	M+H=427	2,0	E
355B	M+H=427	4,0	

Chất đồng phân đối ảnh số	LRMS (ES) m/z	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC
357A	M+H=431	1,7	D
357B	M+H=431	2,3	
359A	M+H=414	2,6	C
359B	M+H=414	3,9	
361A	M+H=443	3,8	B
361B	M+H=443	5,5	
363A	M+H=429	2,6	C
363B	M+H=429	3,6	
365A	M+H=416	2,4	B
365B	M+H=416	3,8	
379A	M+H=393	2,4	E
379B	M+H=393	2,9	
381A	M+H=407	2,1	E
381B	M+H=407	2,5	
383A	M+H=421	3,0	F
383B	M+H=421	3,6	
369A	M+H=419	2,7	D
369B	M+H=419	3,4	
371A	M+H=455	2,8	G
371B	M+H=455	3,7	
385A	M+H=456	1,6	E
385B	M+H=456	3,1	
387A	M+H=437	3,3	H
387B	M+H=437	4,8	

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 108

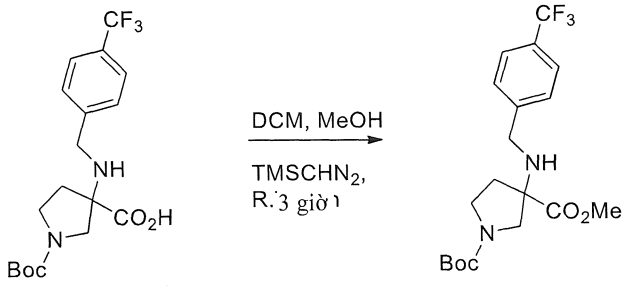
1. Tổng hợp chất trung gian 5-2



5-1 5-2

Thêm 4-(triflometyl)benzaldehyt (5,6 g, 31,9 mmol, 1,05 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 3-amino-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-3-carboxylic (7,0 g, 30,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (80 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm $NaCNBH_3$ (2,9 g, 45,6 mmol, 1,5 đương lượng) và AcOH (0,5 mL), và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp chứa axit 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-3-carboxylic được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LRMS (ES) m/z 389,2 (M+H).

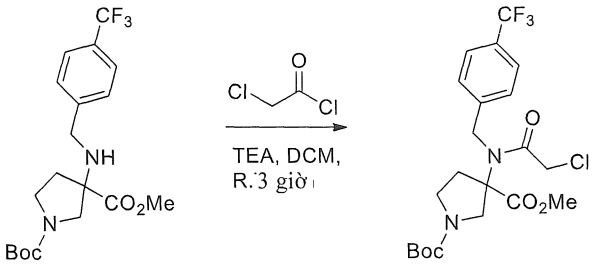
2. Tổng hợp chất trung gian 5-3



5-2 5-3

Thêm DCM (100 mL) và (trimetylsilyl)diazometan (2 M trong các hexan, 45,6 mL, 91,1 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-((4-(triflometyl)benzyl) amino)pyrolidin-3-carboxylic (30,4 mmol, 1,0 đương lượng) thu được từ phản ứng trước. Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm AcOH (5,0 g), cô hỗn hợp trên silica (30 g), và tinh chế bằng sắc ký silica gel (120 g, EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được 7,4 g (61% qua các bước) 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-1,3-dicarboxylat ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 403,2 (M+H).

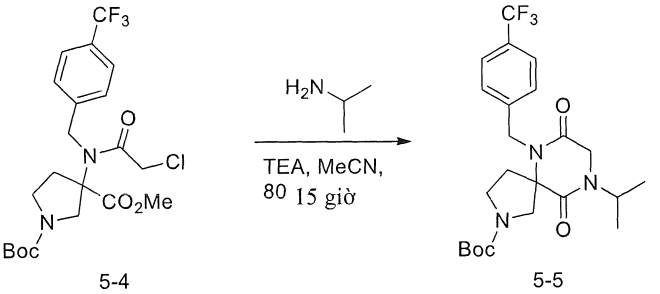
3. Tổng hợp chất trung gian 5-4



5-3 5-4

Thêm TEA (7,7 mL, 84,9 mmol, 3,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (2,9 mL, 36,8 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-1,3-dicarboxylat (7,4 g, 18,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (50 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi đổ vào NH_4Cl bão hòa trong nước (200 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (100 mL) ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$ và cô thu được sản phẩm trung gian, 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido) pyrolidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (ES) m/z 379,1 (M+H-Boc).

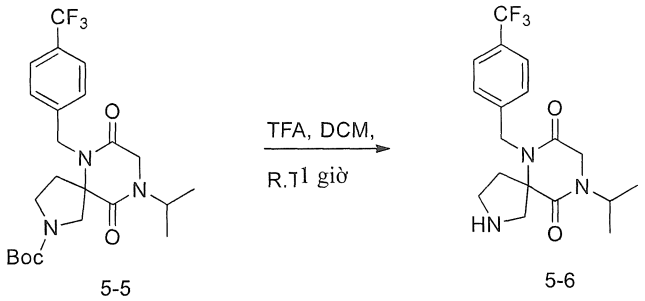
4. Tổng hợp chất trung gian 5-5



5-4 5-5

Thêm isopropylamin (4,7 mL, 55,1 mmol, 3,0 đương lượng) và TEA (7,7 mL, 55,1 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)pyrolidin-1,3-dicarboxylat (18,4 mmol, 1,0 đương lượng giả sử hiệu suất 100%) trong ACN (300 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 80 °C trong 15 giờ, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (80 g, EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được hỗn hợp trung gian chứa *tert*-butyl 9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat. LRMS (ES) m/z 414,2 (M+H-^{t}Bu).

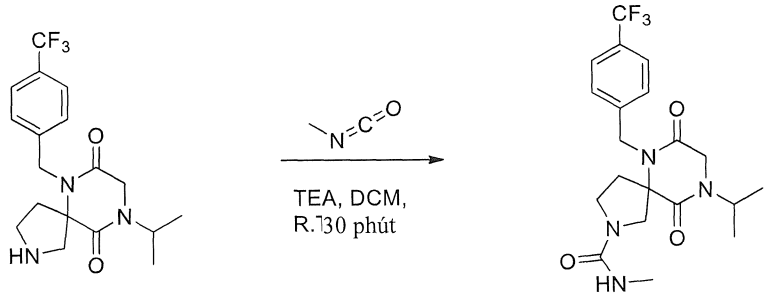
5. Tổng hợp chất trung gian 5-6



5-5 5-6

Thêm TFA (20 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (18,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (40 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô, pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (200 mL), và chiết bằng DCM ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40 g cột, MeOH 0-50% trong DCM có TEA 1%) thu được 2,8 g (41% qua 3 bước) 9-isopropyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion ở dạng chất rắn. LRMS (ES) m/z 370,2 (M+H). ^{1}H-NMR (Diclometan-d_2, 400 MHz, *ppm*) δ 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 4,93 – 4,65 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 3,16 (ddd, J = 11,3, 8,2, 5,3 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J = 11,3, 8,1, 6,7 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 13,6, 8,3, 6,7 Hz, 1H), 1,98 (ddd, J = 13,5, 8,0, 5,2 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

6. Tổng hợp hợp chất 108



5-6 Hợp chất 108

Thêm TEA (27 mg, 0,27 mmol, 2,0 đương lượng) và metyl isoxyanat (15 mg, 0,27 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 9-Isopropyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion (50 mg, 0,14 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5 micron C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 49 mg (85%) 9-isopropyl-*N*-metyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-

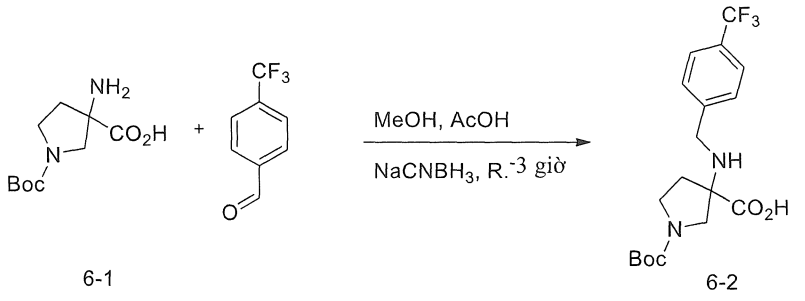
carboxamit ở dạng chất rắn dạng bọt màu trắng. LRMS (ES) m/z 327,2 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 4,95 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 2H), 4,18 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,49 – 2,33 (m, 2H), 1,24 (dd, J = 6,8, 1,3 Hz, 6H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 108:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
107	M+H=413,2
109	M+H=489,2
1	M+H=467,2
110	M+H=428,2
111	M+H=490,2
112	M+H=469,2
113	M+H=490,2
114	M+H=493,2
115	M+H=507,2
116	M+H=441,2
117	M+H=455,2
118	M+H=453,2
119	M+H=407
120	M+H=379
121	M+H=393
122	M+H=419
123	M+H=455

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 76

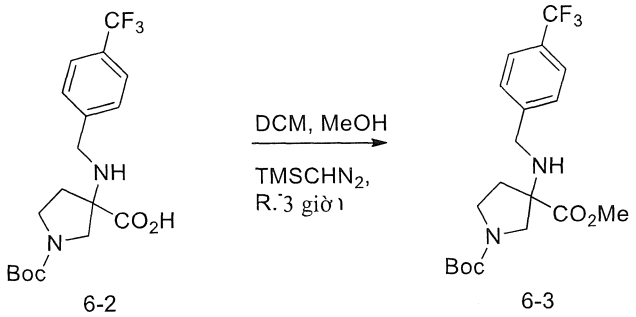
1. Tổng hợp chất trung gian 6-2



6-1 6-2

Thêm 4-(triflometyl)benzaldehyt (5,6 g, 31,9 mmol, 1,05 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 3-amino-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-3-carboxylic (7,0 g, 30,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (80 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm $NaCNBH_3$ (2,9 g, 45,6 mmol, 1,5 đương lượng) và AcOH (0,5 mL) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng thu được dung dịch chứa axit 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-3-carboxylic, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch. LRMS (ES) m/z 389,2 (M+H).

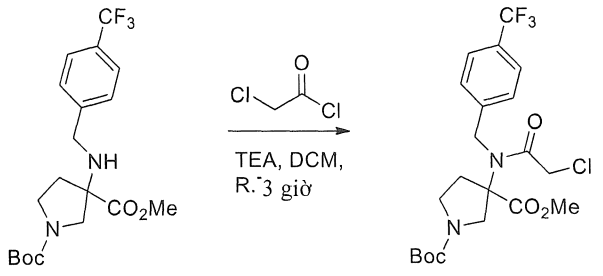
2. Tổng hợp chất trung gian 6-3



6-2 6-3

Thêm DCM (100 mL) và (trimetylsilyl)diazometan (2 M trong các hexan, 45,6 mL, 91,1 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-3-carboxylic (30,4 mmol, 1,0 đương lượng) từ bước trước. Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung AcOH (5 g), cô trên 30 g SiO_2, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (120 g, EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được 7,4 g (61% qua 2 bước) 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-1,3-dicarboxylat ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 403,15 (M+H).

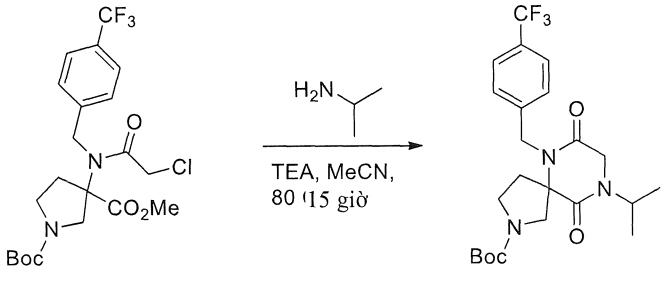
3. Tổng hợp chất trung gian 6-4



6-3 6-4

Thêm TEA (7,7 mL, 84,9 mmol, 3,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (2,9 mL, 36,8 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-1,3-dicarboxylat (7,4 g, 18,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (50 mL) ở 0 °C. Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Đổ hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (200 mL) và phân tách các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM (100 mL) ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$ và cô thu được sản phẩm trung gian, 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)pyrolidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (ES) m/z 379,1 (M+H-Boc).

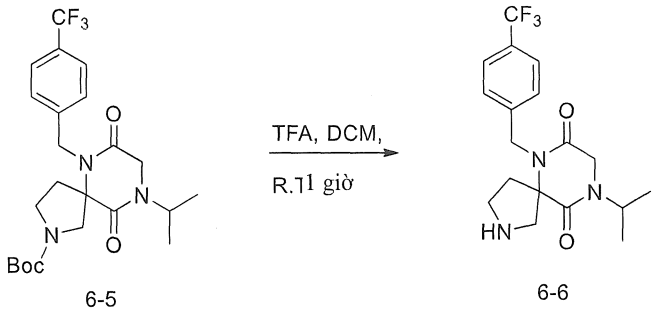
4. Tổng hợp chất trung gian 6-5



6-4 6-5

Thêm isopropylamin (4,7 mL, 55,1 mmol, 3,0 đương lượng) và TEA (7,7 mL, 55,1 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)pyrolidin-1,3-dicarboxylat (18,4 mmol, 1,0 đương lượng giả sử hiệu suất 100%) trong ACN (300 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 80 ° C trong 15 giờ, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (80 g, EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được sản phẩm trung gian, *tert*-butyl 9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat ở dạng chất rắn có màu. LRMS (ES) m/z 414,15 (M+H-^{t}Bu).

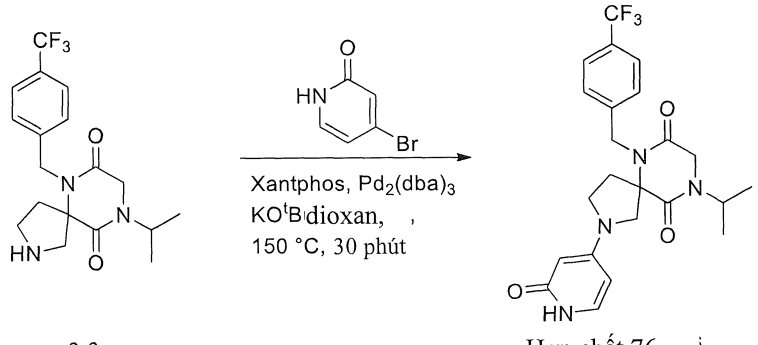
5. Tổng hợp chất trung gian 6-6



6-5 6-6

Thêm TFA (20 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 9-isopropyl-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (18,4 mmol, 1,0 đương lượng) từ bước trước trong DCM (40 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô, pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (200 mL), và chiết bằng DCM ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên MgSO4, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40 g cột, MeOH 0-50% trong DCM có TEA 1%) thu được 2,8 g (41% qua 3 bước) 9-isopropyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion ở dạng chất rắn dính sẫm màu. LRMS (ES) m/z 370,2 (M+H). ^{1}H-NMR (Diclometan-d_2, 400 MHz, *ppm*) δ 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 4,93 – 4,65 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 3,16 (ddd, J = 11,3, 8,2, 5,3 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J = 11,3, 8,1, 6,7 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 13,6, 8,3, 6,7 Hz, 1H), 1,98 (ddd, J = 13,5, 8,0, 5,2 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

6. Tổng hợp hợp chất 76



6-6 Hợp chất 76

Thêm 4-bromopyridin-2(1*H*)-on (47 mg, 0,27 mmol, 2,0 đương lượng) và dioxan (2 mL) vào hỗn hợp gồm 9-isopropyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion (50 mg, 0,14 mmol, 1,0 đương lượng), kali *tert*-butoxit (61 mg, 0,54 mmol, 4,0 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (12 mg, 0,014 mmol, 0,1 đương lượng), và xantphos (16 mg, 0,027 mmol, 0,2 đương lượng) được kết hợp trong lọ vi sóng dung tích

5 mL (5 mL). Đậy kín và gia nhiệt hỗn hợp này ở 150 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 30 phút, lọc, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5µm C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 4,8 mg (8%) 9-isopropyl-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion ở dạng chất rắn có bọt. LRMS (ES) m/z 463,2 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,88 (dd, J = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,79 – 4,68 (m, 2H), 4,23 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,57 – 3,49 (m, 2H), 2,67 – 2,46 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

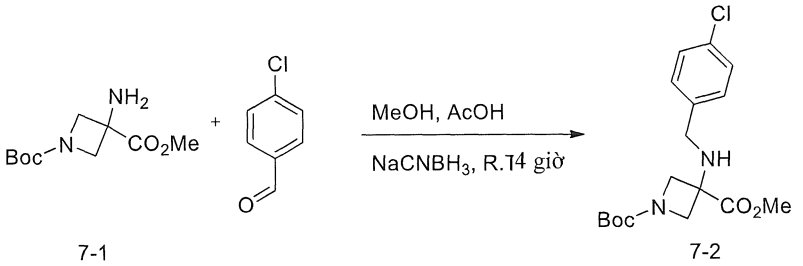
Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 76:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
127	M+H=412
128	M+H=413
129	M+H=427
71	M+H=414
72	M+H=461,2
73	M+H=448,2
74	M+H=414
75	M+H=427
92	M+H=431
77	M+H=475,2
78	M+H=416
79	M+H=414
80	M+H=443
81	M+H=429
82	M+H=399,1
83	M+H=439,2
84	M+H=427,2

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
85	M+H=425,2
86	M+H=443,2
93	M+H=441,2
94	M+H=441,1
87	M+H=443,2
95	M+H=438,2
96	M+H=438,2
97	M+H=456,1
98	M+H=456,2
88	M+H=472,2
89	M+H=490,2
90	M+H=472,1
91	M+H=490,1

Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất 49

1. Tổng hợp chất trung gian 7-2

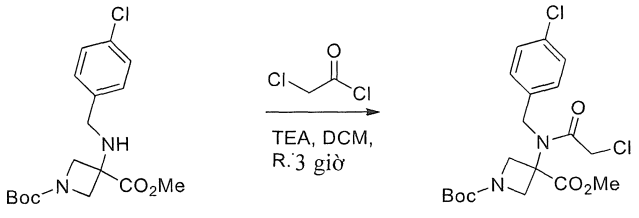


7-1 7-2

Thêm 4-clobenzaldehyt (4,5 g, 32,6 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl- 3-aminoazetidin-1,3-dicarboxylat (5,0 g, 21,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (50 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm $NaCNBH_3$ (1,4 g, 21,7 mmol, 1,0 đương lượng) và AcOH (1 mL) vào hỗn hợp này. Tiếp tục khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ, cô trong áp suất giảm, và phân vào giữa DCM (60 mL) và natri bicacbonat bão hòa (60 mL). Phân tách các lớp, và chiết pha nước bằng DCM (25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, lọc qua celite, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (80 g cột, EtOAc 0-100% trong các

hexan) thu được 6,0 g (78%) 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((4-clobenzyl)amino) azetidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (ES) m/z 355,2 (M+H). ^{1}H-NMR (Metylenclorua-d_2, 400 MHz, *ppm*) δ 7,35 (s, 4H), 4,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

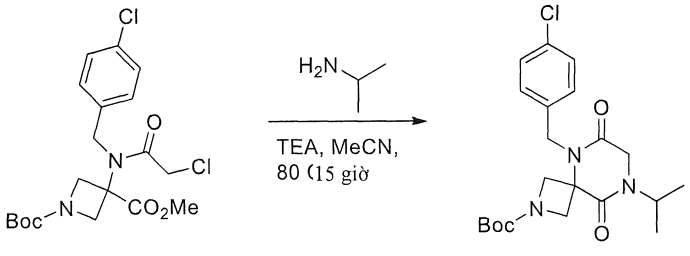
2. Tổng hợp chất trung gian 7-3



7-2 7-3

Thêm TEA (7,1 mL, 50,7 mmol, 3,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (2,7 mL, 33,8 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((4-clobenzyl)amino)azetidin-1,3-dicarboxylat (6,0 g, 16,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (50 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và đổ vào dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (200 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (100 mL) ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$ và cô thu được sản phẩm trung gian, 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido)azetidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (ES) m/z 431,1 (M+H).

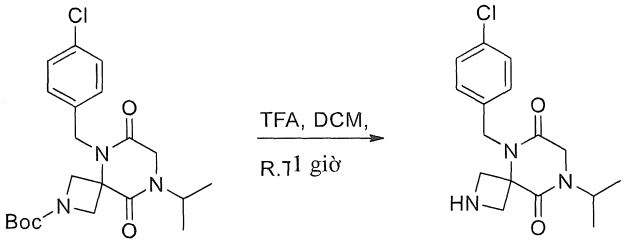
3. Tổng hợp chất trung gian 7-4



7-3 7-4

Thêm isopropylamin (2,9 mL, 33,9 mmol, 2,0 đương lượng) và TEA (7,1 mL, 50,8 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido)azetidin-1,3-dicarboxylat (16,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN (300 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 80 °C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (80 g, EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được 6,5 g (91%) *tert*-butyl 5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat ở dạng chất rắn có màu. LRMS (ES) m/z 366,1 (M+H-^{t}Bu).

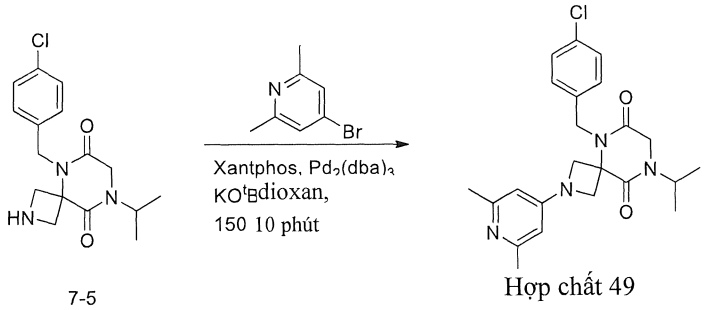
4. Tổng hợp chất trung gian 7-5



7-4 7-5

Thêm TFA (12 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (6,5 g, 15,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (40 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô, pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (200 mL), và chiết bằng DCM ba lần. Làm khô nước rửa hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40 g cột, MeOH 0-50% trong DCM) thu được 4,1 g (83%) 5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 322,1 (M+H). ^{1}H-NMR (Diclometan-d_2, 400 MHz, *ppm*) δ 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,85 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

5. Tổng hợp hợp chất 49



7-5 Hợp chất 49

Thêm 4-bromo-2,6-dimetylpyridin (58 mg, 0,31 mmol, 2,0 đương lượng) và dioxan (2 mL) vào hỗn hợp gồm 5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (50 mg, 0,16 mmol, 1,0 đương lượng), kali *tert*-butoxit (70 mg, 0,62 mmol, 4,0 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0,008 mmol, 0,05 đương lượng), và xantphos (9 mg, 0,016 mmol, 0,1 đương lượng) được kết hợp trong lọ vi sóng (5 mL). Đậy kín, gia nhiệt hỗn hợp này ở 150 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 10 phút, lọc, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5µm C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 7,1 mg (10%) 5-(4-clobenzyl)-2-

(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-8-isopropyl-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion ở dạng chất rắn dạng bọt màu trắng. LRMS (ES) m/z 427,15 (M+H). ^{1}H-NMR (Metylenclorua-d_2, 400 MHz, *ppm*) δ 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,84 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 9,5, 1,1 Hz, 2H), 4,25 (dd, J = 9,5, 1,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,57 (s, 6H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 49:

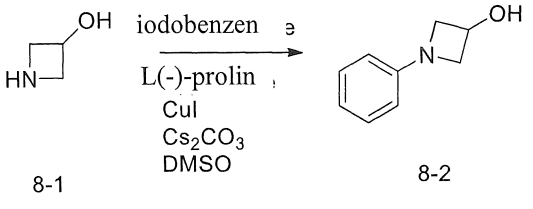
Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
2	M+H=398
3	M+H=416
4	M+H=432
5	M+H=432
6	M+H=399,1
7	M+H=399
8	M+H=399
9	M+H=413
10	M+H=413
11	M+H=400
12	M+H=400
13	M+H=413,1
14	M+H=413,1
15	M+H=413,1
16	M+H=413
17	M+H=417
18	M+H=417
19	M+H=400
21	M+H=402,2
22	M+H=405,1
23	M+H=400
24	M+H=400

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
25	M+H=400
26	M+H=402,2
27	M+H=424,1
28	M+H=415,1
29	M+H=449,1
30	M+H=393,2
31	M+H=447,2
32	M+H=405,1
33	M+H=405,1
34	M+H=439,1
35	M+H=457,2
36	M+H=443,1
37	M+H=442,1
38	M+H=456,2
39	M+H=473,1
40	M+H=448,1
41	M+H=388,1
42	M+H=429,3
43	M+H=419,1
44	M+H=419,1
45	M+H=404,1
46	M+H=433,2
47	M+H=461,1
48	M+H=449,1
50	M+H=434,1
51	M+H=430,2
52	M+H=416,1
53	M+H=468,1
54	M+H=443,1

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
55	M+H=414,2
56	M+H=434,1
57	M+H=444,1
58	M+H=484,2
59	M+H=472,2
60	M+H=434,1
61	M+H=434,1
62	M+H=498,2
63	M+H=424,2

Ví dụ 8: Tổng hợp hợp chất 142

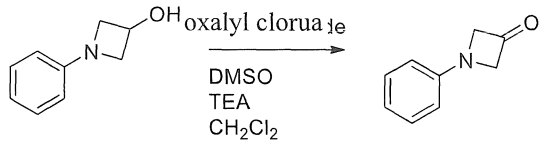
1. Tổng hợp chất trung gian 8-2



8-1 8-2

Tạo chân không-sục bằng nitơ 3 lần hỗn hợp gồm azetin-3-ol hydroclorua (1,3 g, 11,9 mmol, 1,0 đương lượng), *L*(-)-prolin (0,55 g, 4,8 mmol, 0,4 đương lượng), đồng (I) iođua (0,45 g, 2,4 mmol, 0,2 đương lượng) và xesi cacbonat (9,7 g, 29,7 mmol, 2,5 đương lượng) được kết hợp trong bình có vách ngăn. Thêm iodobenzen (2,0 mL, 18 mmol, 1,5 đương lượng) và DMSO khan (30 mL) vào bình chứa này. Gia nhiệt hỗn hợp ở 90 °C trong 15 giờ, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EA ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, làm bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40g, 60 5µm, etyl axetat 0-100% trong các hexan gradien qua 14 phút) thu được 1,6 g (90%) 1-phenylazetidin-3-ol ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 150 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,27 – 7,20 (m, 2H), 6,81 – 6,74 (m, 1H), 6,55 – 6,49 (m, 2H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 3,71 – 3,65 (m, 2H).

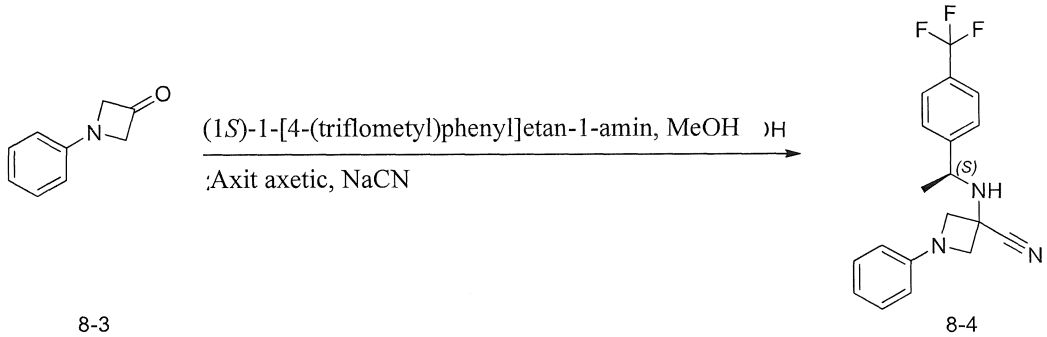
2. Tổng hợp chất trung gian 8-3



8-2 8-3

Thêm từng giọt DMSO (2,4 mL, 34 mmol, 3,3 đương lượng) ở -78 °C vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,5 mL, 17 mmol, 1,7 đương lượng) trong DCM khan (15 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút ở -78 °C, tiếp theo bổ sung từng giọt 1-phenylazetidin-3-ol (1,5 g, 10,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM khan (15 mL) vào và khuấy trong 1 giờ. Thêm TEA (10,0 mL, 71,9 mmol, 7,0 đương lượng) vào hỗn hợp này ở -78 °C. Tiếp tục khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở -78 °C, pha loãng bằng natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng DCM ba lần. Rửa các dịch chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, làm bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40g, 60um, etyl axetat 0-10% trong các hexan, gradien qua 28 phút) thu được 0,96 g (63%) 1-phenylazetidin-3-on ở dạng dầu màu vàng trong suốt. LRMS (ES) m/z 148 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,36 – 7,29 (m, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 1H), 6,69 – 6,63 (m, 2H), 4,70 (s, 4H).

3. Tổng hợp chất trung gian 8-4

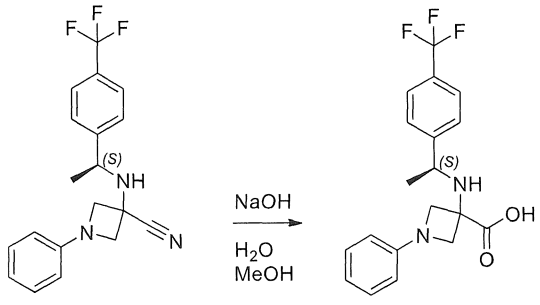


8-3 8-4

Kết hợp 1-Phenylazetidin-3-on (0,31 g, 2,1 mmol, 1,0 đương lượng) và (1*S*)-1-[4-(triflometyl)phenyl]etan-1-amin (0,44 g, 2,3 mmol, 1,1 đương lượng) trong MeOH khan (3 mL) và gia nhiệt hỗn hợp ở 60 °C trong 1 giờ. Thêm lần lượt axit axetic (0,13 mL, 2,3 mmol, 1,1 đương lượng) và natri xyanua (0,11 g, 2,3 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp này được làm lạnh đến 0 °C. Gia nhiệt hỗn hợp ở 60 °C trong 15 giờ, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EA ba lần. Làm khô nước rửa hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, làm bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (12 g, 60 um, etyl axetat 0-20% trong các hexan, gradien qua 22 phút) thu được 0,46 g (62%) (*S*)-1-phenyl-3-((1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)azetidin-3-carbonitril ở dạng dầu không màu trong suốt.

LRMS (ES) m/z 346 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 6,42 – 6,38 (m, 2H), 4,38 – 4,35 (m, 1H), 4,26 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,92 – 3,88 (m, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

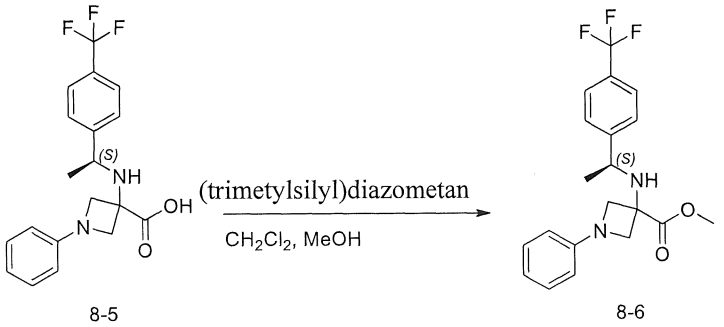
4. Tổng hợp chất trung gian 8-5



8-4 8-5

Thêm natri hydroxit trong nước (1N, 1,2 mL, 1,2 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (*S*)-1-phenyl-3-((1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)amino) azetidin-3-carbonitril (0,20 g, 0,58 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH khan (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 100 °C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng HCl (1M, 1,2 mL, 1,2 mmol, 2,0 đương lượng), và chiết bằng EA hai lần. Làm khô nước rửa hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, và cô trong áp suất giảm thu được 89 mg (42%) axit (*S*)-1-phenyl-3-((1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl) amino)azetidin-3-carboxylic ở dạng chất rắn màu vàng nhợt.

5. Tổng hợp chất trung gian 8-6

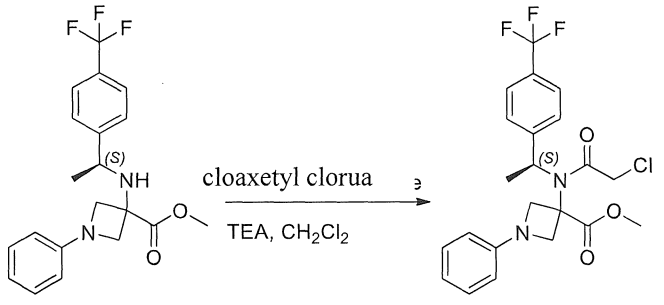


8-5 8-6

Thêm từng giọt (trimetylsilyl)diazometan trong các hexan (2 M, 0,37 mL, 0,74 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa axit (*S*)-1-Phenyl-3-((1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)azetidin-3-carboxylic (89 mg , 0,24 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm DCM (1 mL) và metanol (1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (12 g, 60 micron, etyl

axetat 0-30% trong các hexan, gradien qua 22 phút) thu được 79 mg (86%) metyl (*S*)-1-phenyl-3-((1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)azetidin-3-carboxylat ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 379 (M+H).

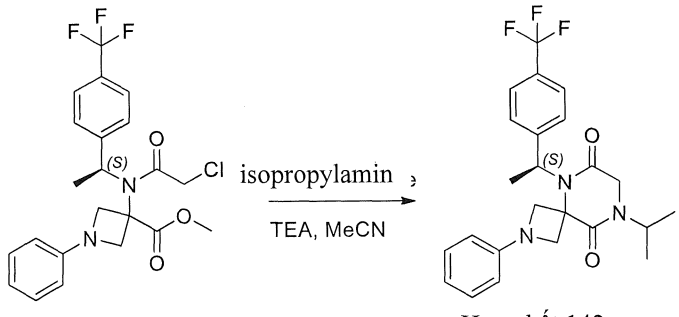
6. Tổng hợp chất trung gian 8-7



8-6 8-7

Thêm từng giọt TEA (0,18 mL, 1,2 mmol, 6,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (0,067 mL, 0,84 mmol, 4,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl (*S*)-1-phenyl-3-((1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)azetidin-3-carboxylat (79 mg, 0,21 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô thu được 140 mg metyl (*S*)-3-(2-clo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamido)-1-phenylazetidin-3-carboxylat ở dạng dầu màu đỏ. LRMS (ES) m/z 455 (M+H).

7. Tổng hợp hợp chất 142



8-7 Hợp chất 142

Thêm trietylamin (0,13 mL, 0,94 mmol, 4,5 đương lượng) và isopropylamin (0,053 mL, 0,62 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl (*S*)-3-(2-clo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamido)-1-phenylazetidin-3-carboxylat (0,21 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN khan (7,5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 80 °C trong 15 giờ, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 19 mg (20%

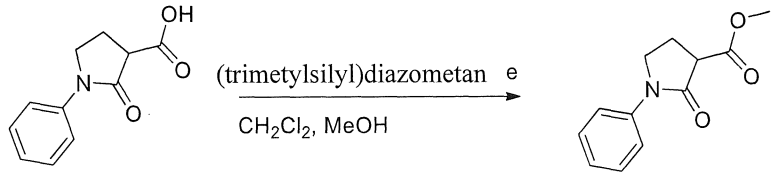
qua 2 bước) (*S*)-8-isopropyl-2-phenyl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion. LRMS (ES) m/z 446 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 6,79 – 6,73 (m, 1H), 6,49 – 6,44 (m, 2H), 5,74 – 5,65 (m, 1H), 4,73 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,46 – 4,41 (m, 1H), 4,37 – 4,32 (m, 1H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 4,13 – 4,09 (m, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 2,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 142:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
138	M+H=447,2
139	M+H=427,2
140	M+H=446,2
141	M+H=446,2

Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất 327

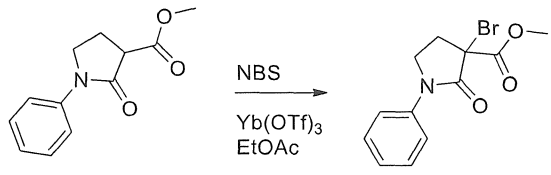
1. Tổng hợp chất trung gian 9-2



9-1 9-2

Thêm từng giọt (trimetylsilyl)diazometan trong các hexan (2 M, 7,0 mL, 14 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 1-phenyl-2-oxo-3-pyrolidin carboxylic (0,95 g, 4,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm DCM (10 mL) và MeOH (10 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (24 g, etyl axetat 0-10% trong các hexan, gradien qua 11,5 phút) thu được 1,02 g (100%) metyl 2-oxo-1-phenylpyrolidin-3-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 220 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 – 3,63 (m, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 1H).

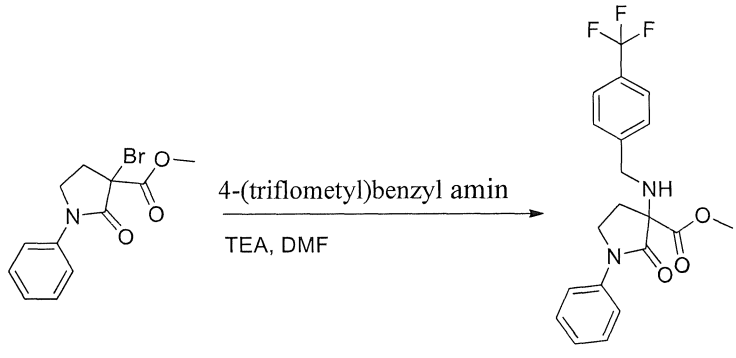
2. Tổng hợp chất trung gian 9-3



9-2 9-3

Thêm NBS (0,244g, 1,4 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm metyl 2-oxo-1-phenylpyrolidin-3-carboxylat (0,30 g, 1,4 mmol, 1,0 đương lượng) và ytebi (III) triflometan sulfonat (0,255 g, 0,41 mmol, 0,30 đương lượng) trong EA (9 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (24 g, etyl axetat 0-30% trong các hexan, gradien qua 11,5 phút) thu được 408 mg (100%) 3-bromo-2-oxo-1-phenylpyrolidin-3-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 298 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 1H), 3,94 – 3,88 (m, 4H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,72 – 2,64 (m, 1H).

3. Tổng hợp chất trung gian 9-4

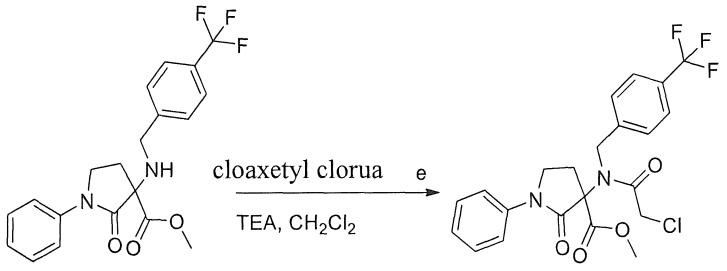


9-3 9-4

Thêm TEA (0,21 mL, 1,5 mmol, 4,0 đương lượng) và 4-(triflometyl)benzyl amin (0,11 mL, 0,76 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-bromo-2-oxo-1-phenylpyrolidin-3-carboxylat (0,113 g, 0,38 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (1 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, gia nhiệt ở 50 °C trong 1 giờ, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EA ba lần. Rửa các dịch chiết hữu cơ được gộp lại một lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, cô, tinh chế bằng sắc ký silica gel (12 g, 60 um, etyl axetat 0-40% trong các hexan, gradien qua 22 phút), và tinh chế lần nữa bằng sắc ký silica gel (12 g, 60 um, etyl axetat 0-30% trong các hexan, gradien qua 22 phút) thu được 24 mg (16%) metyl 2-oxo-1-phenyl-3-((4-

(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-3-carboxylat ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 393 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 2H), 3,81 – 3,69 (m, 5H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H).

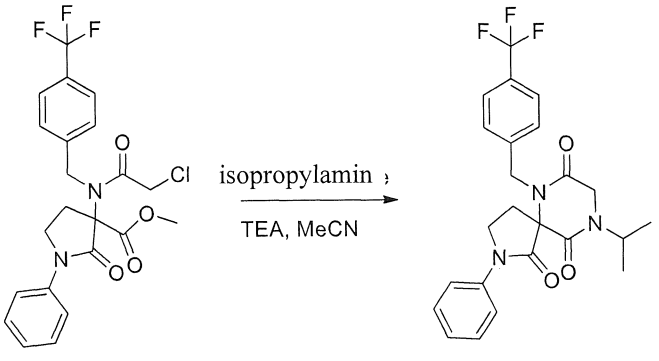
4. Tổng hợp chất trung gian 9-5



9-4 9-5

Thêm TEA (0,051 mL, 0,36 mmol, 6,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (0,022 mL, 0,24 mmol, 4,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 2-oxo-1-phenyl-3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-3-carboxylat (0,024 g, 0,061 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút. Bổ sung thêm TEA (0,051 mL, 0,36 mmol, 6,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (0,022 mL, 0,24 mmol, 4,0 đương lượng) hai lần vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút, pha loãng bằng dicloetan (2 mL), gia nhiệt ở 83 °C qua đêm, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng DCM ba lần. Sau đó rửa các dịch chiết hữu cơ được gộp lại một lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thu được 29 mg (định lượng) metyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-2-oxo-1-phenylpyrolidin-3-carboxylat ở dạng chất rắn màu nâu. LRMS (ES) m/z 469 (M+H).

5. Tổng hợp hợp chất 327

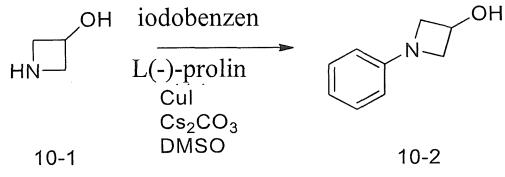


9-5 Hợp chất 327

Thêm TEA (0,067 mL, 0,48 mmol, 7,8 đương lượng) và isopropylamin (0,027 mL, 0,32 mmol, 6,3 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-2-oxo-1-phenylpyrolidin-3-carboxylat (29 mg, 0,079 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN (4 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 80 °C trong 1 giờ, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 15 mg (20%) 9-isopropyl-2-phenyl-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-1,7,10-trion ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 460 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 4,99 – 4,92 (m, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 2H), 4,33 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 1,28 – 1,20 (m, 6H).

Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất 328

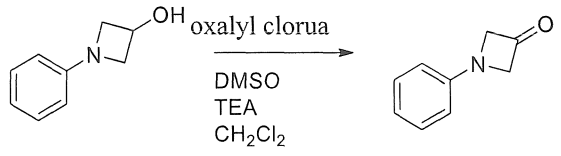
1. Tổng hợp chất trung gian 10-2



10-1 10-2

Kết hợp azetin-3-ol hydroclorua (1,3 g, 11,9 mmol, 1,0 đương lượng), *L*(-)-prolin (0,55 g, 4,8 mmol, 0,4 đương lượng), đồng (I) iođua (0,45 g, 2,4 mmol, 0,2 đương lượng) và xesi cacbonat (9,7 g, 29,7 mmol, 2,5 đương lượng) trong bình có vách ngăn mà sau đó được tạo chân không-sục bằng khí nitơ 3 lần. Thêm iodobenzen (2,0 mL, 18 mmol, 1,5 đương lượng) và dimetylsulfoxit khan (30 mL) vào bình chứa này. Gia nhiệt hỗn hợp ở 90 °C trong 15 giờ, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EA ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, làm bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40g, 60um, etyl axetat 0-100% trong các hexan gradien qua 14 phút) thu được 1,6 g (90%) 1-phenylazetidin-3-ol ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 150 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,27 – 7,20 (m, 2H), 6,81 – 6,74 (m, 1H), 6,55 – 6,49 (m, 2H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 3,71 – 3,65 (m, 2H).

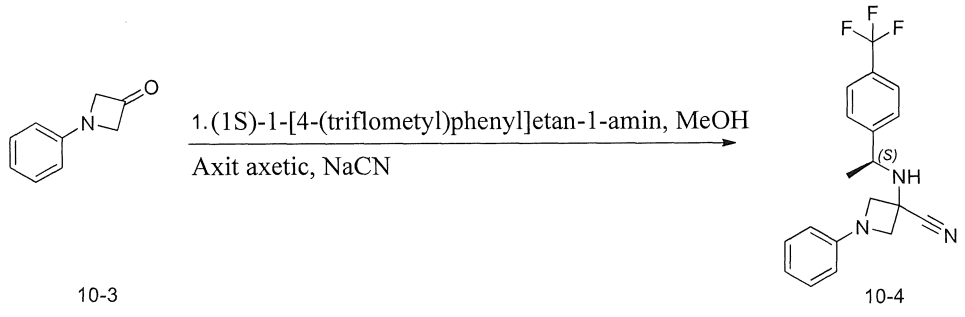
2. Tổng hợp chất trung gian 10-3



10-2 10-3

Thêm từng giọt DMSO (2,4 mL, 34 mmol, 3,3 đương lượng) ở -78 °C vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,5 mL, 17 mmol, 1,7 đương lượng) trong DCM khan (15 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút ở -78 °C và thêm từng giọt 1-phenylazetidin-3-ol (1,5 g, 10,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM khan (15 mL) vào, khuấy trong 1 giờ, thêm TEA (10,0 mL, 71,9 mmol, 7,0 đương lượng), tiếp tục khuấy trong 1 giờ ở -78 °C, pha loãng bằng natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng DCM ba lần. Rửa các dịch chiết hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, làm bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40g, 60um, etyl axetat 0-10% trong các hexan, gradien qua 28 phút) thu được 0,96 g (63%) 1-phenylazetidin-3-on ở dạng dầu màu vàng trong suốt. LRMS (ES) m/z 148 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,36 – 7,29 (m, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 1H), 6,69 – 6,63 (m, 2H), 4,70 (s, 4H).

3. Tổng hợp chất trung gian 10-4

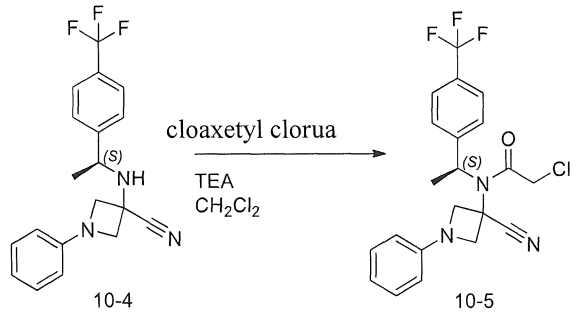


10-3 10-4

Kết hợp 1-Phenylazetidin-3-on (0,31 g, 2,1 mmol, 1,0 đương lượng) và (1*S*)-1-[4-(triflometyl)phenyl]etan-1-amin (0,44 g, 2,3 mmol, 1,1 đương lượng) trong MeOH khan (3 mL) và gia nhiệt hỗn hợp ở 60 °C trong 1 giờ. Thêm axit axetic (0,13 mL, 2,3 mmol, 1,1 đương lượng) và natri xyanua (0,11 g, 2,3 mmol, 1,1 đương lượng) lần lượt vào hỗn hợp này được làm lạnh đến 0 °C. Gia nhiệt hỗn hợp ở 60 °C trong 15 giờ, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EA ba lần. Làm khô nước rửa hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, làm bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (12 g, 60 um, etyl axetat 0-20% trong các hexan, gradien qua 22 phút) thu được 0,46 g (62%) (*S*)-1-phenyl-3-((1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)azetidin-3-carbonitril ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 346 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,69 – 7,65 (m,

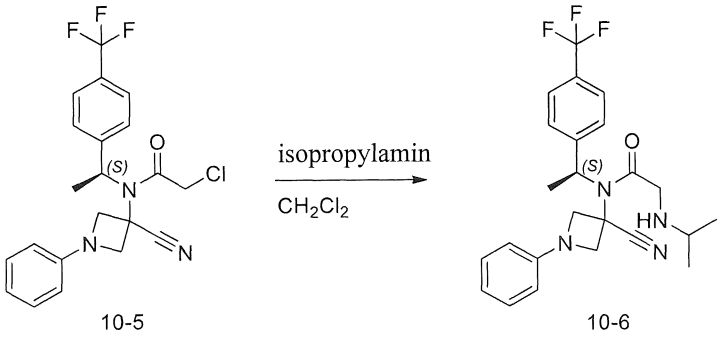
2H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 6,42 – 6,38 (m, 2H), 4,38 – 4,35 (m, 1H), 4,26 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,92 – 3,88 (m, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

4. Tổng hợp chất trung gian 10-5



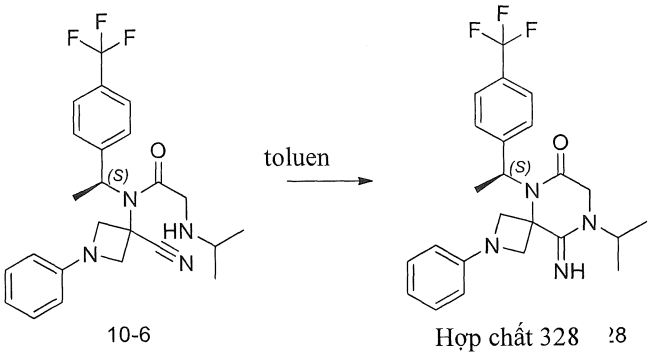
Thêm từng giọt TEA (0,33 mL, 2,4 mmol, 3,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (0,12 mL, 1,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (*S*)-1-phenyl-3-((1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)amino)azetidin-3-carbonitril (0,272 g, 0,787 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (3 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút. Thêm TEA (0,33 mL, 2,4 mmol, 3,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (0,12 mL, 1,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, pha loãng bằng natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng DCM hai lần. Làm khô các dịch chiết được gộp lại trên magie sulfat, lọc, và cô thu được 332 mg (100%) (*S*)-2-clo-*N*-(3-xyano-1-phenylazetidin-3-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit ở dạng dầu màu đỏ. LRMS (ES) m/z 422 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 6,45 – 6,41 (m, 2H), 5,19 – 5,11 (m, 1H), 4,49 – 4,45 (m, 1H), 4,42 – 4,39 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 3H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 1,96 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

5. Tổng hợp chất trung gian 10-6



Thêm isopropylamin (3,4 mL, 39 mmol, 50 đương lượng) vào dung dịch chứa (*S*)-2-clo-*N*-(3-xyano-1-phenylazetidin-3-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (0,332 g, 0,787 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM khan (3 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (12 g, 60 um, metanol 0-10% trong diclometan, gradien qua 22 phút) thu được 314 mg (90%) (*S*)-*N*-(3-xyano-1-phenylazetidin-3-yl)-2-(isopropylamino)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl) axetamit ở dạng dầu màu vàng nhạt trong suốt. LRMS (ES) m/z 445 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 6,43 – 6,39 (m, 2H), 5,90 – 5,80 (m, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 1H), 4,41 – 4,35 (m, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 1,87 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 – 1,21 (m, 6H).

6. Tổng hợp hợp chất 328

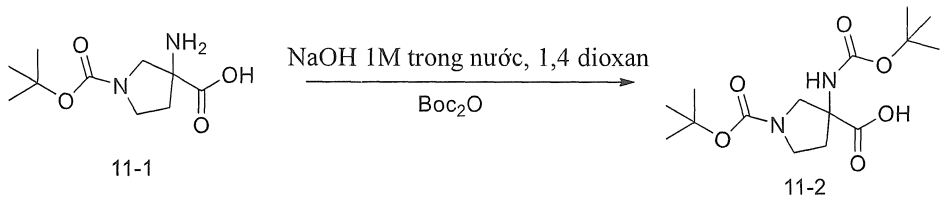


10-6 Hợp chất 328 28

Gia nhiệt dung dịch chứa (*S*)-*N*-(3-Xyano-1-phenylazetidin-3-yl)-2-(isopropylamino)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (54 mg, 0,12 mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen khan (0,5 mL) đến 150 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 30 phút. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 28 mg (52%) (*S*)-9-imino-8-isopropyl-2-phenyl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6-on ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 445 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 6,89 – 6,82 (m, 1H), 6,56 – 6,48 (m, 2H), 5,73 – 5,61 (m, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 2H), 4,32 – 4,14 (m, 5H), 1,86 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,46 – 1,39 (m, 6H).

Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất 332

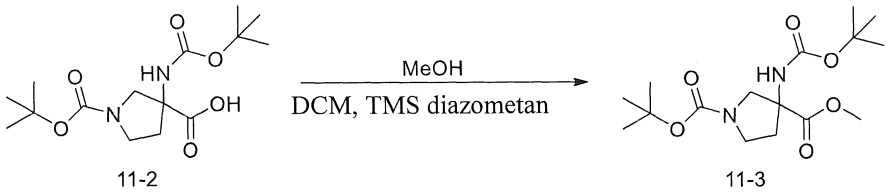
1. Tổng hợp chất trung gian 11-2



11-1 11-2

Thêm di-*tert*-butyl dicacbonat (3,79 g, 17,37 mmol, 2,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) vào dung dịch chứa raxemic axit 3-amino-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-3-carboxylic (2,00 g, 8,69 mmol) trong NaOH (1 M, 15 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Điều chỉnh độ pH đến 3 bằng cách sử dụng HCl 3M trong nước, và chiết hỗn hợp thu được hai lần bằng EA (tổng thể tích = 125 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô trong áp suất giảm thu được axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)pyrolidin-3-carboxylic (2,93 g, 7,98 mmol, hiệu suất 92%) ở dạng bọt dính mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LRMS (APCI) m/z 329,1 (M-H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 20,3, 11,4 Hz, 1H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 2H), 1,39 (s, 18H).

2. Tổng hợp chất trung gian 11-3

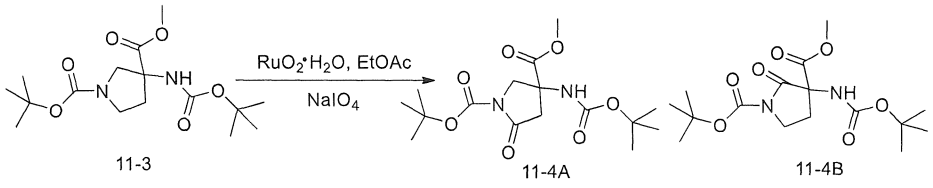


11-2 11-3

Thêm từng phần nhỏ (diazometyl)trimetylsilan (11,97 mL 2,0 M trong các hexan, 23,95 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)pyrolidin-3-carboxylic (2,93 g, 7,98 mmol) trong hỗn hợp gồm DCM (40 mL) và MeOH (20 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung axit axetic băng (1 mL) đến khi dừng quá trình thoát khí, và cô trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn còn lại trong DCM (100 mL) và rửa bằng K_2CO_3 2M trong nước (25 mL). Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat, cô, và tinh chế bằng silica gel sử dụng EA 30 %/Hex thu được 2,12 g (77%) 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyrolidin-1,3-dicarboxylat ở dạng chất rắn dính không màu. LRMS (APCI) m/z 245,2 (M+H) (mất nhóm Boc). ^{1}H NMR (400 MHz,

Metanol-d_4) δ 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,57 – 3,44 (m, 1H), 3,43 – 3,30 (m, 2H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,41 – 1,32 (m, 18H).

3. Tổng hợp các chất trung gian 11-4A và 11-4B

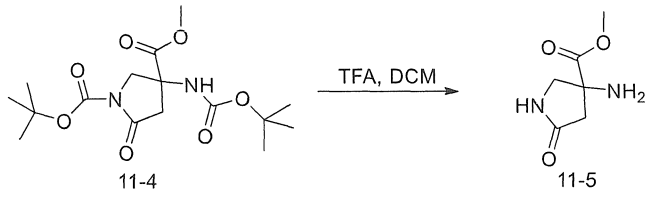


Bước này theo phương pháp được công bố trong tài liệu *Chem. Pharm. Bull.* 42(8) 1302-1306, **1995**. Thêm nước (25 mL) và 1-(tert-butyl) 3-metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)pyrolidin-1,3-dicarboxylat (2,00 g, 5,81 mmol, 1,0 đương lượng) trong EA (25 mL) vào hỗn hợp gồm ruteni oxit hydrat (386 mg, 2,90 mmol, 0,5 đương lượng) và natri periodat (6,21 g, 29,04 mmol, 5,0 đương lượng) trong bình đáy tròn (250 mL). Khuấy mạnh hỗn hợp hai pha thu được trong 3 giờ, pha loãng bằng EA bổ sung (50 mL), và lọc qua celite. Phân tách các lớp và chiết pha nước một lần bằng EA (50 mL). Gộp các pha hữu cơ và pha loãng bằng MeOH (5 mL). Khuấy dung dịch màu đen thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và lọc lần nữa qua celite. Làm bay hơi dung môi *trong chân không* và tinh chế phần cặn rắn còn lại bằng silica gel sử dụng EA 30%/Hex thu được 1,44 g (69%) 1-(tert-butyl) 3-metyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-oxopyrolidin-1,3-dicarboxylat (11-4A) và 437 mg (21%) 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxopyrolidin-1,3-dicarboxylat (11-4B), cả hai chất này được nhìn thấy trên TLC với vết nhuộm $KMnO_4$.

Mô tả đặc điểm cho chất trung gian 11-4A: LRMS (APCI) m/z 203,1 (M+H) (Mất nhóm Boc và mất nhóm tert-butyl). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 4,21 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,13 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 17,5, 0,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

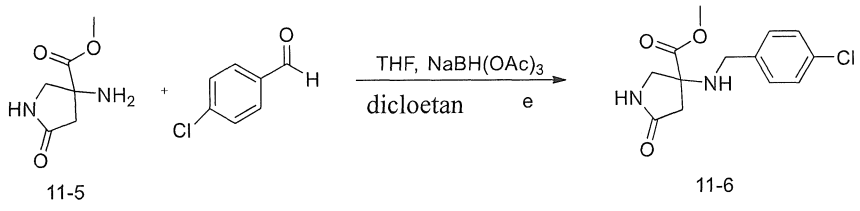
Mô tả đặc điểm cho chất trung gian 11-4B: LRMS (APCI) m/z 203,1 (M+H) (Mất nhóm Boc và mất nhóm tert-butyl). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 3,94 – 3,74 (m, 5H), 2,63 (ddd, J = 13,4, 7,9, 2,2 Hz, 1H), 2,42 (dt, J = 13,5, 9,2 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

4. Tổng hợp chất trung gian 11-5



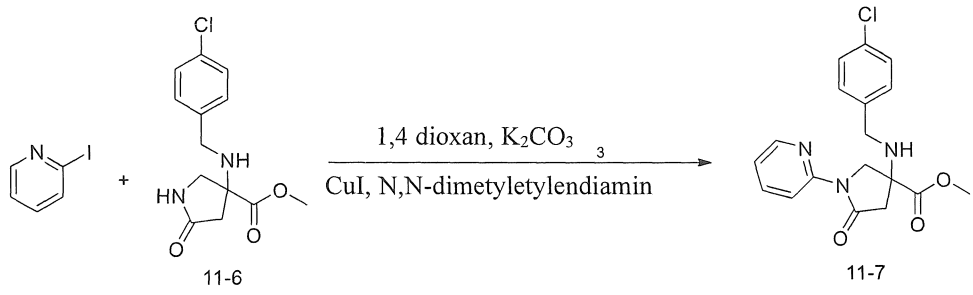
Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-oxopyrolidin-1,3-dicarboxylat (916 mg, 2,56 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ các dung môi trong áp suất giảm và làm khô trong chân không cao thu được 692 mg (hiệu suất định lượng) metyl 3-amino-5-oxopyrolidin-3-carboxylat ở dạng muối TFA mà không cần tinh chế tiếp. LRMS (APCI) m/z 159,1 (M+H).

5. Tổng hợp chất trung gian 11-6



Thêm $NaBH(OAc)_3$ (2,69 g, 12,71 mmol, 5,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm Muối TFA của metyl 3-amino-5-oxopyrolidin-3-carboxylat (692 mg, 2,55 mmol) và *p*-clobenzaldehyt (1,07 g, 7,63 mmol, 3,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm THF (30 mL) và dicloetan (10 mL) được khuấy trong 15 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, trong suốt thời gian này quan sát thấy dung dịch đồng nhất. Làm bay hơi các dung môi trong áp suất giảm và phân phần cặn còn lại vào giữa DCM (60 mL) và $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (60 mL). Chiết pha nước bằng DCM (25 mL). Gộp các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat, lọc qua celite, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn còn lại bằng silica gel sử dụng gradien EA từ 0% - 100%/Hex làm dung môi rửa giải thu được 548 mg (76%) metyl 3-((4-clobenzyl)amino)-5-oxopyrolidin-3-carboxylat. LRMS (APCI) m/z 159,1 (M+H).

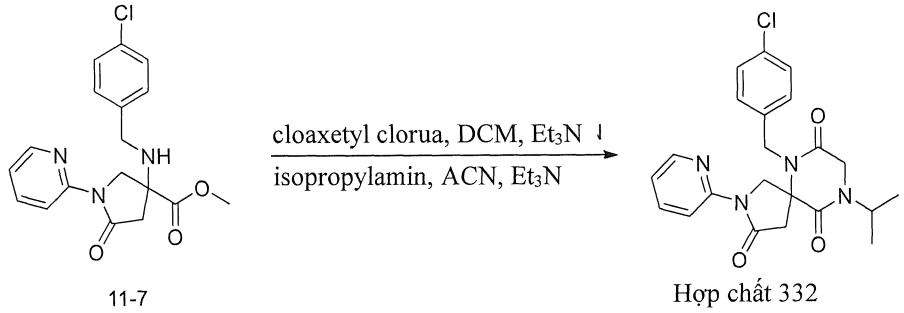
6. Tổng hợp chất trung gian 11-7



11-6 11-7

Thêm lần lượt metyl 3-((4-clobenzyl)amino)-5-oxopyrolidin-3-carboxylat (73 mg, 0,26 mmol, 1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan khan (2 mL), 2-iodopyridin (41 mL, 0,39 mmol, 1,5 đương lượng) và N,N-dimetyletylendiamin (13 mL, 0,13 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm CuI (25 mg, 0,13 mmol, 0,5 đương lượng) và K_2CO_3 (143 mg, 1,03 mmol, 4,0 đương lượng). Xối hỗn hợp thu được bằng nitơ, đậy kín và gia nhiệt ở 115 °C trong bể dầu trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua bộ lọc ống tiêm, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng ACN 10% - 100%/nước (cùng với axit formic 0,1%; cột Phenomenex Gemini C18 5 micron) thu được 59 mg (62%) metyl 3-((4-clobenzyl)amino)-5-oxo-1-(pyridin-2-yl)pyrolidin-3-carboxylat. LRMS (APCI) m/z 360,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 – 8,23 (m, 2H), 7,79 (ddd, J = 8,3, 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (ddd, J = 7,3, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 11,7, 0,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 17,2, 0,7 Hz, 1H).

7. Tổng hợp hợp chất 332

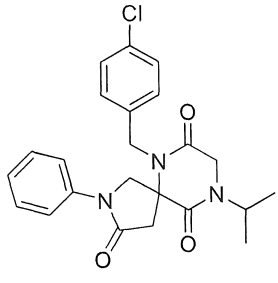


11-7 Hợp chất 332

Thêm Et_3N (229 mL, 1,64 mmol, 10,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-((4-clobenzyl)amino)-5-oxo-1-(pyridin-2-yl)pyrolidin-3-carboxylat (59 mg, 0,16 mmol) trong DCM (3 mL). Thêm từng giọt cloaxetyl clorua (131 mL, 1,64 mmol, 10,0 đương lượng) vào dung dịch thu được được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá. Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, pha loãng bằng DCM (20 mL), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (15 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô

trong chân không. Thêm Et_3N (229 mL, 1,64 mmol, 10,0 đương lượng) và isopropyl amin (140 mL, 1,64 mmol, 10,0 đương lượng) vào phần cặn còn lại được hòa tan trong ACN (3 mL). Gia nhiệt dung dịch thu được trong ống đậy kín ở 100 °C trong bể dầu trong 45 phút, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng ACN 10% - 100%/nước (cùng với axit formic 0,1%; cột Phenomenex Gemini C18 5 micron) và bằng silica gel sử dụng EA 50%/Hex làm dung môi rửa giải thu được 32 mg (46%) 6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-3,7,10-trion ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (APCI) m/z 427,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,31 – 8,22 (m, 2H), 7,78 (ddd, J = 8,5, 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 7,13 (ddd, J = 7,3, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 4,80 – 4,68 (m, 2H), 4,46 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 2H), 4,18 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 6H).

Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất 331

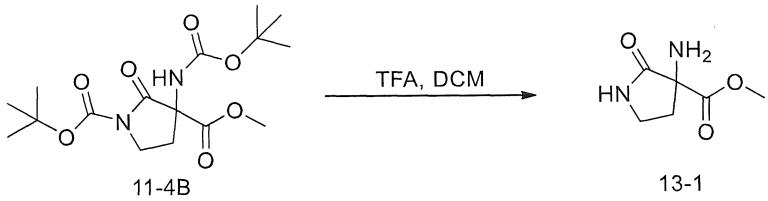


Hợp chất 331

Phương pháp tương tự với Ví dụ 11được sử dụng với ngoại trừ là iodobenzen được sử dụng trong bước 6 thay cho 2-iodopyridin.

Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất 330

1. Tổng hợp chất trung gian 13-1

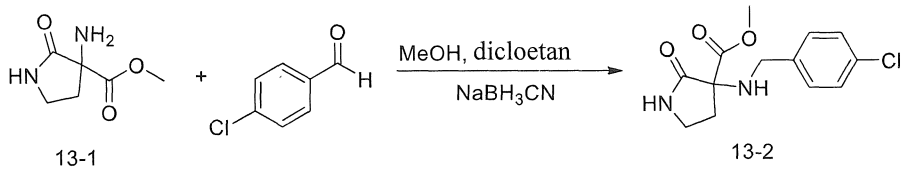


11-4B 13-1

Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-metyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxopyrolidin-1,3-dicarboxylat (437 mg, 1,22 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, làm khô trong áp

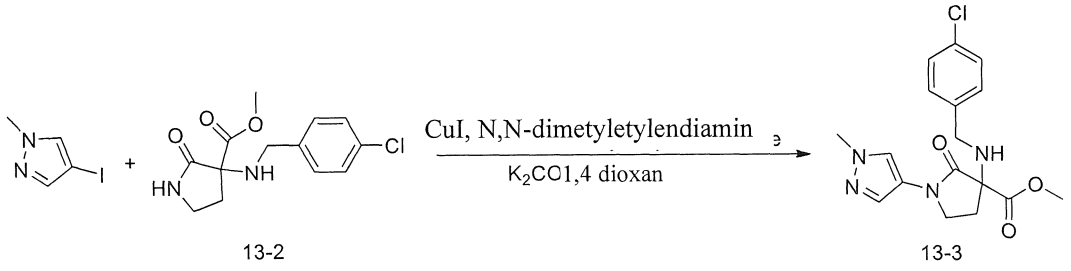
suất giảm và cô thu được 330 mg (hiệu suất định lượng) metyl 3-amino-2-oxopyrolidin-3-carboxylat ở dạng muối TFA. LRMS (APCI) m/z 159,1 (M+H).

2. Tổng hợp chất trung gian 13-2



Thêm $NaBH_3CN$ (229 mg, 3,65 mmol, 3,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm muối TFA của metyl 3-amino-2-oxopyrolidin-3-carboxylat (330 mg, 1,22 mmol) và *p*-clobenzaldehyt (513 mg, 3,65 mmol, 3,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm dicloetan (5 mL) và MeOH (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung thêm *p*-clobenzaldehyt (513 mg, 3,65 mmol, 3,0 đương lượng) và $NaBH_3CN$ (229 mg, 3,65 mmol, 3,0 đương lượng) vào hỗn hợp này. Gia nhiệt hỗn hợp trong bể dầu ở 65 °C trong 2 giờ, làm bay hơi *trong chân không*, và phân vào giữa EA (40 mL) và $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (40 mL). Phân tách các lớp và chiết pha nước bằng EA bổ sung (30 mL). Gộp các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/Hex (0-100%) thu được 258 mg (75%) metyl 3-((4-clobenzyl)amino)-2-oxopyrolidin-3-carboxylat. LRMS (APCI) m/z 283,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,37 – 7,15 (m, 4H), 3,74 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 2,59 (ddd, J = 13,4, 7,3, 3,6 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 13,4, 8,7, 7,5 Hz, 1H).

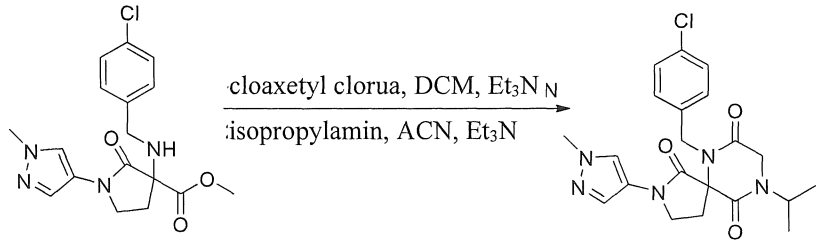
3. Tổng hợp chất trung gian 13-3



Thêm metyl 3-((4-clobenzyl)amino)-2-oxopyrolidin-3-carboxylat (46 mg, 0,163 mmol, 1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan khan (2 mL) và N,N-dimetyletylendiamin (4 mL, 0,033 mmol, 0,2 đương lượng) vào hỗn hợp gồm CuI (6 mg, 0,033 mmol, 0,2 đương lượng), 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol (41 mg, 0,195 mmol, 1,2 đương lượng) và K_2CO_3 (90 mg, 0,651 mmol, 4,0 đương lượng). Xối hỗn hợp thu được bằng nitơ, đậy kín, gia nhiệt

trong bể dầu ở 115 °C trong 18 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua bộ lọc ống tiêm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng ACN 10% - 100%/nước (cùng với axit formic 0,1%; cột Phenomenex Gemini C18 5 micron) thu được 8 mg (14%) metyl 3-((4-clobenzyl)amino)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylat. LRMS (APCI) m/z 363,2 (M+H).

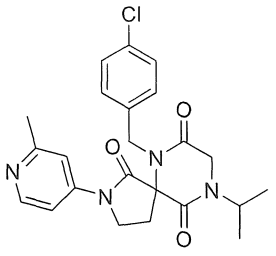
4. Tổng hợp hợp chất 330



13-5 Hợp chất 330

Thêm Et_3N (31 mL, 0,22 mmol, 10,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-((4-clobenzyl)amino)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylat (8 mg, 0,022 mmol) trong DCM (1 mL). Thêm từng giọt cloaxetyl clorua (18 mL, 0,22 mmol, 10,0 đương lượng) vào dung dịch thu được được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá và bỏ bể nước đá khi bổ sung hoàn toàn. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, pha loãng bằng DCM (10 mL), rửa một lần bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (10 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn còn lại trong ACN (1 mL). Thêm Et_3N (62 mL, 0,44 mmol, 20,0 đương lượng) và isopropyl amin (38 mL, 0,44 mmol, 20,0 đương lượng) lần lượt vào hỗn hợp này. Gia nhiệt dung dịch thu được trong ống đậy kín ở 100 °C trong bể dầu trong 45 phút, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng ACN 10% - 100%/nước (cùng với axit formic 0,1%; cột Phenomenex Gemini C18 5 micron) thu được 5 mg (53%) 6-(4-clobenzyl)-9-isopropyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-1,7,10-trion. LRMS (APCI) m/z 430,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,91 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 4,84 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,68 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 4H), 3,70 (td, J = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 2,82 (ddd, J = 14,0, 8,4, 2,6 Hz, 1H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 1,23 (dd, J = 10,0, 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 14: Tổng hợp hợp chất 333

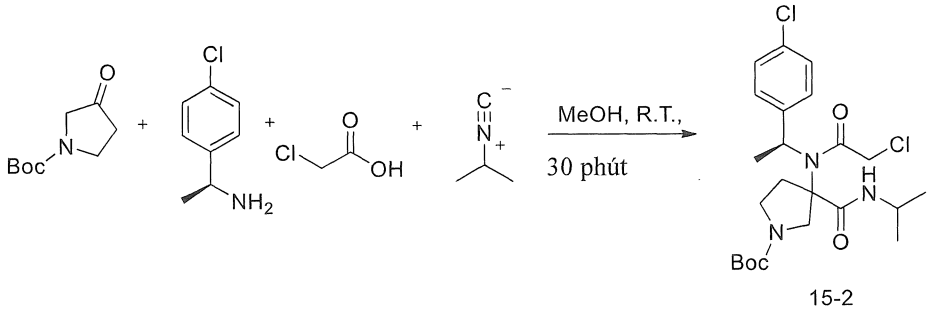


Hợp chất 333

Phương pháp tương tự với Ví dụ 13 được sử dụng với ngoại trừ là 4-iodo-2-metylpyridin được sử dụng trong bước 4 thay cho 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol.

Ví dụ 15: Tổng hợp hợp chất 389

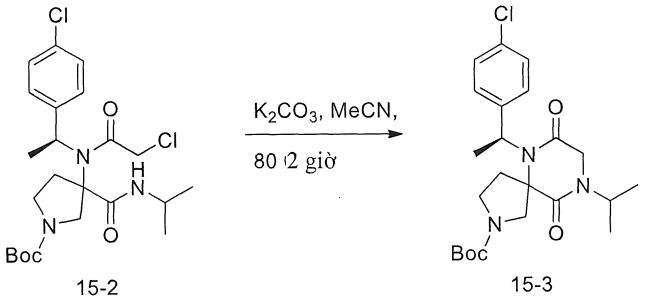
1. Tổng hợp chất trung gian 15-2



15-2

Thêm 2-isoxyanopropan (1,6 mL, 16,7 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (1,6 g, 16,7 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (*S*)-1-(4-clophenyl)etan-1-amin (2,4 mL, 16,7 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl 3-oxopyrolidin-1-carboxylat (3,1 g, 16,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (16 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel thu được 3,2 g (39%) *tert*-butyl 3-(2-clo-N-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)axetamido)-3-(isopropylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân không đối quang. LRMS (ES) m/z 486,2 (M+H).

2. Tổng hợp chất trung gian 15-3

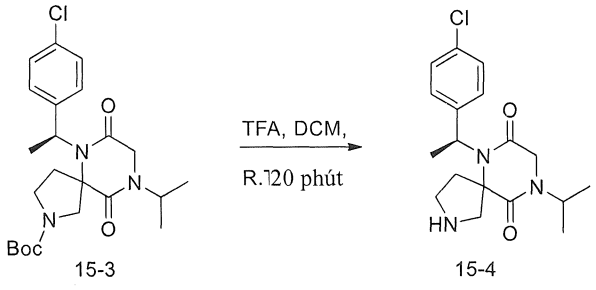


15-2 15-3

Thêm kali cacbonat (0,9 g, 6,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(2-clo-N-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)axetamido)-3-

(isopropylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (3,2 g, 6,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN (20 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C trong 2 giờ, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (80 g, EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được 1,0 g (34%) *tert*-butyl 6-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân không đối quang. LRMS (ES) m/z 394,15 (M+H-^{t}Bu).

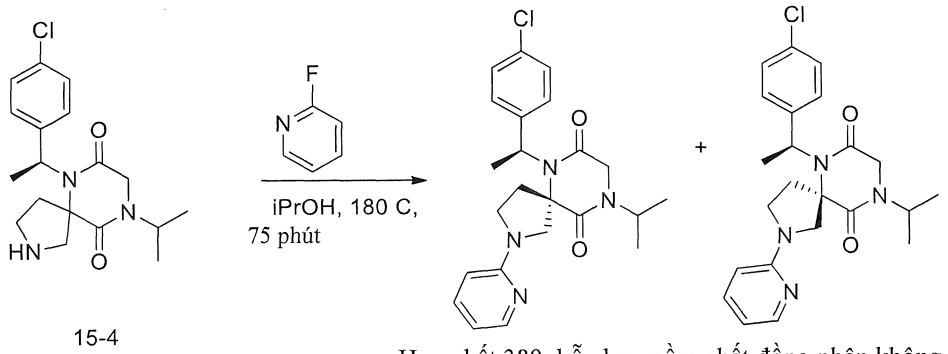
3. Tổng hợp chất trung gian 15-4



15-3 15-4

Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-9-isopropyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (1,0 g, 2,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (5,0 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 20 phút, cô, pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (200 mL), và phân tách các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM ba lần. Làm khô nước rửa hữu cơ được gộp lại trên MgSO4, lọc, và cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (24 g cột, MeOH 0-40% trong DCM) thu được 380 mg (49%) 6-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-9-isopropyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân không đối quang. LRMS (ES) m/z 350,2 (M+H).

4. Tổng hợp hợp chất 389 (Các chất đồng phân không đối quang 389A và 389B)



15-4

Hợp chất 389, hỗn hợp gồm chất đồng phân không đối quang 389A và 389B

Thêm IPA (3 mL) vào hỗn hợp gồm 6-((S)-1-(4-clophenyl)etyl)-9-isopropyl-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion (190 mg, 0,54 mmol, 1,0 đương lượng) và 2-flopyridin (132 mg, 1,4 mmol, 2,5 đương lượng) trong lọ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp ở 180

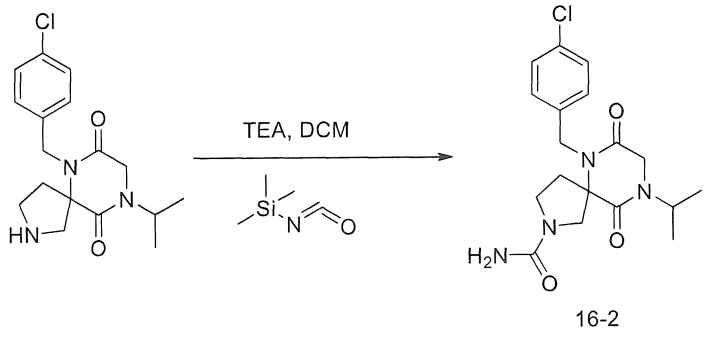
°C trong bình phản ứng vi sóng trong 75 phút, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5uM C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 16 mg (14%) pic rửa giải thứ nhất là Chất đồng phân không đối quang 389A và 15 mg pic rửa giải thứ hai là Chất đồng phân không đối quang 389B. Mô tả đặc điểm của chất đồng phân không đối quang 389A: LRMS (ES) m/z 427,1 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 8,01 (ddd, J = 5,3, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,9, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 4H), 6,69 (ddd, J = 7,2, 5,2, 0,9 Hz, 1H), 6,57 (dt, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 4,70 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,19 – 4,00 (m, 3H), 3,83 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,60 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 2,73 – 2,52 (m, 2H), 1,89 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 6H). Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 389B: LRMS (ES) m/z 427,1 (M+H). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 8,06 (ddd, J = 5,2, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,8, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 4H), 6,73 (ddd, J = 7,1, 5,3, 0,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,70 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,71 (td, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J = 13,8, 8,2, 3,9 Hz, 1H), 2,52 (dt, J = 13,8, 8,3 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (dd, J = 6,8, 3,4 Hz, 6H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự phương pháp được mô tả cho hợp chất 389:

Chất đồng phân đối ảnh số	LRMS (ES) m/z
504A	M+H=468,2

Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất 367

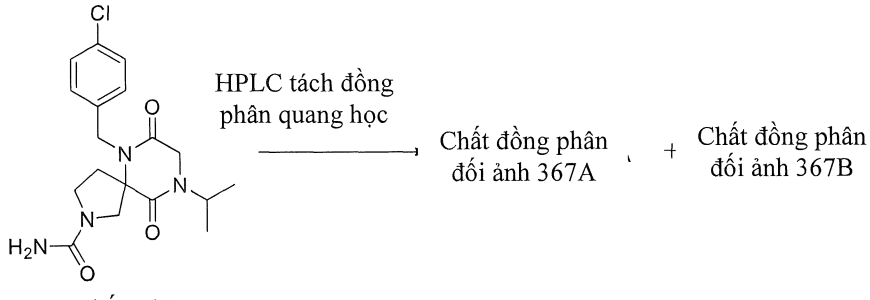
1. Tổng hợp chất trung gian 16-2



16-2

Thêm isocyanatotrimetylsilan (103mg, 0,89 mmol, 2,00 đương lượng) và TEA (90 mg, 0,89 mmol, 2,00 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-[(4-clophenyl)metyl]-9-(propan-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion (150 mg, 0,45 mmol, 1,00 đương lượng) trong DCM (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo có các điều kiện sau đây [(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU): Cột, Cột XBridge Prep OBD C18,, 5um,30*150mm; pha động, Nước (NH_4HCO_3 10 mmol/L) và ACN (ACN 22,0% lên đến 35,0% trong 8 phút); Bộ dò, UV 220nm] thu được 105 mg (62%) 6-[(4-clophenyl)metyl]-7,10-dioxo-9-(propan-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 379(M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,69 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 2H), 4,04 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,20 (dt, J = 8,8, 4,7 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

2. Tách hợp chất 367



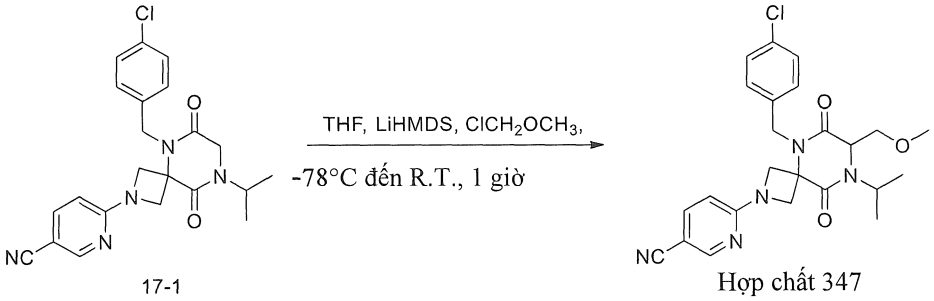
Hợp chất 367

Hợp chất raxemic 6-[(4-clophenyl)metyl]-7,10-dioxo-9-(propan-2-yl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit (80 mg, 0,21 mmol, 1,00 đương lượng) được phân tách bởi HPLC phân tách các đồng phân quang học có các điều kiện sau đây (Cột: CHIRALPAK IC, 2*25cm, 5um;Pha động A:Hex--HPLC, Pha động B: EtOH-HPLC; Tốc độ dòng: 16 ml/phút; đẳng dòng ở 50% B trong 28 phút; 254/220 nm) thu được 37,7 mg pic rửa giải thứ nhất là Chất đồng phân đối ảnh 367A và 33,2 mg pic rửa giải thứ hai là Chất đồng phân đối ảnh 367B. Dữ liệu phân tích đồng phân quang học (CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micron; Hex(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút) chỉ ra rằng pic thứ nhất (RT:3,75phút) là Chất đồng phân đối ảnh 367A và pic thứ hai (RT:4,61phút) là Chất đồng phân đối ảnh 367B.

Chất đồng phân đối ảnh 367A: LRMS (ES) m/z 379(M+H). ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,69 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 2H), 4,04 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,26 – 2,14 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Chất đồng phân đối ảnh 367B: LRMS (ES) m/z 379(M+H). ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,69 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 2H), 4,04 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,20 (dt, J = 8,9, 4,7 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 17: Tổng hợp hợp chất 347

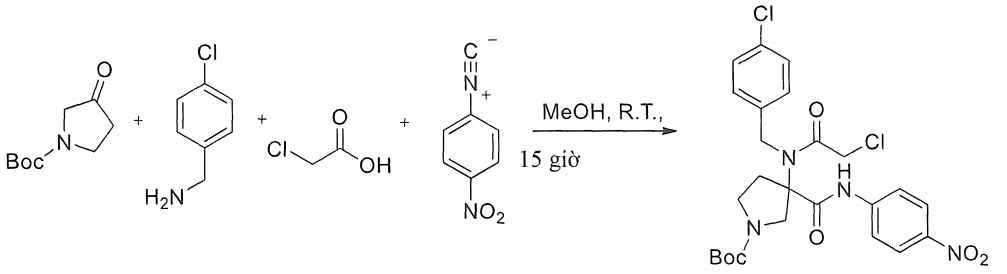


17-1 Hợp chất 347

Thêm lần lượt LHMDS (1 M trong THF, 354 µL, 0,35 mmol, 1,5 đương lượng) và clometyl metyl ete (38 mg, 0,47 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)nicotinonitril (100 mg, 0,236 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (4 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút ở -78 °C, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH (0,5 mL), và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 20-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 7,2 mg (7%) 6-(5-(4-clobenzyl)-8-isopropyl-7-(metoxymetyl)-6,9-dioxo-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)nicotinonitril ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 468,2 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 8,38 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,48 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,40 – 4,31 (m, 2H), 4,26 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,18 – 4,04 (m, 2H), 3,81 (dd, J = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,40 (dd, J = 6,8, 5,1 Hz, 6H).

Ví dụ 18: Tổng hợp hợp chất 348

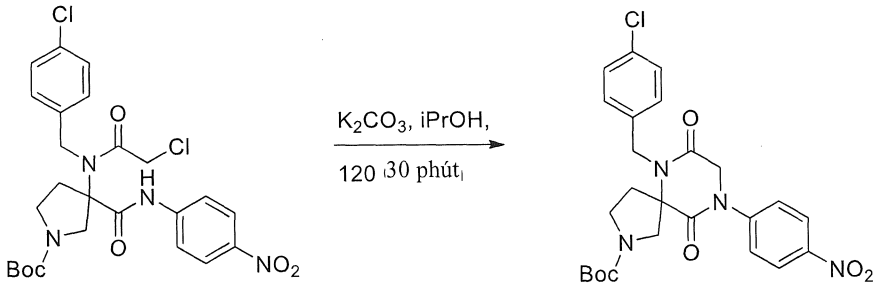
1. Tổng hợp chất trung gian 18-2



18-2

Thêm 1-isoxyano-4-nitrobenzen (0,30 g, 2,0 mmol, 1,05 đương lượng) và axit cloaxetic (0,18 g, 1,9 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (4-Clophenyl)metanamin (0,27 g, 1,9 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl 3-oxopyrolidin-1-carboxylat (0,36 g, 1,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được 200 mg *tert*-butyl 3-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido)-3-((4-nitrophenyl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat. LRMS (ES) m/z 495,1 (M+H-^{t}Bu).

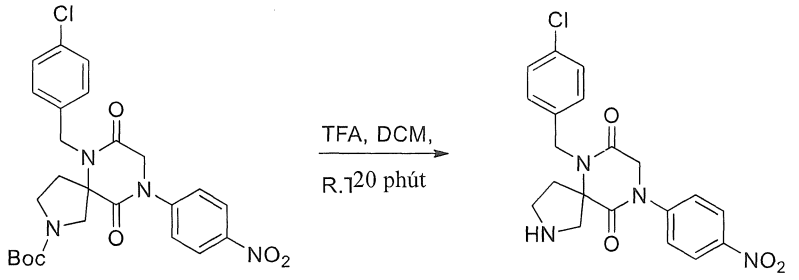
2. Tổng hợp chất trung gian 18-3



18-2 18-3

Thêm kali cacbonat (151 mg, 1,1 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido)-3-((4-nitrophenyl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (200 mg, 0,36 mmol, 1,0 đương lượng) trong IPA (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 120 °C trong 30 phút, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được *tert*-butyl 6-(4-clobenzyl)-9-(4-nitrophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat. LRMS (ES) m/z 459,1 (M+H-^{t}Bu).

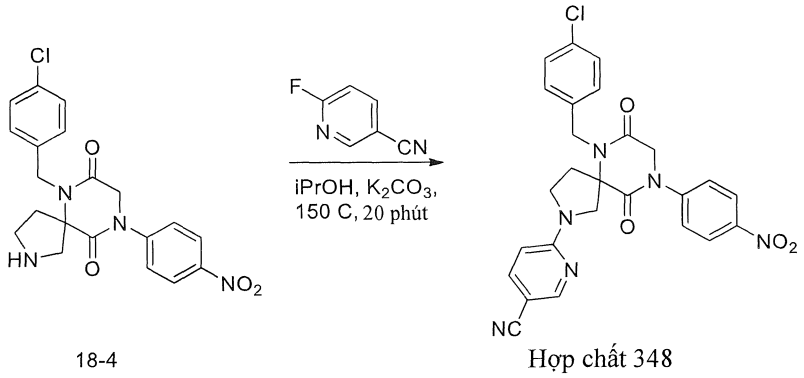
3. Tổng hợp chất trung gian 18-4



18-3 18-4

Thêm TFA (2 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-(4-clobenzyl)-9-(4-nitrophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (0,36 mmol, 1,0 đương lượng giả sử hiệu suất 100%) trong DCM (2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 20 phút, cô, pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (200 mL), và chiết bằng DCM ba lần. Làm khô nước rửa hữu cơ được gộp lại trên MgSO4, lọc, và cô thu được 6-(4-clobenzyl)-9-(4-nitrophenyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion. Vật liệu này được chia thành hai phần bằng nhau và sử dụng trong phản ứng tiếp theo. LRMS (ES) m/z 415,1 (M+H).

4. Tổng hợp hợp chất 348

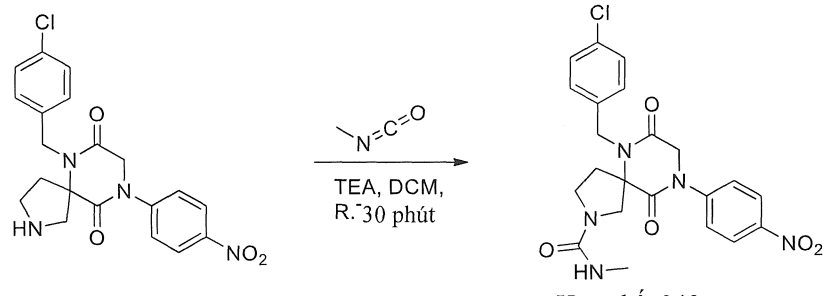


18-4 Hợp chất 348

Thêm IPA (3 mL) vào hỗn hợp gồm 6-(4-clobenzyl)-9-(4-nitrophenyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion (0,18 mmol, 1,0 đương lượng), 5-xyano-2-flopyridin (33 mg, 0,27 mmol, 1,5 đương lượng), và kali cacbonat (50 mg, 0,36 mmol, 2,0 đương lượng) trong ống vi sóng. Đậy kín và gia nhiệt hỗn hợp này ở 150 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 20 phút, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 20-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 16 mg (17% qua 3 bước) 6-(6-(4-clobenzyl)-9-(4-nitrophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-yl)nicotinonitril ở dạng chất rắn dạng bọt màu trắng. LRMS (ES) m/z 517,0 (M+H). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 8,41 – 8,27 (m, 3H), 7,81 – 7,68 (m, 3H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 6,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,99 (d,

J = 16,6 Hz, 1H), 4,85 – 4,69 (m, 3H), 4,23 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,79 – 3,58 (m, 2H), 2,79 (ddd, J = 13,1, 8,2, 4,7 Hz, 1H), 2,68 (dt, J = 13,6, 8,1 Hz, 1H).

Ví dụ 19: Tổng hợp hợp chất 349



Hợp chất 349

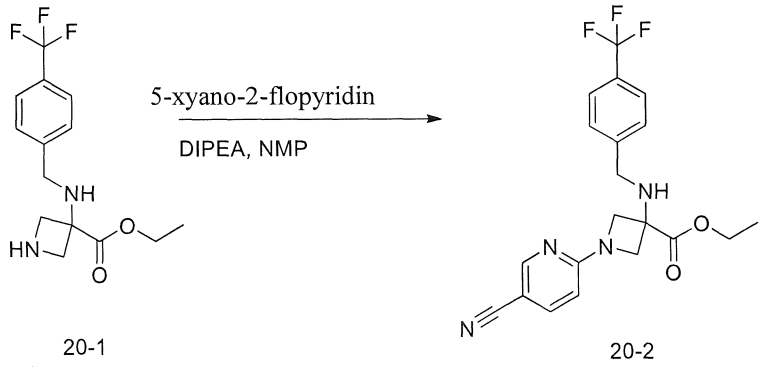
Thêm TEA (55 mg, 0,54 mmol, 3,0 đương lượng) và metyl isoxyanat (31 mg, 0,54 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(4-clobenzyl)-9-(4-nitrophenyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion (0,18 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (4 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 20-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được17 mg (20% qua 3 bước) 6-(4-clobenzyl)-*N*-metyl-9-(4-nitrophenyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit ở dạng chất rắn dạng bọt màu trắng. LRMS (ES) m/z 472,1 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 8,37 – 8,30 (m, 2H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 2H), 4,92 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,81 – 4,63 (m, 3H), 4,09 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 8,1, 6,4 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,64 – 2,46 (m, 2H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 349:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
552	M+H= 500
559	M+H=506
560	M+H=494
561	M+H=508,1
562	M+H=550,1
563	M+H=480
564	M+H=481
565	M+H=499
567	M+H=481
568	M+H=451
569	M+H=530,9
570	M+H=499,1
571	M+H=543
592	M+H=514
615	M+H=515

Ví dụ 20: Tổng hợp hợp chất 350

1. Tổng hợp chất trung gian 20-2

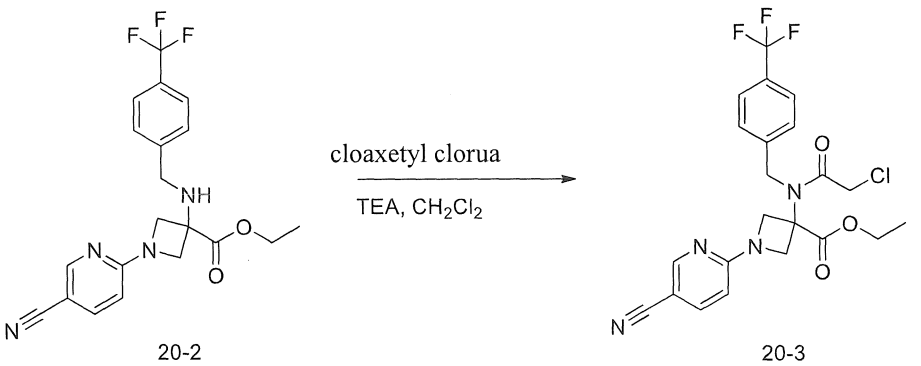


20-1 20-2

Thêm diisopropyletylamin (4,4 mL, 25 mmol, 5,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm etyl 3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)azetidin-3-carboxylat (1,53 g, 5,1 mmol, 1,0 đương lượng) và 5-xyano-2-flopyridin (1,86 g, 15,2 mmol, 3,0 đương lượng) trong NMP (15 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 130 °C trong 15 phút, pha loãng bằng nước, và chiết bằng

DCM ba lần. Làm khô các dịch chiết được gộp lại trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat 0-50% trong các hexan, gradien qua 26 phút) thu được 1,7 g (83%) etyl 1-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)azetidin-3-carboxylat ở dạng dầu màu vàng trong suốt. LRMS (ES) m/z 405 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,43 – 8,41 (m, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 3H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 6,35 – 6,31 (m, 1H), 4,44 – 4,40 (m, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,13 – 4,07 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

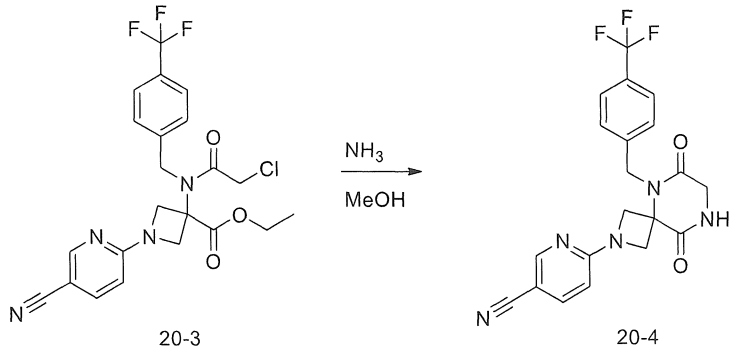
2. Tổng hợp chất trung gian 20-3



20-2 20-3

Thêm từng giọt TEA (3,6 mL, 25 mmol, 6,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (1,4 mL, 17 mmol, 4,0 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 1-(5-xyanopyridin-2-yl)-3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)azetidin-3-carboxylat (1,7 g, 4,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (17 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút, pha loãng bằng natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng DCM ba lần. Làm khô các dịch chiết hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat 0-40% trong các hexan, gradien qua 25 phút) thu được 2,1 g (100%) etyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-1-(5-xyanopyridin-2-yl)azetidin-3-carboxylat ở dạng dầu màu vàng trong suốt. LRMS (ES) m/z 481 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,38 – 8,35 (m, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 3H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 6,36 – 6,32 (m, 1H), 4,83 – 4,81 (m, 2H), 4,61 – 4,56 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,27 – 4,21 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

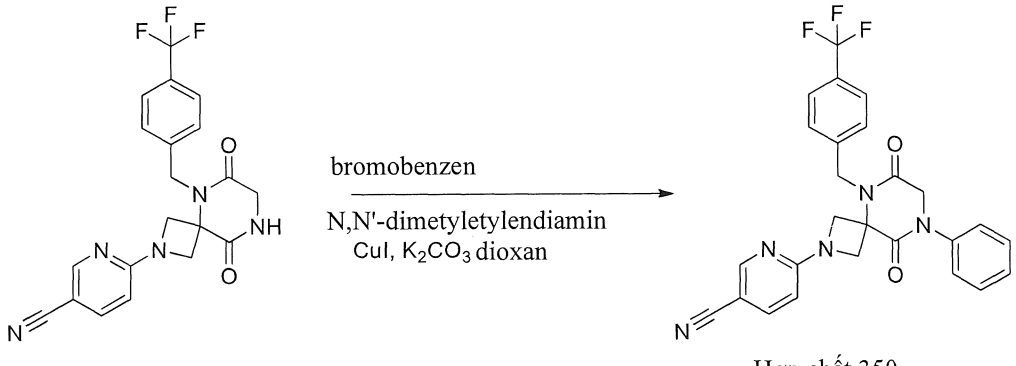
3. Tổng hợp chất trung gian 20-4



20-3 20-4

Thêm amoniac (7 N trong MeOH, 1,3 mL, 8,9 mmol, 20 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-1-(5-xyanopyridin-2-yl)azetidin-3-carboxylat (214 mg, 0,45 mmol, 1,0 đương lượng) trong bình đáy tròn. Đậy kín, gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EA ba lần. Làm khô các dịch chiết hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (MeOH 0-10%/DCM, gradien qua 11 phút) thu được 185 mg (định lượng) 6-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)nicotinonitril ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 416 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,43 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,32 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,69 – 4,63 (m, 2H), 4,28 – 4,23 (m, 2H), 4,22 – 4,18 (m, 2H).

4. Tổng hợp hợp chất 350



20-4 Hợp chất 350

Thêm bromobenzen (0,017 mL, 0,16 mmol, 1,5 đương lượng), N,N'-dimetyletylendiamin (0,006 mL, 0,06 mmol, 0,5 đương lượng), 6-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)nicotinonitril (46 mg, 0,11 mmol, 1,0 đương lượng), và dioxan (1 mL) vào hỗn hợp gồm đồng (I) iođua (10 mg, 0,06 mmol, 0,5 đương lượng) và kali cacbonat (61 mg, 0,44 mmol, 4,0 đương lượng) trong bình mà

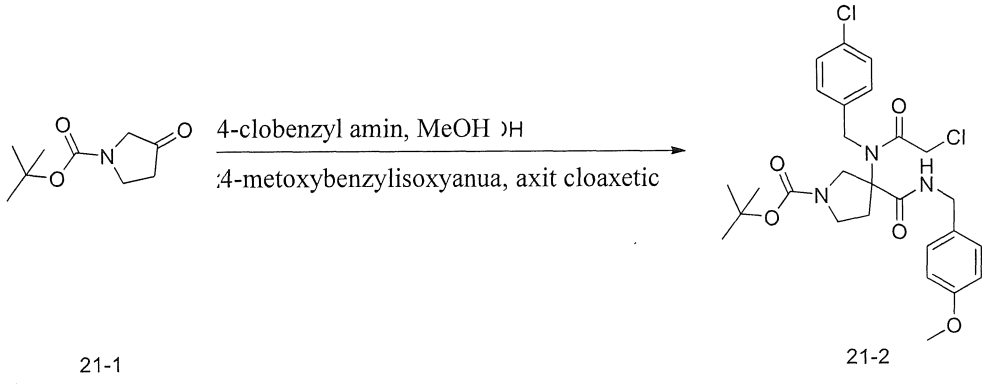
được tạo chân không-sục bằng nitơ 3 lần. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 115 °C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 12 mg (22%) 6-(6,9-dioxo-8-phenyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)nicotinonitril ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 492 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 4H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 6,49 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,71 – 4,66 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,44 – 4,38 (m, 2H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 350:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
882	M+H=482,0
883	M+H=466,1
884	M+H=500,0
885	M+H=484,0
886	M+H=507,0
887	M+H=491,0

Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất 334

1. Tổng hợp chất trung gian 21-2

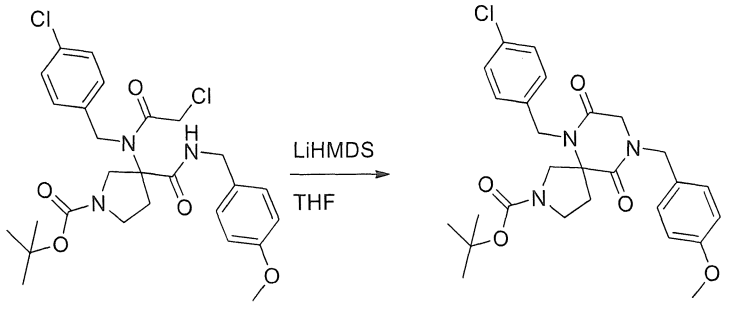


21-1 21-2

Thêm 4-metoxybenzylisoxyanua (1,0 g, 6,8 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (0,64 g, 6,8 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3-oxopyrolidin-

1-carboxylat (1,26 g, 6,8 mmol, 1,0 đương lượng) và 4-clobenzyl amin (0,96 g, 6,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (15 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EA, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và amoni clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat 0-30% trong các hexan, gradien qua 25 phút) thu được 1,2 g (32%) *tert*-butyl 3-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido)-3-((4-metoxybenzyl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat ở dạng bọt màu trắng. LRMS (ES) m/z 494 (M+H-tertbutyl). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 4H), 6,92 – 6,87 (m, 2H), 4,82 – 4,64 (m, 2H), 4,55 – 4,47 (m, 1H), 4,41 – 4,36 (m, 2H), 4,08 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 2,69 – 2,52 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

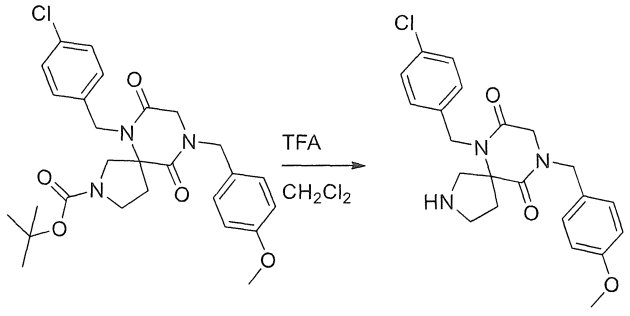
2. Tổng hợp chất trung gian 21-3



21-2 21-3

Thêm từng giọt LHMDS (1,0 M trong THF, 9,0 mL, 8,6 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido)-3-((4-metoxybenzyl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (1,6 g, 2,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (16 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat 0-100% trong các hexan, gradien qua 14 phút) thu được 54 mg (4%) *tert*-butyl 6-(4-clobenzyl)-9-(4-metoxybenzyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat ở dạng dầu không màu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,23 – 6,68 (m, 8H), 5,11 – 4,62 (m, 2H), 4,53 – 4,13 (m, 3H), 3,91 – 3,79 (m, 1H), 3,69 – 3,57 (m, 3H), 3,51 – 3,22 (m, 3H), 2,43 – 1,95 (m, 2H), 1,39 – 1,20 (m, 9H).

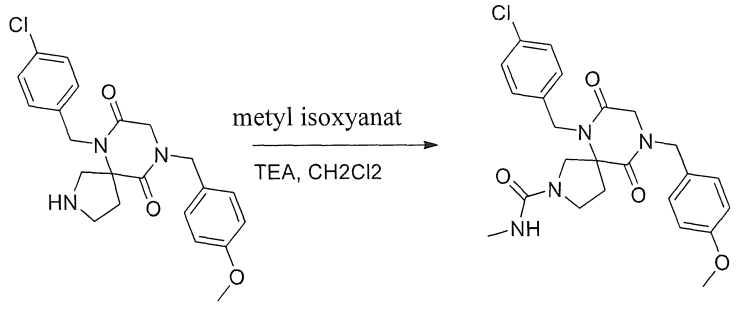
3. Tổng hợp chất trung gian 21-4



21-3 21-4

Thêm TFA (0,080 mL, 1,0 mmol, 10 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-(4-clobenzyl)-9-(4-metoxybenzyl)-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (0,055 g, 0,11 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 40 °C trong 1 giờ, cô, và làm khô bằng bơm chân không trong 2 giờ thu được 56 mg (định lượng) 6-(4-clobenzyl)-9-(4-metoxybenzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion ở dạng muối TFA. LRMS (ES) m/z 414 (M+H).

4. Tổng hợp hợp chất 334

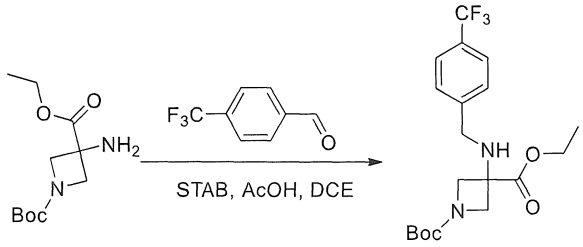


21-4 Hợp chất 334

Thêm TEA (0,06 mL, 0,4 mmol, 4 đương lượng) và metyl isoxyanat (9 mg, 0,2 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa muối TFA của 6-(4-clobenzyl)-9-(4-metoxybenzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-7,10-dion (56 mg 0,11 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-70% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 46 mg (90%) 6-(4-clobenzyl)-9-(4-metoxybenzyl)-*N*-metyl-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxamit ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 471 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 6,98 – 6,93 (m, 2H), 4,87 – 4,81 (m, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 3H), 4,17 – 4,06 (m, 2H), 3,98 – 3,93 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 – 3,58 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,47 – 2,39 (m, 2H).

Ví dụ 22: Tổng hợp hợp chất 202

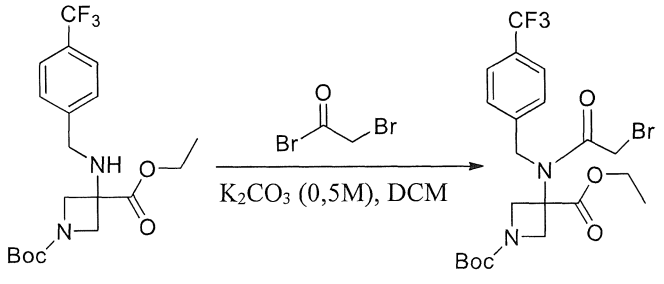
1. Tổng hợp chất trung gian 22-2



22-1 22-2

Thêm 4-(triflometyl)benzaldehyt (15,7 g, 90,2 mmol, 1,10 đương lượng) và AcOH (9,8 g, 163,2 mmol, 2,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 1-*tert*-butyl 3-etyl 3-aminoazetidin-1,3-dicarboxylat (20 g, 81,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCE (200 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút. Thêm STAB (26 g, 122,676 mmol, 1,50 đương lượng) trong các phần nhỏ vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (200 mL), và chiết bằng DCM (200 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước (200 mL) và nước muối (200 mL) hai lần, làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong áp suất giảm thu được 33 g 1-tert-butyl 3-etyl 3-([[4-(triflometyl)phenyl]metyl]amino)azetidin-1,3-dicarboxylat (thô) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 347 (M+H-56).

2. Tổng hợp chất trung gian 22-3

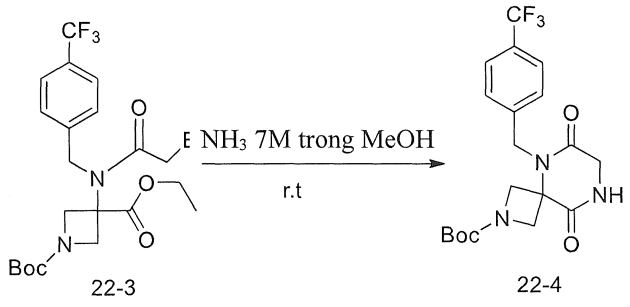


22-2 22-3

Thêm từng giọt 2-bromoaxetyl bromua (19,8 g, 98,1 mmol, 1,2 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 1-tert-butyl 3-etyl 3-([[4-(triflometyl)phenyl]metyl] amino)azetidin-1,3-dicarboxylat (33 g, 82,005 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (300 mL) và K_2CO_3 (17 g, 123,0 mmol, 1,50 đương lượng, 0,5) trong nước (246 mL) được làm lạnh đến 0 °C trong khoảng thời gian 15 phút. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và chiết bằng DCM (300mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (300mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm thu được 42 g

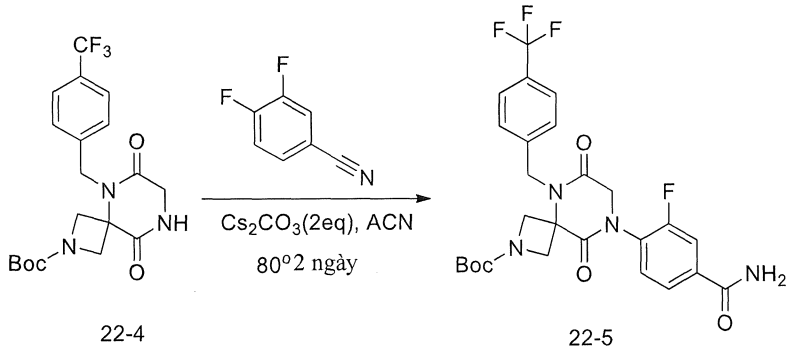
(95%) 1-tert-butyl 3-etyl 3-(2-bromo-N-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]axetamido)azetidin-1,3-dicarboxylat ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 467 (M+H-56).

3. Tổng hợp chất trung gian 22-4



Thêm NH_3 trong MeOH (7 M, 300 mL) vào 1-tert-butyl 3-etyl 3-(2-bromo-N-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]axetamido)azetidin-1,3-dicarboxylat (42 g, 80,3 mmol, 1 đương lượng) trong bình đáy tròn. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và pha loãng bằng EtOAc (300mL). Gom chất rắn và làm khô thu được 29 g (87%) tert-butyl 6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 358 (M+H-56).

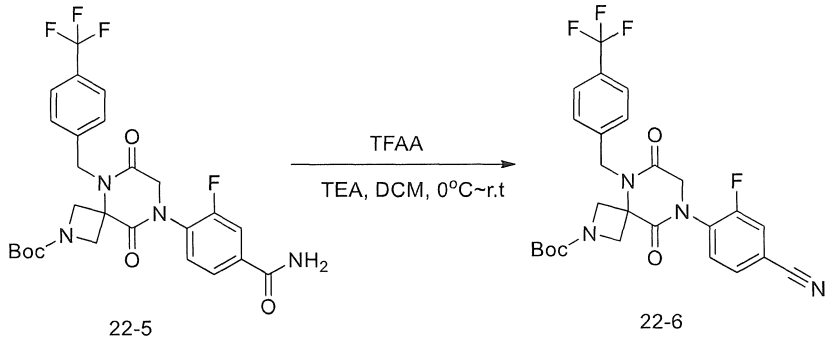
4. Tổng hợp chất trung gian 22-5



Thêm 3,4-diflobenzonitril (16,6 g, 119,3 mmol, 1,5 đương lượng) và Cs_2CO_3 (52 g, 159,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa tert-butyl 6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (33 g, 79,8 mmol, 1 đương lượng) trong ACN (330 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 ngày, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và lọc để loại bỏ chất rắn. Cô dịch lọc trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel sử dụng EA/MeOH (7:3) làm dung môi rửa giải và tinh chế lần nữa bằng sắc ký pha đảo sử dụng ACN/nước (gradien từ 35-

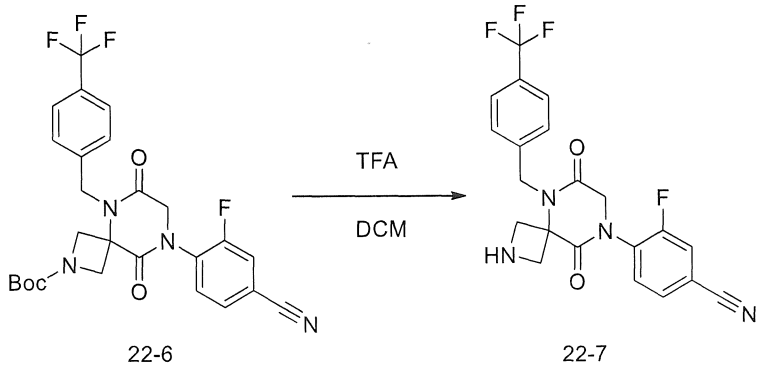
45% qua 20 phút) thu được 20 g (45%) tert-butyl 8-(4-carbamoyl-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 495 (M+H-56).

5. Tổng hợp chất trung gian 22-6



Thêm TEA (11 g, 108,7 mmol, 3,0 đương lượng) và TFAA (15 g, 71,4 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa tert-butyl 8-(4-carbamoyl-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-[[4--(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (20 g, 36,3 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (200 mL) được làm lạnh ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (200 mL), và chiết bằng DCM (200 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (300mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô trong áp suất giảm, tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng PE/EtOAc (1:2) làm dung môi rửa giải thu được 13 g (68%) tert-butyl 8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 477 (M+H-56).

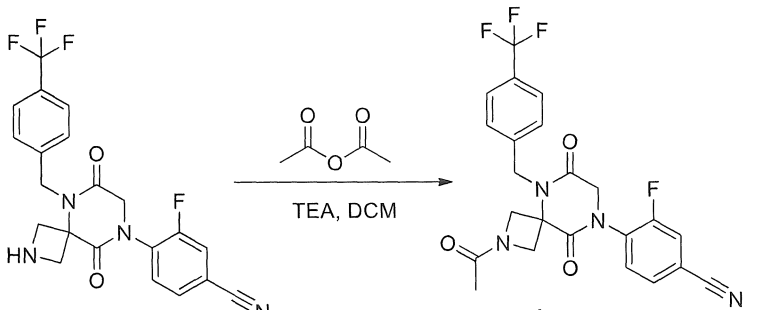
6. Tổng hợp chất trung gian 22-7



Thêm TFA (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa tert-butyl 8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-

triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (13 g, 24,4 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (120 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và cô trong áp suất giảm thu được 10 g (98%) 4-(6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril ở dạng muối TFA. LRMS (ES) m/z 433 (M+H).

7. Tổng hợp hợp chất 202

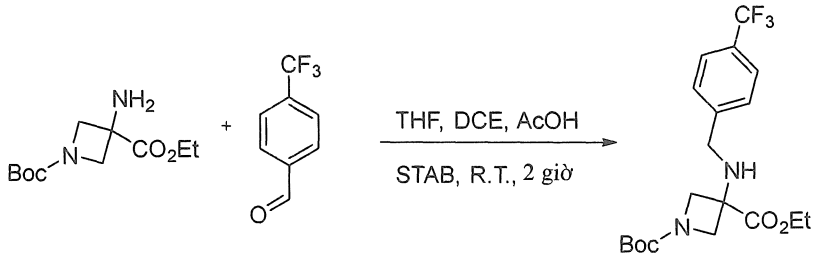


22-7 Hợp chất 202

Thêm axetyl axetat (3,5 g, 34,3 mmol, 1,5 đương lượng) và TEA (7 g, 69,2 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-(6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril (10 g, 23,1 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (100 mL), và chiết bằng DCM (100 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký pha đảo sử dụng ACN/nước (NH_4HCO_3 10 M, gradien từ 35-45% qua 20 phút) thu được 7,8 g (70%) 4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 475 (M+H). ^{1}H-NMR: (400 MHz, Metanol-d_4, *ppm*) δ 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 4H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,75 – 4,68 (m, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 2H), 4,55 – 4,47 (m, 2H), 4,25 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H).

Ví dụ 23: Tổng hợp hợp chất 169

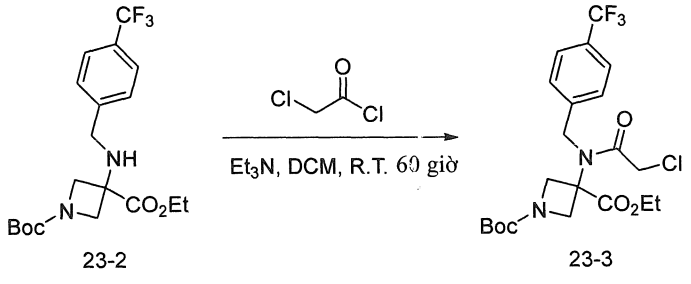
1. Tổng hợp chất trung gian 23-2



23-1 23-2

Thêm 4-triflometylbenzaldehyt (6,4 g, 36,8 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-etyl- 3-aminoazetidin-1,3-dicarboxylat (6,0 g, 24,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm THF (30 mL) và DCE (10 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút. Thêm STAB (26,0 g, 123 mmol, 5,0 đương lượng) và AcOH (5 mL) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ, làm bay hơi trong áp suất giảm, và phân vào giữa DCM (60 mL) và natri bicacbonat bão hòa trong nước (60 mL). Phân tách các lớp và chiết pha nước bằng DCM (25 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, lọc qua celite, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EtOAc/các hexan (gradien từ 0-100%), thu được 9,4 g (95%) 1-(*tert*-butyl) 3-etyl 3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)azetidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (ES) m/z 347,1 (M+H-^{t}Bu).

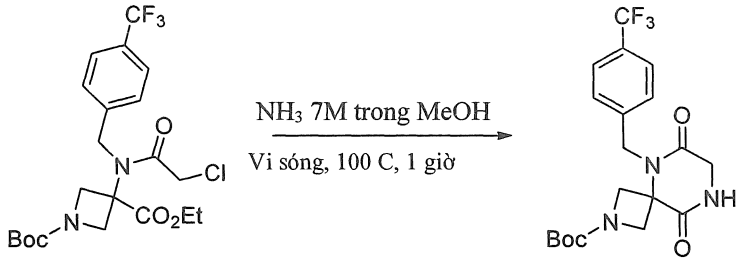
2. Tổng hợp chất trung gian 23-3



23-2 23-3

Thêm TEA (8,7 mL, 62,1 mmol, 5,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (4,0 mL, 49,7 mmol, 4,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-etyl 3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)azetidin-1,3-dicarboxylat (5,0 g, 12,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (50 mL) ở 0 °C. Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ trước khi đổ vào dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (200 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$ và cô trong áp suất giảm thu được 1-(*tert*-butyl) 3-etyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)azetidin-1,3-dicarboxylat. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

3. Tổng hợp chất trung gian 23-4

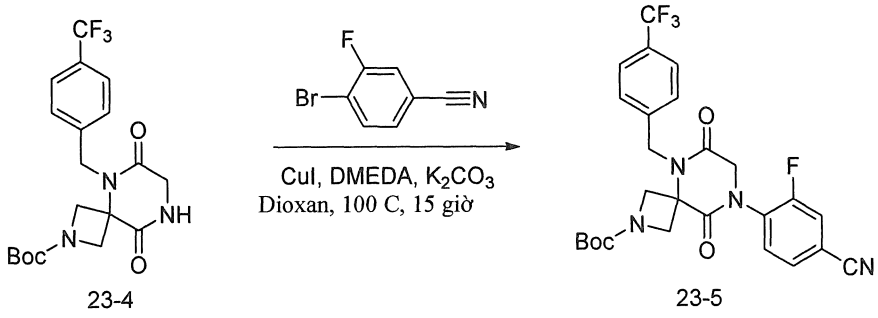


23-3 23-4

Thêm NH_3 7M trong MeOH (7 N, 30 mL) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-etyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido) azetidin-1,3-dicarboxylat (5,75 g, 12,4 mmol) trong lọ vi sóng. Đậy kín, gia nhiệt hỗn hợp này ở 100 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 1 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EtOAc/các hexan 9 gradien từ 0-100%) và MeOH/DCM (đẳng dòng ở 20%) làm dung môi rửa giải thu được 3,6 g (70% qua 2 bước) *tert*-butyl 6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 358,1 (M+H-^{t}Bu). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,41 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,19 – 3,93 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Chất trung gian 23-4 có cấu trúc tương tự như chất trung gian 22-4. Theo một số phương án, Chất trung gian 23-4 được điều chế theo bước 1-3 trong Ví dụ 22. Theo một số phương án, Chất trung gian 22-4 được điều chế theo bước 1-3 trong Ví dụ 23.

4. Tổng hợp chất trung gian 23-5

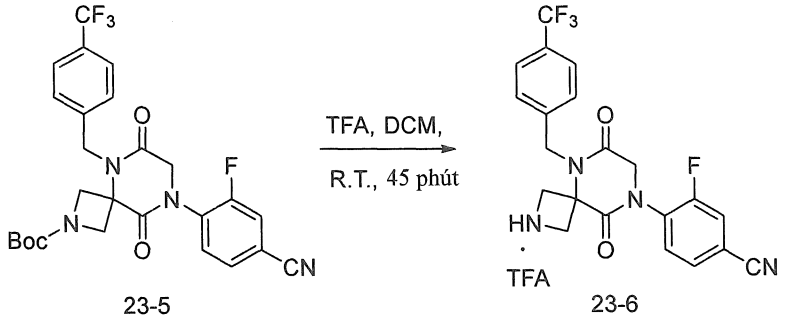


23-4 23-5

Thêm dioxan (1 mL) và *N,N'*-dimetyletylen diamin (7 µL, 0,06 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm đồng iođua (12 mg, 0,06 mmol, 0,5 đương lượng), kali cacbonat (67 mg, 0,48 mmol, 4 đương lượng), 4-bromo-3-flobenzonitril (36 mg, 0,18 mmol, 1,5 đương lượng), và *tert*-butyl 6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (50 mg, 0,12 mmol, 1,0 đương lượng) trong lọ (3,0 mL). Đậy kín hỗn hợp này trong lọ, gia nhiệt ở 100 °C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt

độ trong phòng, lọc, và cô trong áp suất giảm thu được *tert*-butyl 8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

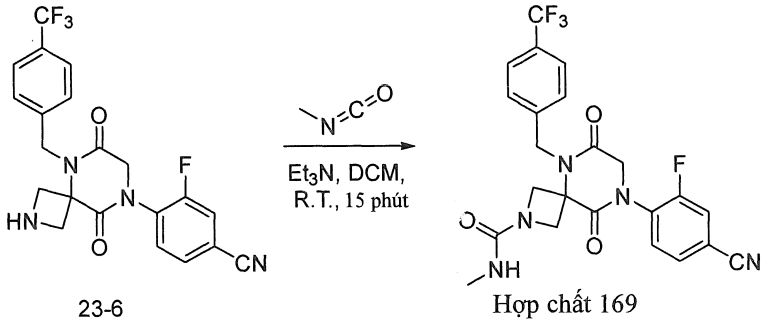
5. Tổng hợp chất trung gian 23-6



23-5 23-6

Thêm TFA (2 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (64 mg, 0,12 mmol) trong DCM (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và sau đó cô thu được 4-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril ở dạng chất rắn giống thủy tinh. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

6. Tổng hợp hợp chất 169



23-6 Hợp chất 169

Thêm TEA (0,5 mL) và metyl isoxyanat (15 mg, 0,26 mmol, 2,2 đương lượng) lần lượt vào dung dịch chứa 4-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril (52 mg, 0,12 mmol) trong DCM (2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 15,6 mg (hiệu suất 27% qua 3 bước) 8-(4-xyano-2-flophenyl)-*N*-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit ở dạng chất rắn dạng bọt màu trắng. LRMS (ES) m/z 490,2 (M+H). ^{1}H-NMR:

(Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 4H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,48 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 169:

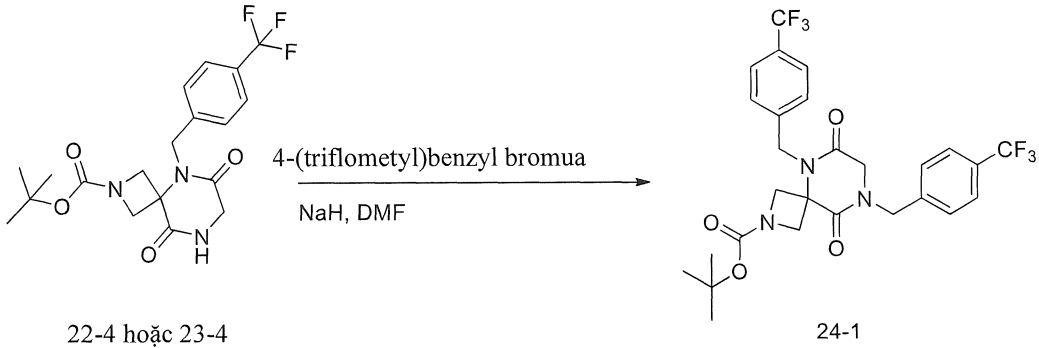
Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
145	M+H=477,2
146	M+H=472,1
147	M+H=473,1
148	M+H=505,1
149	M+H=465,2
150	M+H=481,1
151	M+H=515,1
152	M+H=483,2
153	M+H=461,1
154	M+H=478,2
155	M+H=499,1
156	M+H=482,1
157	M+H=497,1
158	M+H=487,2
159	M+H=513,1
160	M+H=531,1
161	M+H=487,2
162	M+H=490,1
163	M+H=481,1
164	M+H=438,1
165	M+H=565,2
186	M+H=457,1
187	M+H=471,2
188	M+H=473,1

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
189	M+H=488,1
190	M+H=443,1
191	M+H=479,2
193	M+H=497,2
194	M-H=459,2
195	M+H=506,1
196	Không có tín hiệu phổ khối lượng
197	M+H=475,1
198	M+H=476,1
199	M+H=516,2
200	Không có sản phẩm khối phổ
201	M+H=504,2
166	M+H=495,1
167	M+H=486,2
168	M+H=499,1
170	M+H=495,1
171	M+H=531,1
203	M+H=501,1
204	M+H=476,1
172	M+H=551,2
173	M+H=530,2
174	M+H=503,1
175	M+H=441,1
176	M+H=425,1
177	M+H=515,1
178	M+H=529,2

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
179	M+H=461,1
180	M+H=515,1
181	M+H=555,1
182	M+H=451,1
566	M+H=487
593	M+H=521

Ví dụ 24: Tổng hợp hợp chất 335

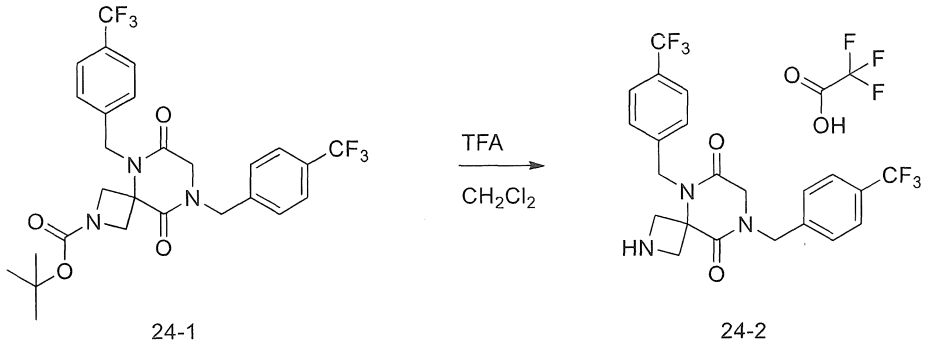
1. Tổng hợp chất trung gian 24-1



22-4 hoặc 23-4 24-1

Thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 5 mg, 0,13 mmol, 1,1 đương lượng) ở 0 °C vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (50 mg, 0,12 mmol, 1,0 đương lượng) và 4-(triflometyl)benzyl bromua (32 mg, 0,13 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF (1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước, và chiết bằng EA ba lần. Làm khô nước rửa hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat 0-100% trong các hexan, gradien qua 11 phút) thu được 33 mg (48%) *tert*-butyl 6,9-dioxo-5,8-bis(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 516 (M+H-*tert*-butyl).

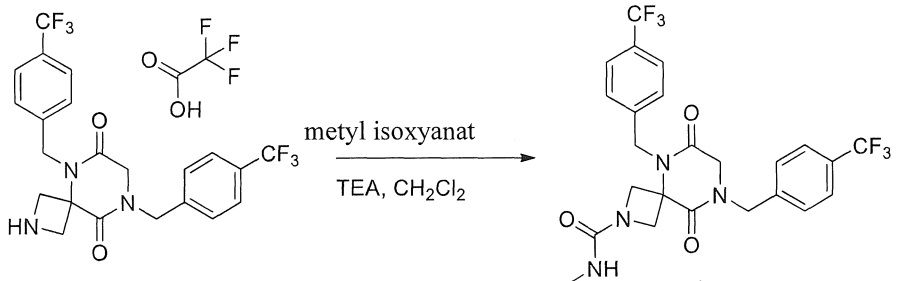
2. Tổng hợp chất trung gian 24-2



24-1 24-2

Thêm TFA (0,10 mL, 1,3 mmol, 22 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 6,9-dioxo-5,8-bis(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (33 mg, 0,058 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 40 °C trong 2 giờ, cô, và làm khô bằng bơm chân không thu được 34 mg (100%) 5 5,8-bis(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion 2,2,2-trifloaxetat ở dạng dầu màu vàng trong suốt. LRMS (ES) m/z 472 (M+H).

3. Tổng hợp hợp chất 335



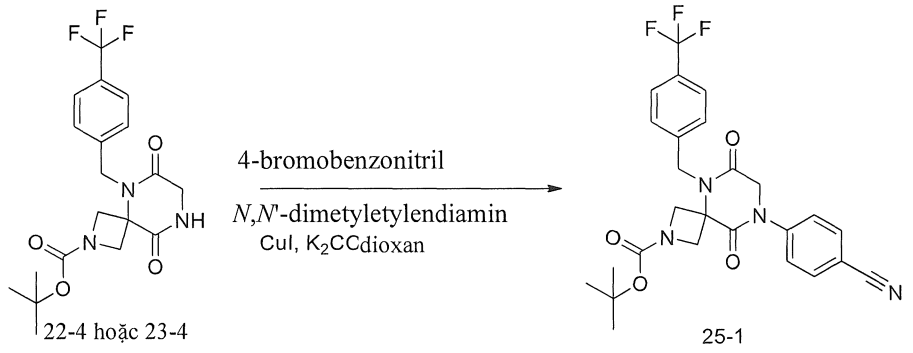
24-2 Hợp chất 335

Thêm TEA (32 µL, 0,23 mmol, 4,0 đương lượng) và metyl isoxyanat (5 mg, 0,087 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 5,8-bis(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion 2,2,2-trifloaxetat (34 mg, 0,06 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 21 mg (69%) *N*-metyl-6,9-dioxo-5,8-bis(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 529 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,73 – 7,69 (m, 2H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,48 – 4,43 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,12 – 4,05 (m, 2H), 2,70 (s, 3H).

Ví dụ 25

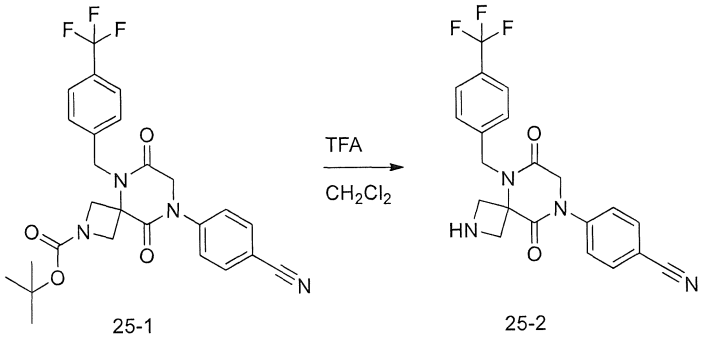
Tổng hợp hợp chất 192

1. Tổng hợp chất trung gian 25-1



Thêm *N,N'*-dimetyletylendiamin (0,11 mL, 1,0 mmol, 0,50 đương lượng) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (0,871 g, 2,11 mmol, 1,0 đương lượng), 4-bromobenzonitril (0,575 g, 3,16 mmol, 1,5 đương lượng), đồng (I) iođua (0,201 g, 1,05 mmol, 0,50 đương lượng), và kali cacbonat (0,873 g, 6,32 mmol, 3,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan khan. Xối hỗn hợp này bằng nitơ, đậy kín, và gia nhiệt ở 100 °C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EtOAc/các hexan (gradien từ 0-100%) thu được 0,968 g (89%) *tert*-butyl 8-(4-xyanophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat ở dạng bọt màu trắng. LRMS (ES) m/z 459 (M+H-tert-butyl).

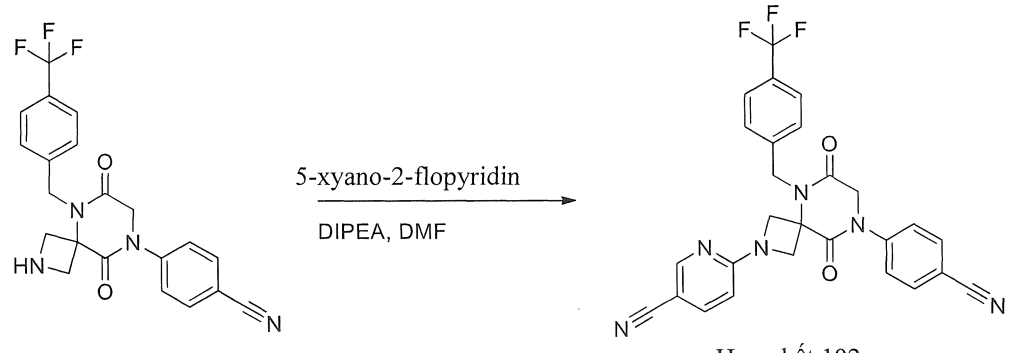
2. Tổng hợp chất trung gian 25-2



Thêm TFA (1,4 mL, 19 mmol, 10 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 8-(4-xyanophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (0,968 g, 1,88 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (14 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 40 °C trong 3 giờ, cô, pha loãng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, và chiết bằng

etyl axetat ba lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô thu được 0,751 g (96%) 4-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril ở dạng bọt màu trắng. LRMS (ES) m/z 415 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,70 – 7,66 (m, 2H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,31 – 4,24 (m, 2H), 3,74 – 3,66 (m, 2H).

3. Tổng hợp hợp chất 192

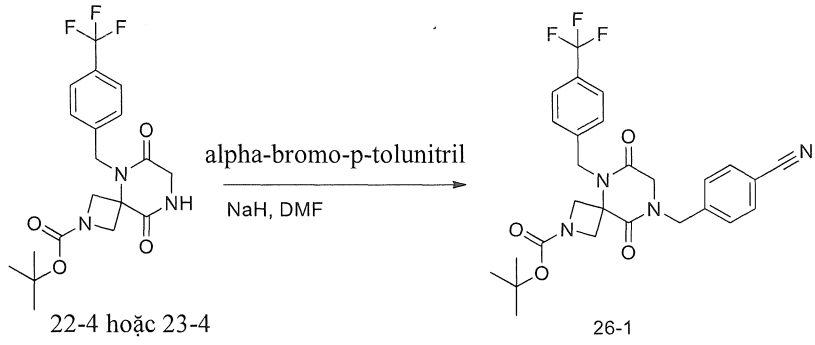


25-2 Hợp chất 192

Thêm DIEA (0,042 mL, 0,24 mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 4-(6,9-Dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril (67 mg, 0,16 mmol, 1,0 đương lượng) và 5-xyano-2-flopyridin (0,024 g, 0,19 mmol, 1,2 đương lượng) trong DMF (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 100 °C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 40 mg (48%) 6-(8-(4-xyanophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)nicotinonitril ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 517 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,71 – 4,66 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,43 – 4,38 (m, 2H).

Ví dụ 26: Tổng hợp hợp chất 336

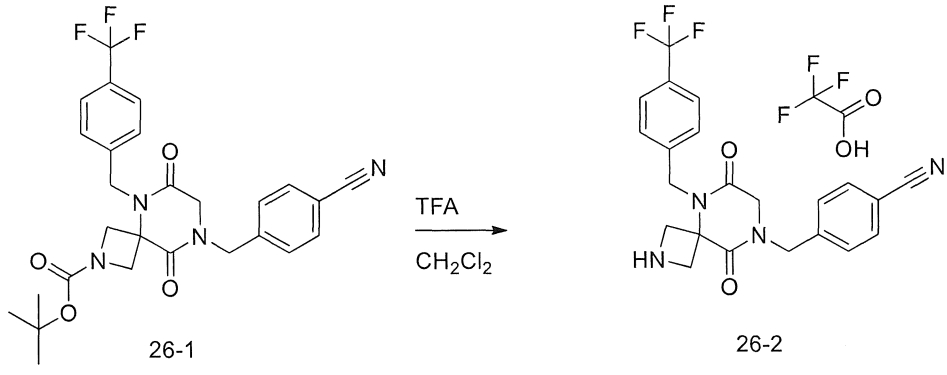
1. Tổng hợp chất trung gian 26-1



22-4 hoặc 23-4 26-1

Thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 5 mg, 0,13 mmol, 1,1 đương lượng) ở 0 °C và sau đó thêm natri hydrua 60% trong dầu khoáng (0,005 g, 0,13 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (0,050 g, 0,12 mmol, 1,0 đương lượng) và 4-(bromometyl)benzonitril (25 mg, 0,13 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF (1 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước, và chiết bằng EA ba lần. Làm khô nước rửa hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (etyl axetat 0-100% trong các hexan, gradien qua 11 phút) thu được 55 mg (87%) *tert*-butyl 8-(4-xyanobenzyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 473 (M+H-*tert*-butyl).

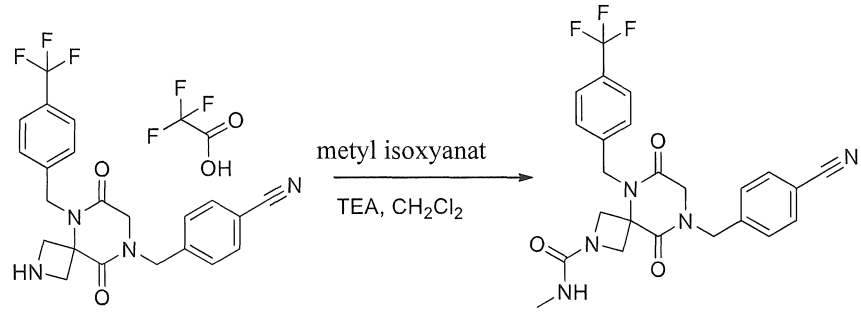
2. Tổng hợp chất trung gian 26-2



26-1 26-2

Thêm TFA (0,10 mL, 1,3 mmol, 12 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 8-(4-xyanobenzyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (55 mg, 0,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 40 °C trong 2 giờ, cô, và làm khô bằng bơm chân không thu được 57 mg (100%) 4-((6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)metyl)benzonitril 2,2,2-trifloaxetat ở dạng dầu màu vàng trong suốt. LRMS (ES) m/z 429 (M+H).

3. Tổng hợp hợp chất 336

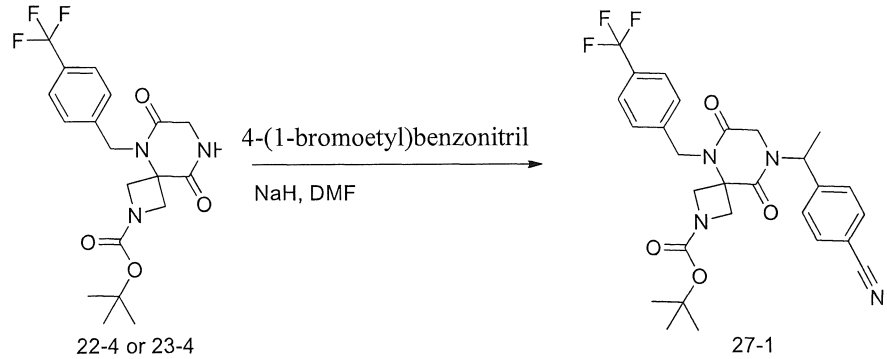


26-2 Hợp chất 336

Thêm TEA (59 µL, 0,42 mmol, 4,0 đương lượng) và metyl isoxyanat (9 mg, 0,087 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-((6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)metyl)benzonitril 2,2,2-trifloaxetat (57 mg, 0,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-80% trong nước cùng với axit formic 0,1% trong 25 phút) thu được 32 mg (62%) 8-(4-xyanobenzyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 486 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 – 7,84 (m, 2H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,57 – 7,47 (m, 4H), 6,43 – 6,38 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,28 – 4,20 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 2,54 – 2,47 (m, 3H).

Ví dụ 27: Tổng hợp hợp chất 338

1. Tổng hợp chất trung gian 27-1

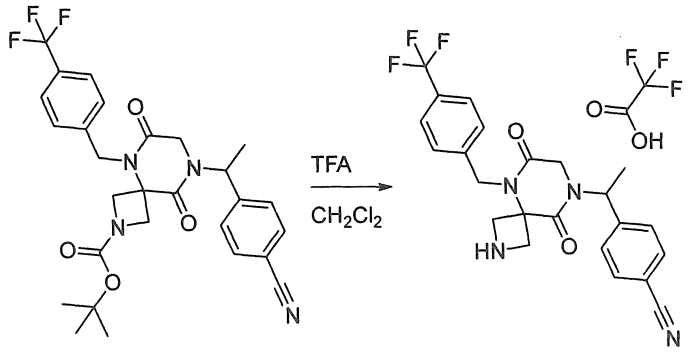


22-4 or 23-4 27-1

Thêm NaH (5 mg thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,13 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat và 4-(1-bromoetyl)benzonitril (50 mg, 0,12 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (1 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0 °C trong 1 giờ, dập

tắt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt nước (1 mL), và chiết bằng EA ba lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối bão hòa, làm khô trên magie sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng silica gel sử dụng gradien từ EtOAc 0-100%/các hexan thu được 58 mg (88%) tert-butyl 8-(1-(4-xyanophenyl)etyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 487 (M+H-tertbutyl).

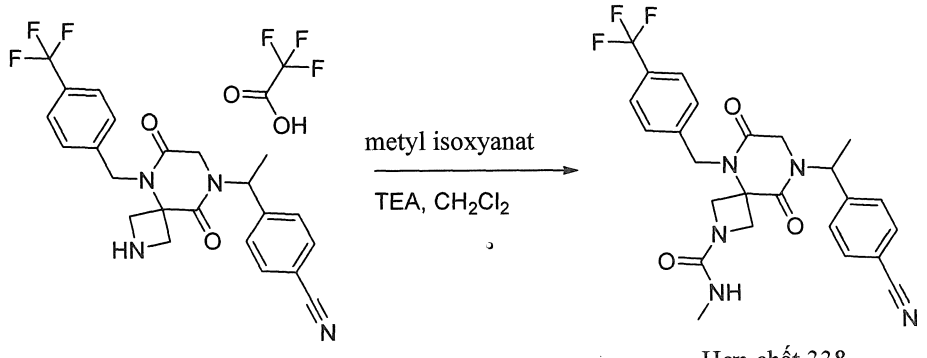
2. Tổng hợp chất trung gian 27-2



27-1 27-2

Thêm axit trifloaxetic (0,082 mL, 1,1 mmol, 10 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 8-(1-(4-xyanophenyl)etyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (58 mg, 0,11 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 40 °C trong 1 giờ và sau đó cô trong áp suất giảm thu được 59 mg (100%) 4-(1-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)etyl)benzonitril 2,2,2-trifloaxetat ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 443 (M+H).

3. Tổng hợp hợp chất 338



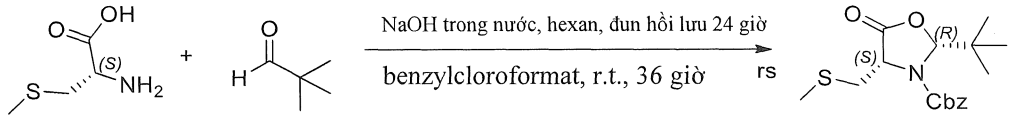
27-2 Hợp chất 338

Thêm TEA (59 µL, 0,42 mmol, 4,0 đương lượng) và metyl isoxyanat (9 mg, 0,16 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-(1-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)etyl)benzonitril 2,2,2-trifloaxetat

(59 mg, 0,11 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM khan (1 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-80% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 34 mg (63%) 8-(1-(4-xyanophenyl)etyl)-N-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit ở dạng dầu màu đỏ trong suốt. LRMS (ES) m/z 500 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,81 – 7,76 (m, 2H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,95 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,46 – 4,40 (m, 2H), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 28: Tổng hợp hợp chất 216

1. Tổng hợp chất trung gian 28-2

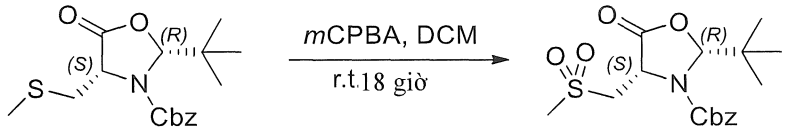


28-2

Bước này theo phương pháp được công bố trong tài liệu *Aust. J. Chem.,* **1993**, 46, 73-93 và *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 5120-5125. Xử lý (*S*)-S-metylcystein (5,61 g, 41,5 mmol) bằng dung dịch NaOH (1,7 g, 41,5 mmol, 1 đương lượng) trong nước (25 mL) và sau 5 phút làm bay hơi dung dịch đồng nhất thu được đến khô trong áp suất giảm thu được chất rắn màu trắng. Thêm dung dịch pivaldehyt (5,35 g, 62,2 mmol, 1,5 đương lượng) trong các hexan (75 mL) vào hỗn hợp này. Gia nhiệt huyền phù thu được đến nhiệt độ hồi lưu kết hợp với khuấy trong 24 giờ bằng bộ thu hồi Dean-Stark để loại bỏ nước. Quá trình đun hồi lưu được làm gián đoạn định kỳ để loại bỏ chất rắn khỏi thành bình để tạo thuận lợi cho việc khuấy. Sau khi đun hồi lưu trong 24 giờ, làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô thu được chất rắn màu trắng. Thêm benzyl cloroformat (8,88 mL, 62,2 mmol, 1,5 đương lượng) vào chất rắn màu trắng được tạo huyền phù trong DCM (75 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 36 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50 mL), khuấy trong 3 giờ, và phân tách các lớp. Chiết pha nước bằng DCM (50 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (1/9) làm dung môi rửa giải thu được 3,0 g (21%) benzyl (2*R*,4*S*)-2-(tert-butyl)-4-((metylthio)metyl)-5-oxooxazolidin-3-carboxylat (được nhìn thấy bằng iot)

ở dạng dầu nhớt không màu. LRMS (APCI) m/z 338,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 7,35 – 7,28 (m, 5H), 5,48 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 4,43 (dd, *J* = 7,9, 5,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 14,0, 8,0 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 14,0, 5,7 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).

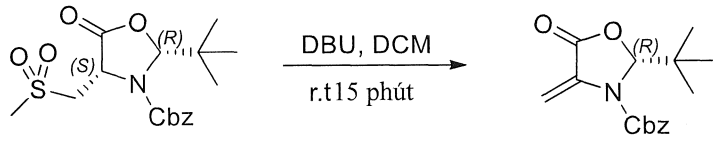
2. Tổng hợp chất trung gian 28-3



28-2 28-3

Thêm *m*CPBA (3,77 g, 21,8 mmol, 2,5 đương lượng) vào dung dịch chứa benzyl (2*R*,4*S*)-2-(tert-butyl)-4-((metylthio)metyl)-5-oxooxazolidin-3-carboxylat (2,95 g, 8,7 mmol) trong DCM (100 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (150 mL). Chiết pha nước bằng DCM (50 mL). Kết hợp các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô trên natri sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/Hex (1/3) làm dung môi rửa giải thu được 3,1 g (95%) benzyl (2*R*,4*S*)-2-(tert-butyl)-4-((metylsulfonyl)metyl)-5-oxooxazolidin-3-carboxylat. LRMS (APCI) m/z 370,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 7,46 – 7,37 (m, 5H), 5,65 (s, 1H), 5,34 – 5,20 (m, 2H), 5,01 (dd, *J* = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 15,1, 8,0 Hz, 1H), 3,49 – 3,36 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

3. Tổng hợp chất trung gian 28-4

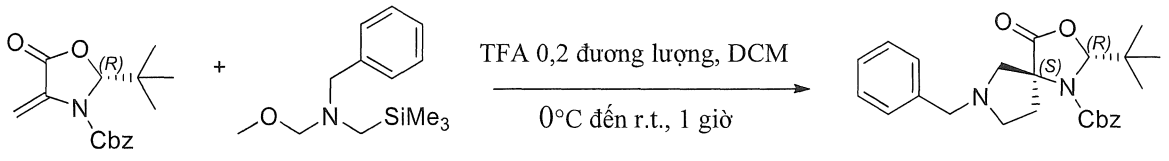


28-3 28-4

Bước này được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp được công bố trong tài liệu *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 5120-5125. Thêm từng giọt DBU (1,36 mL, 9,1 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa benzyl (2R,4S)-2-(tert-butyl)-4-((metylsulfonyl)metyl)-5-oxooxazolidin-3-carboxylat (3,05 g, 8,3 mmol) trong DCM (50 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá. Khuấy dung dịch thu được ở 0 °C trong 30 phút, pha loãng bằng nước (50 mL), và phân tách các lớp. Rửa pha hữu cơ bằng nước bổ sung (50 mL) hai lần, làm khô trên natri sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế qua nút

silica gel ngắn sử dụng EA/Hex (1/2) làm dung môi rửa giải thu được 2,3 g (94%) benzyl (*R*)-2-(tert-butyl)-4-metylen-5-oxooxazolidin-3-carboxylat ở dạng dầu không màu. LRMS (APCI) m/z 290,0 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 7,46 – 7,37 (m, 5H), 5,79 – 5,58 (m, 3H), 5,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 0,96 (s, 9H).

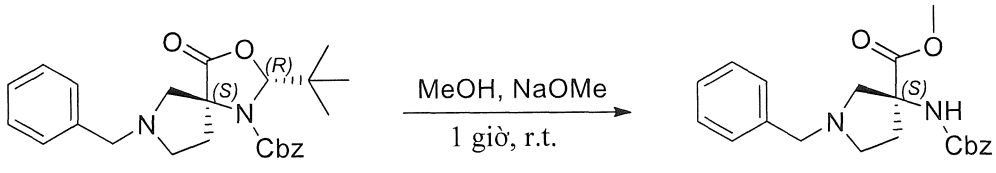
4. Tổng hợp chất trung gian 28-5



28-4 28-5

Bước này theo phương pháp được công bố trong tài liệu *Tetrahedron Letters*, Tập 33, số 45, trang 6755-6758, **1992** và *Synthetic Communications*, 25(9), 1295-1302 (**1995**). Thêm N-(metoxymetyl)-N-(trimetylsilylmetyl) benzylamin (3,95 mL, 15,4 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa benzyl (*R*)-2-(tert-butyl)-4-metylen-5-oxooxazolidin-3-carboxylat (1,49 g, 5,1 mmol) trong DCM (25 mL). Thêm từng giọt TFA (0,079 mL, 0,2 đương lượng) vào dung dịch thu được được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 5 phút và bỏ bể nước đá. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, pha loãng bằng DCM (40 mL), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50 mL), làm khô trên natri sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (1/4) làm dung môi rửa giải thu được 2,2 g (96%) benzyl (2*R*,5*S*)-7-benzyl-2-(tert-butyl)-4-oxo-3-oxa-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2,20 g, 4,9 mmol, hiệu suất 96%) ở dạng dầu nhớt không màu. LRMS (APCI) m/z 423,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,32 (m, 5H), 7,28 – 7,17 (m, 5H), 5,58 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,01 – 2,58 (m, 4H), 2,22 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 0,83 (s, 9H).

5. Tổng hợp chất trung gian 28-6

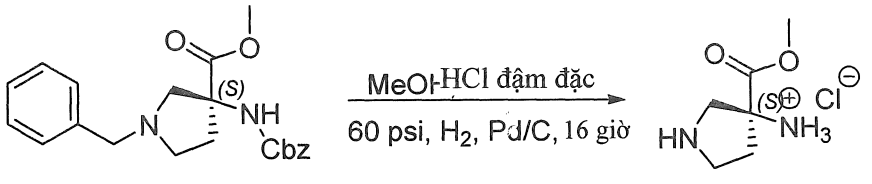


28-5 28-6

Thêm NaOMe (2,8 mL 25% trong MeOH,) từng giọt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa benzyl (2*R*,5*S*)-7-benzyl-2-(tert-butyl)-4-oxo-3-oxa-1,7-

diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2,18 g, 5,2 mmol) trong MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và pha loãng bằng EtOAc (200 mL), NH_4Cl bão hòa (100 mL) và nước (100 mL). Phân tách các lớp và chiết pha nước bằng EtOAc (100 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (1/1) làm dung môi rửa giải thu được 1,8 g (94%) metyl (*S*)-1-benzyl-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pyrolidin-3-carboxylat ở dạng chất rắn dính không màu. LRMS (APCI) m/z 369,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,37 – 7,18 (m, 10H), 5,04 (s, 2H), 3,73 – 3,43 (m, 5H), 3,12 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,61 (dt, J = 9,3, 7,1 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J = 13,2, 7,4, 5,6 Hz, 1H), 2,05 (dt, J = 13,6, 7,0 Hz, 1H).

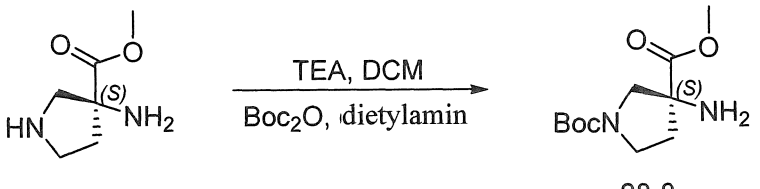
6. Tổng hợp chất trung gian 28-7



28-6 28-7

Thêm HCl đậm đặc (0,150 mL) và paladi (5% trên cacbon, 300 mg) vào dung dịch chứa metyl (S)-1-benzyl-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pyrolidin-3-carboxylat (1,78 g, 4,8 mmol) trong MeOH (25 mL). Sục hỗn hợp thu được bằng hydro trong 30 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí hydro (1 atm) trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được 691 mg (61%) metyl (*S*)-3-aminopyrolidin-3-carboxylat dihydro clorua ở dạng muối dính. LRMS (APCI) m/z 145,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 3,73 (s, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,03 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,29 (dt, J = 13,3, 8,5 Hz, 1H), 1,92 (td, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H).

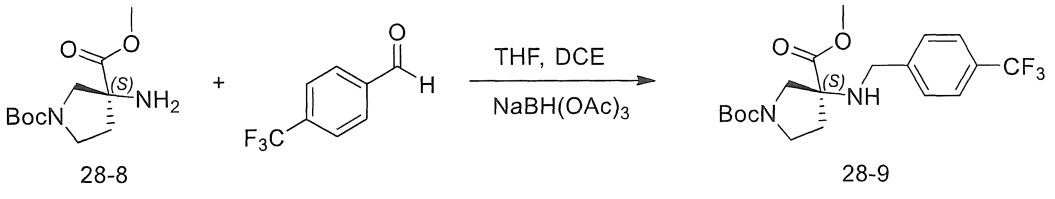
7. Tổng hợp chất trung gian 28-8



28-7 28-8

Thêm TEA (3,1 mL, 22,0 mmol, 7,6 đương lượng) và $(Boc)_2O$ (960 mg, 4,4 mmol, 1,5 đương lượng) trong DCM (5 mL) vào dung dịch chứa metyl (*S*)-3-aminopyrolidin-3-carboxylat dihydro clorua (631 mg, 2,9 mmol) trong DCM (20 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dietylamin (0,453 mL, 4,4 mmol, 1,5 đương lượng), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (25 mL), làm khô trên natri sulfat, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được 656 mg (61%) 1-(tert-butyl) 3-metyl (*S*)-3-aminopyrolidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (APCI) m/z 189,1 (M+H)-C_4H_9). ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 3,77 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 11,2, 4,4 Hz, 1H), 3,53 (dq, J = 8,4, 4,6, 3,7 Hz, 2H), 3,32 – 3,31 (m, 1H), 2,33 (dq, J = 12,8, 8,2 Hz, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

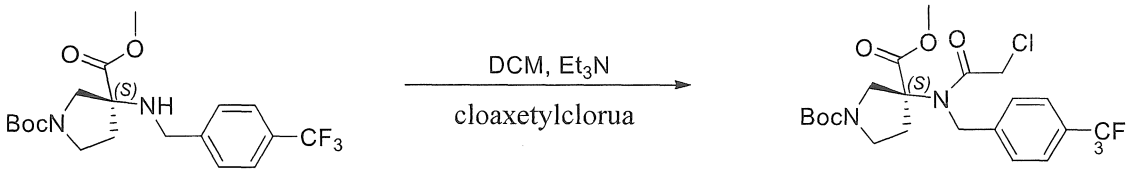
8. Tổng hợp chất trung gian 28-9



28-8 28-9

Thêm HOAc (1 mL) vào hỗn hợp gồm 1-(*tert*-butyl) 3-metyl (*S*)-3-aminopyrolidin-1,3-dicarboxylat (1,20 g, 4,91 mmol) và *p*-triflometylbenzaldehyt (1,71 g, 9,8 mmol, 2,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm THF (30 mL) và DCE (10 mL). Thêm STAB (5,21 g, 24,56 mmol, 5,0 đương lượng) vào hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Tiếp tục khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ, làm bay hơi trong áp suất giảm, và phân vào giữa DCM (150 mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (60 mL). Chiết pha nước bằng DCM (25 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, và cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/Hex (1/4) làm dung môi rửa giải thu được 1,2 g (62%) 1-(*tert*-butyl) 3-metyl (*S*)-3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (APCI) m/z 403,1 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 5H), 3,55 (qd, J = 8,3, 7,9, 4,2 Hz, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,09 (ddt, J = 12,0, 7,5, 3,7 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 20,4 Hz, 9H).

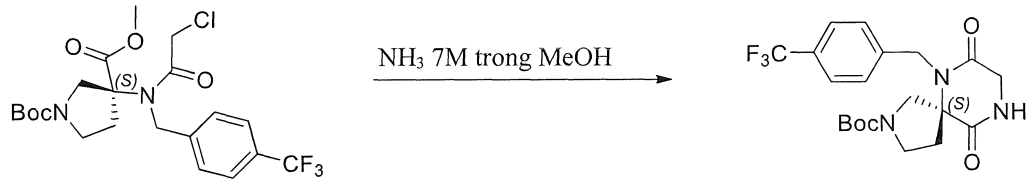
9. Tổng hợp chất trung gian 28-10



28-9 28-10

Thêm từng giọt cloaxetylclorua (3,37 g, 29,82 mmol, 10,0 đương lượng) bằng cách sử dụng ống tiêm vào hỗn hợp gồm 1-(*tert*-butyl) 3-metyl (*S*)-3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)pyrolidin-1,3-dicarboxylat (1,20 g, 2,98 mmol) và TEA (6,24 mL, 44,73 mmol, 15,0 đương lượng) trong DCM (50 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khi bổ sung hoàn toàn, bỏ bể nước đá. Khuấy huyền phù màu nâu thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, pha loãng bằng DCM (75 mL), và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (75 mL). Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/Hex (4/6) làm dung môi rửa giải thu được 0,92 g (64%) 1-(tert-butyl) 3-metyl (*S*)-3-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)pyrolidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (APCI) m/z 379,2 (M+H with Boc loss). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,34 – 4,16 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,53 – 3,42 (m, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 2,46 – 2,21 (m, 2H), 1,46 (d, J = 4,3 Hz, 9H).

10. Tổng hợp chất trung gian 28-11

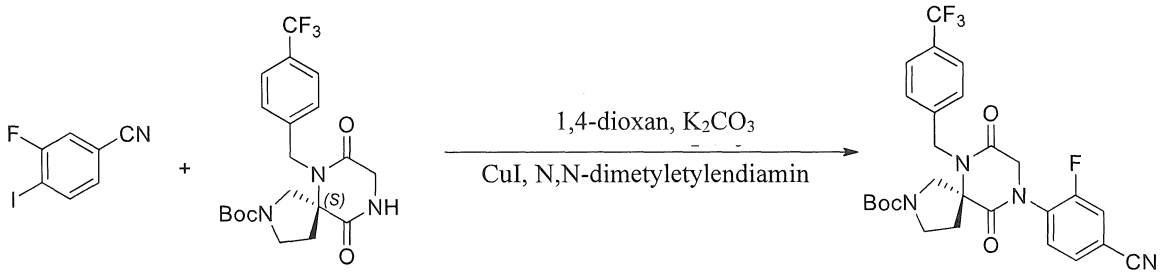


28-10 28-11

Thêm NH_3 trong MeOH (7 M, 25 mL) vào 1-(tert-butyl) 3-metyl (*S*)-3-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)pyrolidin-1,3-dicarboxylat (0,90 g. 1,88 mmol). Đậy kín, gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 1,5 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi trong áp suất giảm, và phân vào giữa DCM (100 mL) và nước (50 mL). Chiết pha nước bằng DCM (25 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/Hex (gradien từ 0-100% và 100%) làm dung môi rửa giải thu được 0,72 g (89%) *tert*-butyl (*S*)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat. LRMS (APCI) m/z 372,1 (M+H) (-C_4H_9). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,01

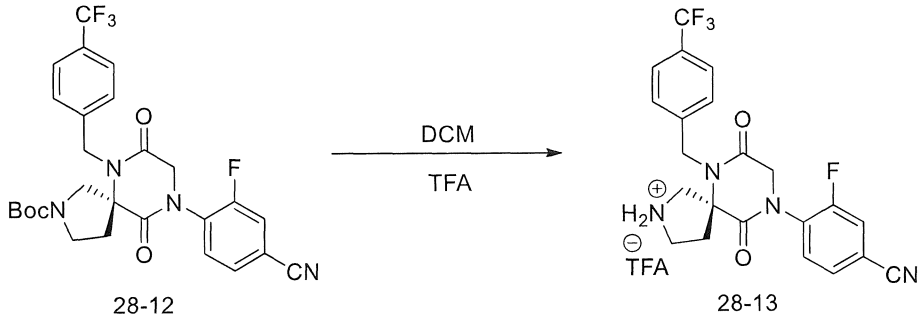
(dd, J = 33,8, 17,0 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 37,6, 17,1 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,61 – 3,46 (m, 3H), 2,49 – 2,33 (m, 2H), 1,42 (d, J = 24,0 Hz, 9H).

11. Tổng hợp chất trung gian 28-12



Thêm N,N-dimetyletylendiamin (0,034 mL, 0,32 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl (S)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (280 mg, 0,63 mmol), CuI (60 mg, 0,32 mmol, 0,5 đương lượng), K_2CO_3 (349 mg, 2,53 mmol, 4,0 đương lượng) và aryl iođua (234 mg, 0,95 mmol, 1,5 đương lượng) trong 1,4-dioxan (6 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở 115 °C trong N_2 trong 18 giờ trong ống đậy kín, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, rửa bằng dioxan bổ sung (15 mL) và DCM (30 mL), cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/Hex (1/1) làm dung môi rửa giải thu được 187 mg (54%) tert-butyl (S)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat. LRMS (APCI) m/z 491,1 (M+H) (-C_4H_9). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,82 – 7,64 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,15 – 5,02 (m, 1H), 4,81 – 4,57 (m, 3H), 4,00 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,62 – 3,47 (m, 2H), 2,59 – 2,48 (m, 2H), 1,43 (d, J = 15,3 Hz, 9H).

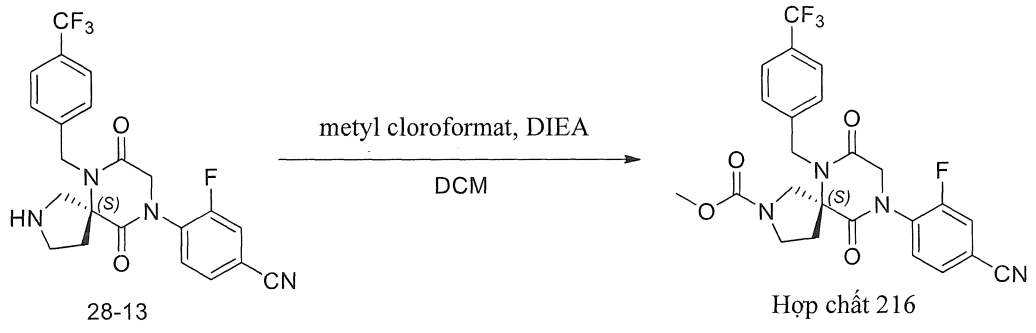
12. Tổng hợp chất trung gian 28-13



Thêm TFA (3 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (*S*)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (186 mg,

0,34 mmol) trong DCM (3 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cô trong áp suất giảm thu được 189 mg (99%) (*S*)-4-(7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril ở dạng muối TFA. LRMS (APCI) m/z 447,1 (M+H).

13. Tổng hợp hợp chất 216



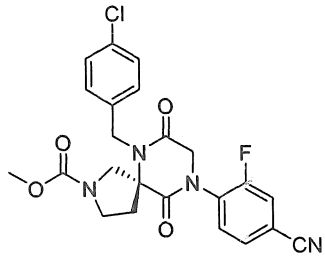
28-13 Hợp chất 216

Thêm metyl cloroformat (0,012 mL, 0,16 mmol, 3,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm (S)-4-(7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-9-yl)-3-flobenzonitril (30 mg Muối TFA, 0,054 mmol) và DIEA (0,047 mL, 0,27 mmol, 5,0 đương lượng) trong DCM (1,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, làm bay hơi trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng ACN 10 - 100%/nước (cùng với axit formic 0,1%; cột Phenomenex Gemini C18 5 micron) thu được 21 mg (78%) metyl (S)-9-(4-xyano-2-flophenyl)-7,10-dioxo-6-(4-(triflometyl)benzyl)-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (21 mg, 0,042 mmol, hiệu suất 78%, Hợp chất 216) ở dạng chất rắn vô định hình màu trắng. LRMS (APCI) m/z 505 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,84 – 7,65 (m, 5H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,05 (dt, J = 9,5, 5,2 Hz, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,73 – 4,56 (m, 2H), 4,05 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,76 – 3,48 (m, 6H), 2,64 – 2,45 (m, 2H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 216:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
183	M+H=486,1
184	M+H=487,2
185	M+H=452,1
205	M+H=455,1
206	M+H=455,1
207	M+H-Boc=413,1
208	M+H-Boc=447,1
209	M+H=489,2
210	M+H=497,2
211	M+H=471,1
212	M+H=495,2
213	M+H=481,2
214	M+H=469,1
215	M+H=531,2
217	M+H=529,2
218	M+H=503,2
219	M+H=515,2
220	M+H=441,1
221	M+H=483,2
222	M+H=475,1
223	M+H=517,2
224	M+H=478,1
225	M+H=443,2

Ví dụ 29: Tổng hợp hợp chất 211

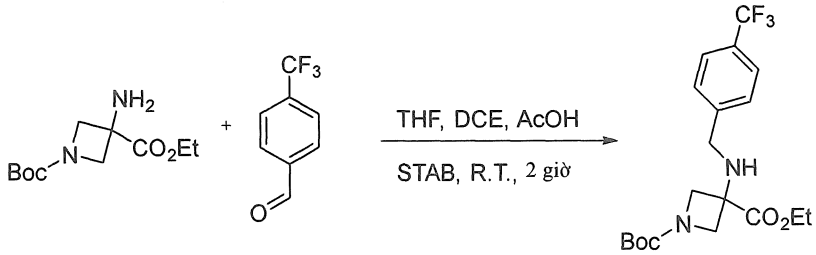


Hợp chất 211

Phương pháp tương tự với Ví dụ 28 được sử dụng với ngoại trừ duy nhất là *p*-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước 8 thay cho *p*-CF_3 benzaldehyt.

Ví dụ 30: Tổng hợp hợp chất 320

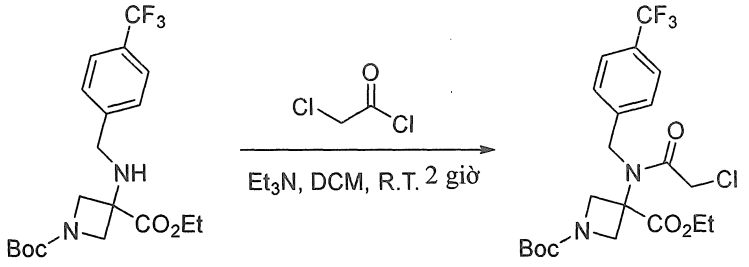
1. Tổng hợp chất trung gian 30-2



30-1 30-2

Thêm 4-triflometylbenzaldehyt (5,3 g, 30,7 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-etyl- 3-aminoazetidin-1,3-dicarboxylat (5,0 g, 20,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm THF (50 mL) và DCE (10 mL). Thêm STAB (13,0 g, 61,4 mmol, 3,0 đương lượng) và AcOH (5 mL) vào hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, làm bay hơi trong áp suất giảm, và phân vào giữa DCM (60 mL) và natri bicacbonat bão hòa trong nước (60 mL). Phân tách các lớp và chiết pha nước bằng DCM (25 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, lọc qua celite, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (gradien từ EtOAc 0-100%/các hexan) thu được 1-(*tert*-butyl) 3-etyl 3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)azetidin-1,3-dicarboxylat. LRMS (ES) m/z 347,15 (M+H-^{t}Bu).

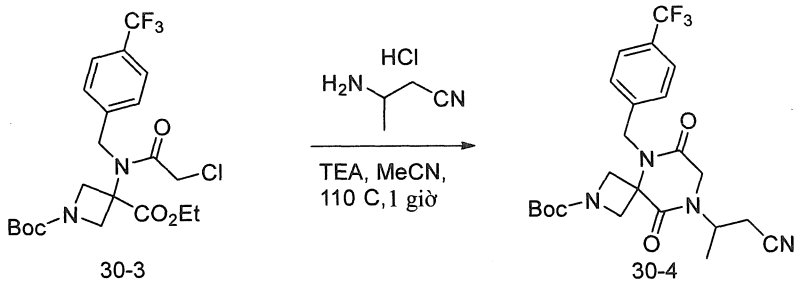
2. Tổng hợp chất trung gian 30-3



30-2 30-3

Thêm TEA (14,3 mL, 102 mmol, 5,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (3,3 mL, 40,9 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-etyl 3-((4-(triflometyl)benzyl)amino)azetidin-1,3-dicarboxylat (20,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (50 mL) ở 0 °C. Bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi đổ vào NH_4Cl bão hòa trong nước (200 mL). Phân tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (100 mL) ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (gradien từ EtOAc 0-100%/các hexan) thu được 8,2 g (84% qua 2 bước) 1-(*tert*-butyl) 3-etyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)azetidin-1,3-dicarboxylat ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 479,15 (M+H).

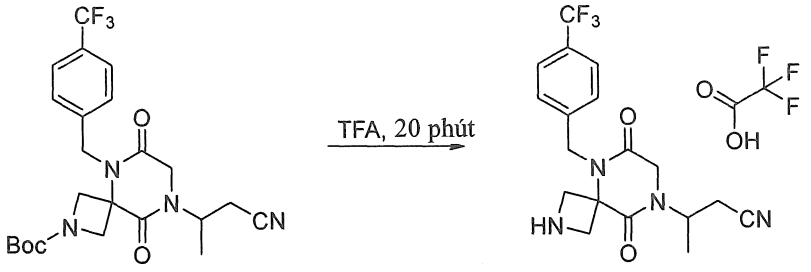
3. Tổng hợp chất trung gian 30-4



30-3 30-4

Thêm 3-aminobutannitril hydroclorua (76 mg, 0,63 mmol, 1,5 đương lượng) và TEA (175 µL, 1,3 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-etyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)azetidin-1,3-dicarboxylat (0,20 g, 0,42 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN (2 mL) trong lọ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp ở 110 °C trong bình phản ứng vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp chứa *tert*-butyl 8-(1-xyanopropan-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LRMS (ES) m/z 481,1 (M+H).

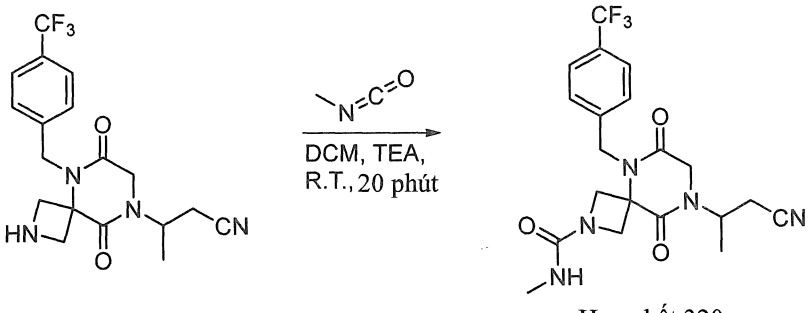
4. Tổng hợp chất trung gian 30-5



30-4 30-5

Thêm TFA (2 mL) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 8-(1-xyanopropan-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (202 mg, 0,42 mmol) trong DCM. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và cô thu được 3-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)butannitril 2,2,2-trifloaxetat. LRMS (ES) m/z 381,1 (M+H).

5. Tổng hợp hợp chất 320



30-5 Hợp chất 320

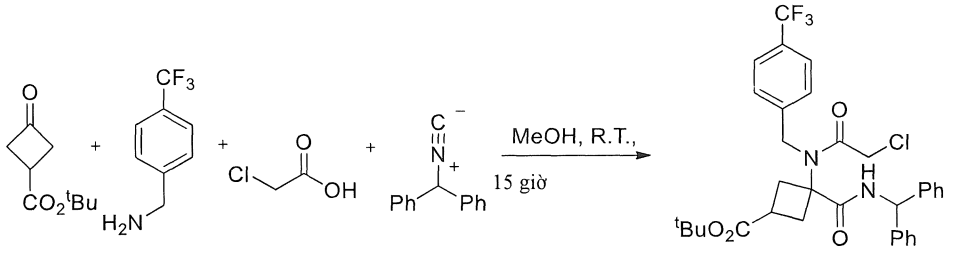
Thêm TEA (0,5 mL) và metyl isoxyanat (200 mg, 3,5 mmol, 8,3 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)butannitril 2,2,2-trifloaxetat (160 mg, 0,42 mmol) trong DCM (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, làm bay hơi trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-70% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 6,8 mg (4% qua 3 bước) 8-(1-xyanopropan-2-yl)-*N*-metyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit. LRMS (ES) m/z 438,1 (M+H). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,22 – 5,01 (m, 2H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 17,3, 9,3 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 9,3, 0,6 Hz, 2H), 2,98 (dd, J = 17,1, 8,6 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 17,1, 6,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 320:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
518A	M+H=464,2
516A	M+H=452,2
323	M+H=466,2
324	M+H=488,2
520A	M+H=463,2
326	M+H=452,2

Ví dụ 31: Tổng hợp hợp chất 429B

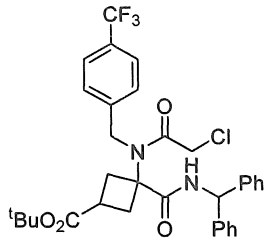
1. Tổng hợp chất trung gian 31-1



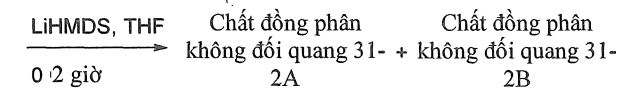
Chất trung gian 31-1

Thêm (isoxyanometylen)dibenzen (2,1 g, 10,9 mmol, 1,05 đương lượng) và axit cloaxetic (1,0 g, 10,4 mmol, 1,05 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 4-triflometylbenzyl amin (1,8 g, 10,4 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl 3-oxoxyclobutan-1-carboxylat (1,8 g, 10,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được 4,5 g (70%) *tert-butyl* 3-(benzhydrylcarbamoyl)-3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxylat (Chất trung gian 1-1). LRMS (ES) m/z 615,2 (M+H).

2. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang 31-2A và Chất đồng phân không đối quang 31-2B



31-1



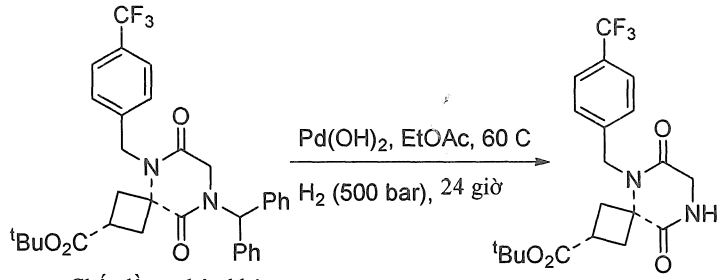
Thêm từng giọt LiHMDS (1 M trong THF, 8,8 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert-butyl* 3-(benzhydrylcarbamoyl)-3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxylat (Chất trung gian 31-1) (4,5 g, 7,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (20 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá qua 10 phút. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH (5 mL), cô trên SiO_2 (20 g), và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được các đồng phân không đối quang tương ứng. Chất đồng phân không đối quang 31-2A (1,8g, 42%), chất đồng phân không đối quang 31-2B (1,8g, 42%).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 31-2A: LRMS (ES) m/z 579,2 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 8H), 7,17 – 7,06 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,68 – 2,46 (m, 4H), 1,29 (s, 9H).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 31-2B: LRMS (ES) m/z 579,2 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 6H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,01 – 2,79 (m, 3H), 2,59 – 2,40 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

Chất đồng phân không đối quang 31-2B được sử dụng trong các ví dụ sau. Các hợp chất cuối cùng được dẫn xuất từ Chất đồng phân không đối quang 31-2A được tách bằng cách sử dụng Chất đồng phân không đối quang 31-2A là vật liệu ban đầu trong trình tự tương tự.

3. Tổng hợp chất trung gian 31-3B

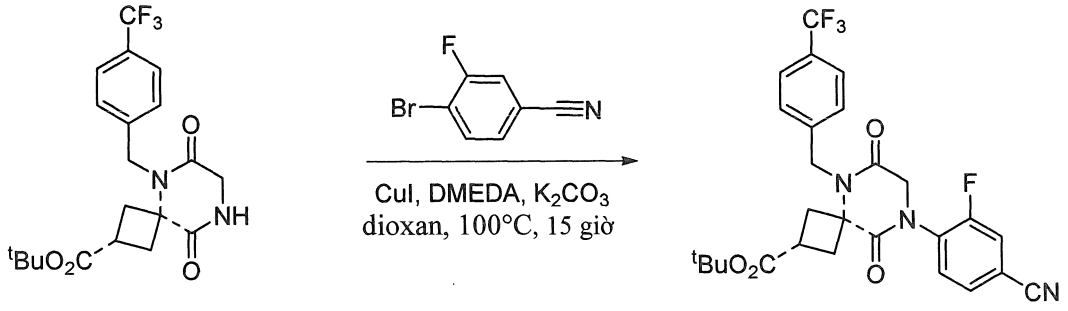


Chất đồng phân không đối quang 31-2B

31-3B

Thêm $Pd(OH)_2$ (20% trên cacbon, 2 g) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang 31-2B (1,8 g, 3,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (20 mL). Sục hỗn hợp này bằng hydro trong 10 phút, gia nhiệt ở 60 °C trong khí hydro (ban đầu ở 700 psi) trong 24 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng MeOH/DCM (gradien từ 0-20%) thu được 1,0 g (78%) Chất trung gian 31-3B. LRMS (ES) m/z 357,1 (M+H-^{t}Bu). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,16 – 3,02 (m, 1H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

4. Tổng hợp hợp chất 429B



31-3B

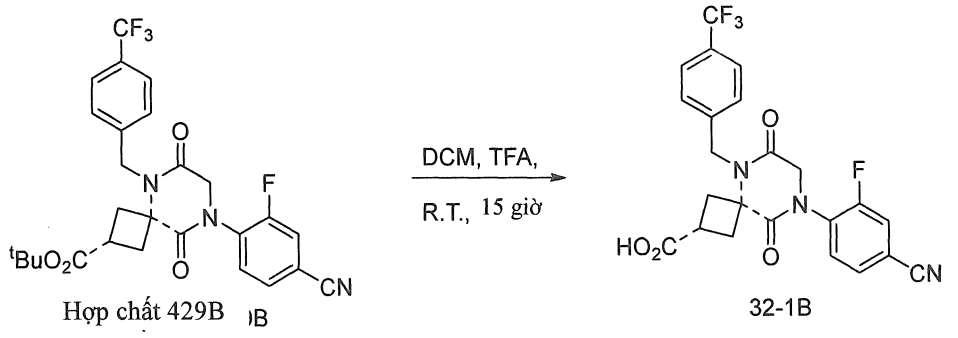
Hợp chất 429B

Thêm 1,4-dioxan (5 mL) và *N,N'*-dimetyletylen diamin (61 µL, 0,57 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm đồng iođua (109 mg, 0,57 mmol, 0,5 đương lượng), kali cacbonat (0,32 g, 2,3 mmol, 2,0 đương lượng), 4-bromo-3-flobenzonitril (0,27 g, 1,4 mmol, 1,2 đương lượng), và Chất trung gian 1-3B (0,47 g, 1,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong lọ. Đậy kín và gia nhiệt hỗn hợp này ở 100 °C trong 4 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được 0,40 g (66%) Các hợp chất 429B. LRMS (ES) m/z 476,1 (M+H-^{t}Bu). ^{1}H-NMR

(Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 4H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,15 – 2,99 (m, 3H), 2,85 – 2,71 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ví dụ 32: Tổng hợp hợp chất 486B

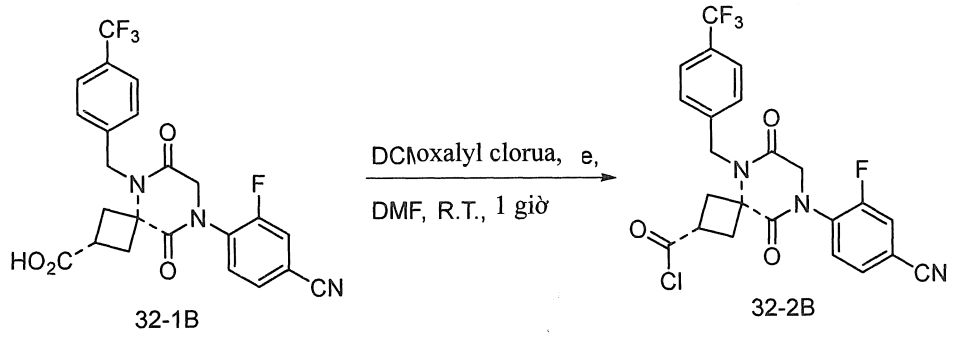
1. Tổng hợp chất trung gian 32-1B



Hợp chất 429B)B

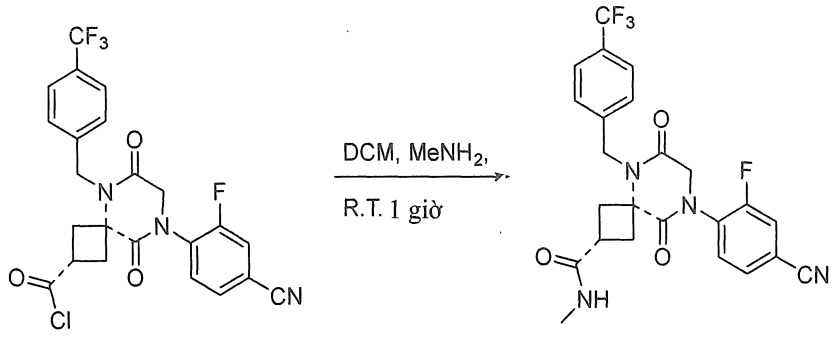
Thêm TFA (5 mL) vào bình chứa hợp chất 429B (0,36 g, 0,68 mmol, 1,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ và cô thu được Chất trung gian 32-1B. LRMS (ES) m/z 474,1 (M-H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

2. Tổng hợp chất trung gian 32-2B



Thêm oxalyl clorua (0,17 g, 1,36 mmol, 2,0 đương lượng) và một giọt DMF (~50 mg) vào Chất trung gian 32-1B (0,32 g, 0,68 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô thu được Chất trung gian 32-2B mà được sử dụng trực tiếp mà không cần xác định đặc điểm.

3. Tổng hợp hợp chất 486B



32-2B Hợp chất 486B

Thêm metylamin (2 M trong THF, 2 mL) vào Chất trung gian 32-2B (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DCM (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô. Hòa tan vật liệu này trong DMF (2,0 mL), lọc, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 20-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 31,4 mg (64%) Hợp chất 486B. LRMS (ES) m/z 489,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 4H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,18 – 3,07 (m, 3H), 2,78 – 2,67 (m, 5H).

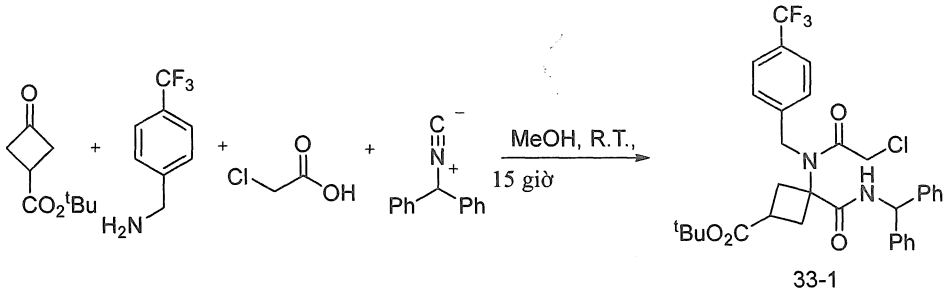
Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 486B:

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
429B	M+H-^{t}Bu=476,1	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,78 – 7,64 (m, 5H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,87 – 2,79 (m, 2H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)
429A	M+H=532,2	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 4H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,12 – 3,01 (m, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 1,40 (s, 9H)
485A	M+H=475,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,10 – 2,99 (m, 1H), 2,82 – 2,76 (m, 4H)
485B	M+H=475,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 4H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,22 – 3,08 (m, 3H), 2,79 – 2,68 (m, 2H)
486B	M+H=489,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 4H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,18 – 3,07 (m, 3H), 2,78 – 2,67 (m, 5H)

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
487A	M+H=503,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,38 – 3,27 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,88 – 2,76 (m, 4H)
486A	M+H=489,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,68 – 7,64 (m, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,84 – 2,68 (m, 7H)
487B	M+H=503,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 4H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,29 – 3,09 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,78 – 2,69 (m, 2H)
877A	M+H=485	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,67 – 2,56 (m, 4H).

Ví dụ 33: Tổng hợp hợp chất 444B

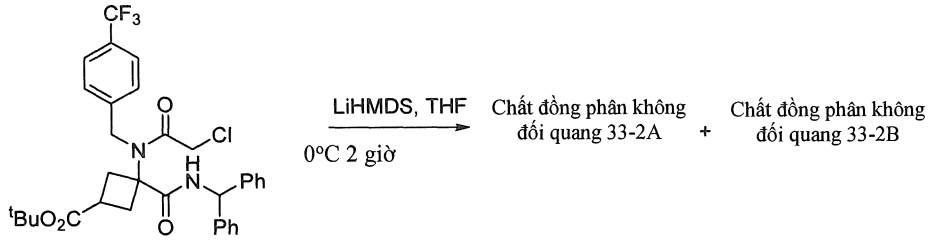
1. Tổng hợp chất trung gian 33-1



33-1

Thêm (isoxyanometylen)dibenzen (3,7 g, 19,3 mmol, 1,05 đương lượng) và axit cloaxetic (1,8 g, 19,3 mmol, 1,05 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 4-triflometylbenzyl amin (3,2 g, 18,4 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl 3-oxoxyclobutan-1-carboxylat (3,1 g, 18,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được 10,5 g (93%) *tert-butyl* 3-(benzhydrylcarbamoyl)-3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxylat (Chất trung gian 33-1). LRMS (ES) m/z 615,25 (M+H).

2. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang 33-2B



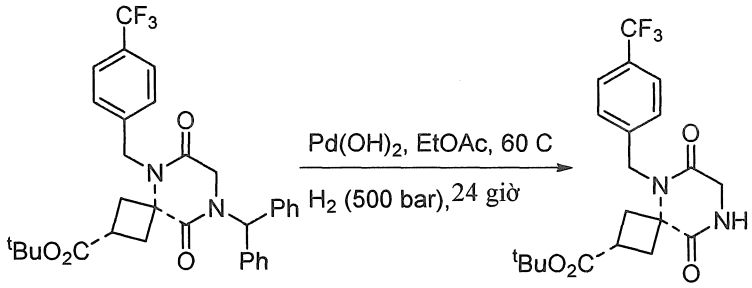
33-1

Thêm từng giọt LHMDS (1 M trong THF, 20,5 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert-butyl* 3-(benzhydrylcarbamoyl)-3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxylat (Chất trung gian 33-1) (10,5 g, 17,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (200 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá qua 10 phút. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 2 giờ, và thêm MeOH (5 mL) vào, cô trên SiO_2 (20 g), và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được các đồng phân không đối quang tương ứng. Chất đồng phân không đối quang 33-2A ((được loại bỏ), chất đồng phân không đối quang 33-2B (3,0 g, 30%).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 33-2B: LRMS (ES) m/z 579,2 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 –

7,25 (m, 6H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,01 – 2,79 (m, 3H), 2,59 – 2,40 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

3. Tổng hợp chất trung gian 33-3B

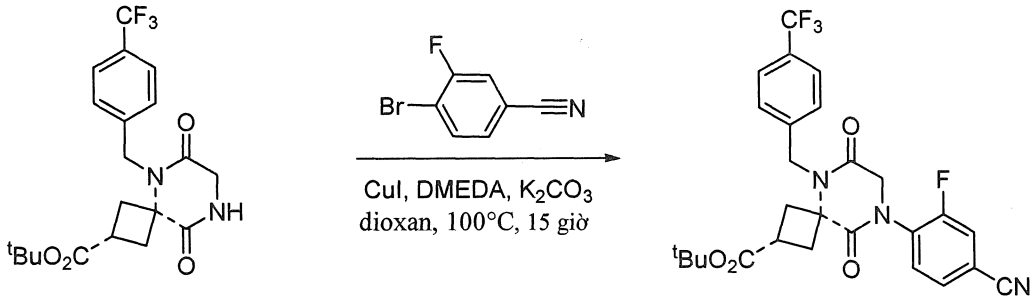


Chất đồng phân không đối quang 33-2B

33-3B

Thêm $Pd(OH)_2$ (20% trên cacbon, 6 g) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang 33-2B (3,0 g, 5,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (80 mL). Sục hỗn hợp này bằng hydro trong 10 phút, gia nhiệt ở 60 °C trong khí hydro (ban đầu ở 500 psi) trong 24 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng MeOH/DCM (gradien từ 0-20%) thu được 1,75 g (82%) Chất trung gian 33-3B. LRMS (ES) m/z 357,1 (M+H-^{t}Bu). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,16 – 3,02 (m, 1H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

4. Tổng hợp chất trung gian 33-4B



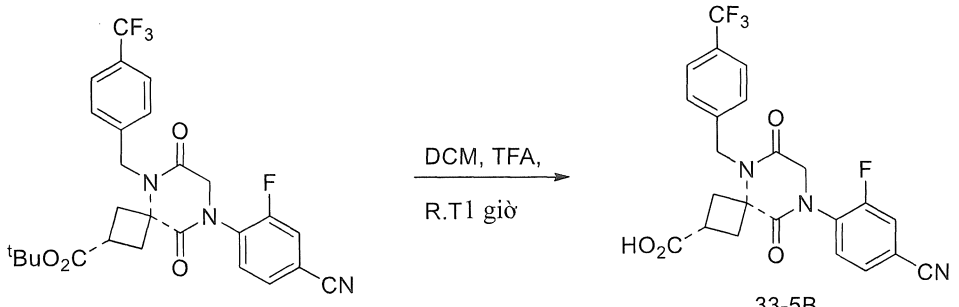
33-3B

33-4B

Thêm 1,4-dioxan (16 mL) và *N,N'*-dimetyletylen diamin (209 µL, 1,9 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm đồng iođua (369 mg, 1,9 mmol, 0,5 đương lượng), kali cacbonat (1,6 g, 11,6 mmol, 3,0 đương lượng), 4-bromo-3-flobenzonitril (1,4 g, 7,0 mmol, 1,8 đương lượng), và Chất trung gian 33-3B (1,6 g, 3,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong lọ. Đậy kín hỗn hợp này và gia nhiệt ở 100 °C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng,

lọc qua celite, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được 1,7 g (84%) Chất trung gian 33-4B. LRMS (ES) m/z 476,1 (M+H-^{t}Bu). ^{1}H-NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz, *ppm*) δ 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,40 – 4,38 (m, 2H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

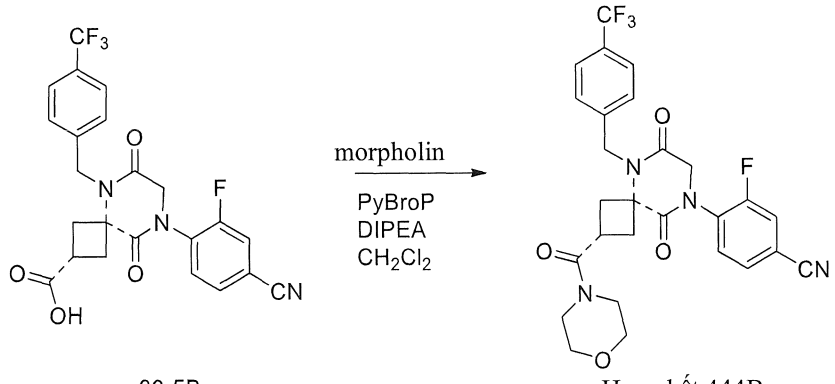
5. Tổng hợp chất trung gian 33-5B



33-4B 33-5B

Thêm TFA (18 mL) vào dung dịch chứa Chất trung gian 1-4B (1,7 g, 3,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (18 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô thu được Chất trung gian 33-5B. LRMS (ES) m/z 474,0 (M-H).

6. Tổng hợp hợp chất 444B



33-5B Hợp chất 444B

Thêm từng giọt DIEA (0,073 mL, 0,42 mmol, 4,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm morpholin (9,0 mg, 0,10 mmol, 1,0 đương lượng), PyBroP (49 mg, 0,10 mmol, 1,0 đương lượng), và Chất trung gian 33-5B (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 30 phút, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-80% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được hỗn hợp, hỗn hợp này được tinh chế lần nữa bằng sắc ký silica gel sử dụng MeOH/DCM (1/9) thu được 26,4 mg (46%) Hợp chất

444B. LRMS (ES) m/z 545 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,65 – 3,57 (m, 4H), 3,55 – 3,49 (m, 2H), 3,31 – 3,14 (m, 5H), 2,81 – 2,72 (m, 2H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 444B:

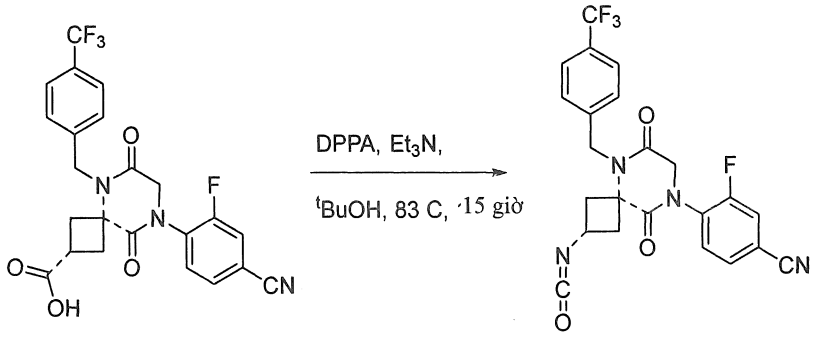
Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
446B	M+H=515,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,06 – 3,94 (m, 4H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,33 – 2,23 (m, 2H)
448B	M+H=529,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 4H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 5,20 – 5,13 (m, 2H), 4,54 – 4,50 (m, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,88 – 2,79 (m, 3H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 0,80 – 0,69 (m, 2H), 0,69 – 0,58 (m, 2H)
450B	M+H=559,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 4H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 5,23 – 5,09 (m, 2H), 4,57 – 4,46 (m, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,30 – 3,01 (m, 5H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 2H)

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
452B	M+H=531,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,95 – 4,80 (m, 3H), 4,55 – 4,49 (m, 4H), 3,21 – 3,09 (m, 3H), 2,84 – 2,72 (m, 2H)
458B	M+H=515,10	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,16 – 3,04 (m, 3H), 2,77 – 2,66 (m, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 0,71 – 0,64 (m, 2H), 0,48 – 0,42 (m, 2H)
462B	M+H=545,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 3,19 – 3,07 (m, 3H), 2,80 – 2,67 (m, 2H), 2,28 – 2,16 (m, 4H)
469B	M+H=519,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 4H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,23 – 3,09 (m, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 2H)
473B	M+H=565,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 4H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 3,19 – 3,07 (m, 3H), 2,94 – 2,81 (m, 2H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,59 – 2,43 (m, 2H)

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
477B	M+H=545,2	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 5,24 – 4,67 (m, 7H), 4,54 – 4,49 (m, 2H), 3,36 – 2,91 (m, 6H), 2,84 – 2,73 (m, 2H)
462A	M+H=545	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 3,20 – 3,06 (m, 3H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 2H).
249B	M+H=529	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 4H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 3,20 – 3,06 (m, 3H), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 2,29 – 2,18 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,76 – 1,61 (m, 2H).
878B	M+H= 481,0	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,65 (br, 1H), 4,39 (br, 1H), 3,08 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 2,82 (s, 4H), 2,30 (s, 3H).
879B	M+H=467	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,05 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 2,80 (p, J = 11,4 Hz, 4H).

Ví dụ 34: Tổng hợp hợp chất 463B

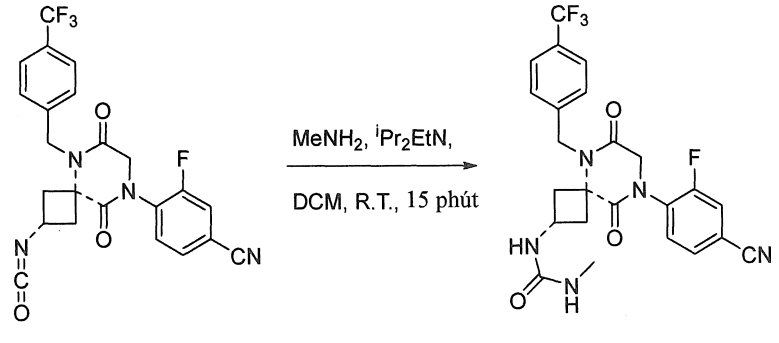
1. Tổng hợp chất trung gian 34-1B



33-5B 34-1B

Thêm Chất trung gian 33-5B (0,20 g, 0,42 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm trietylamin (0,070 mL, 0,51 mmol, 1,2 đương lượng) và diphenyl phosphoryl azit (0,10 mL, 0,46 mmol, 1,1 đương lượng) trong rượu tert-butyl (1,3 mL). Tăng nhiệt độ hỗn hợp này đến 83 °C và khuấy trong 15 giờ qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước và chiết ba lần bằng DCM. Kết hợp các dịch chiết DCM, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, làm bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA trong các hexan (0-100% gradien) thu được 94 mg (48%) Chất trung gian 34-1B. ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,49 – 4,37 (m, 3H), 3,05 – 2,88 (m, 2H), 2,79 – 2,70 (m, 2H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

2. Tổng hợp hợp chất 463B



34-1B 463B

Thêm diisopropyletylamin (0,035 mL, 0,20 mmol, 3,0 đương lượng) tiếp theo là metylamin (2,0 M/THF, 0,10 mL, 0,20 mmol, 3,0 đương lượng) vào Chất trung gian 34-1B (32 mg, 0,067, 1,0 đương lượng) trong diclometan khan (1 mL). Khuấy hỗn hợp này

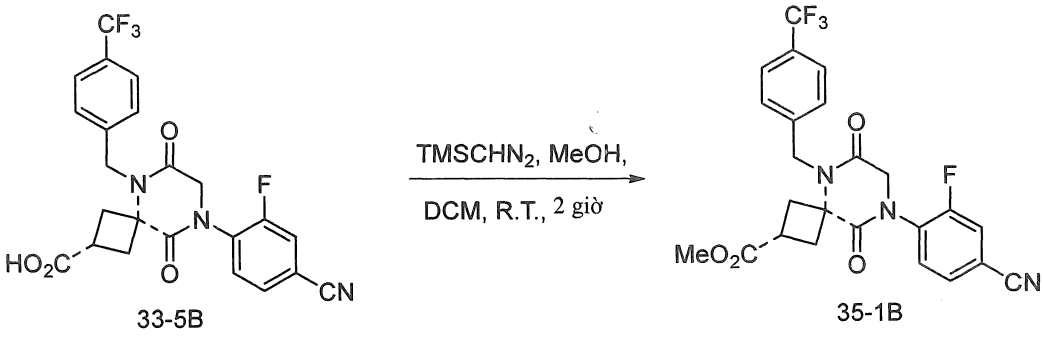
trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-80% trong nước bằng axit formic 0,1% trong 25phút) thu được 15 mg (45%) hợp chất 463B. LRMS (ES) m/z 504,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 7,81 – 7,77 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,41 – 4,31 (m, 1H), 2,97 – 2,89 (m, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 2,66 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 463B:

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
463B	M+H=504,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,81 – 7,77 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,41 – 4,31 (m, 1H), 2,97 – 2,89 (m, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 2,66 (s, 3H)
465B	M+H=530,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 4H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 2H), 2,45 – 2,38 (m, 1H), 0,70 – 0,64 (m, 2H), 0,46 – 0,40 (m, 2H)
467B	M+H=546,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 4H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,85 – 4,75 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,51 – 4,45 (m, 2H), 4,39 – 4,30 (m, 1H), 2,99 – 2,89 (m, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 2H)

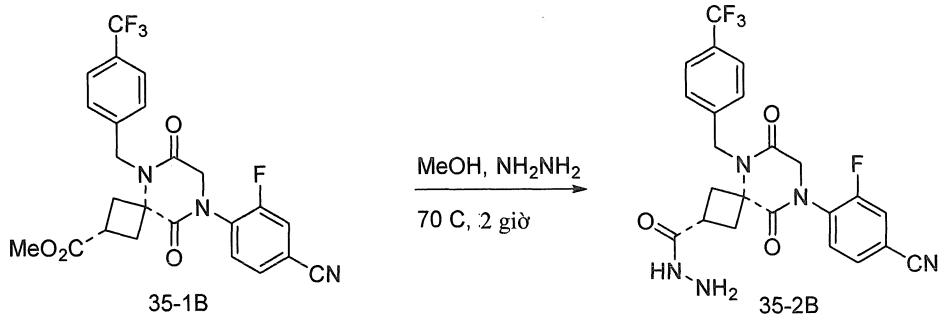
Ví dụ 35: Tổng hợp hợp chất 454B

1. Tổng hợp chất trung gian 35-1B



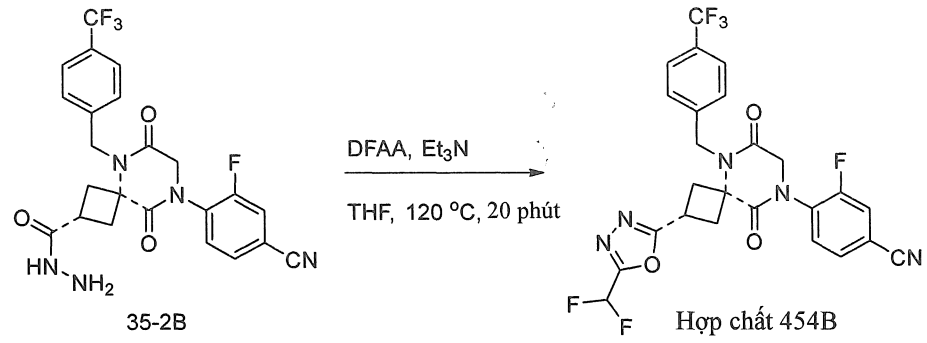
Thêm $TMSCHN_2$ (2 M trong các hexan, 0,79 mL, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa Chất trung gian 33-5B (0,25 g, 0,53 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm DCM (10 mL) và MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô thu được Chất trung gian 35-1B. LRMS (ES) m/z 490,1 (M+H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

2. Tổng hợp chất trung gian 35-2B



Thêm NH_2NH_2 (35% trong nước, 1 mL) vào dung dịch chứa Chất trung gian 35-1B (259 mg, 0,53 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 70 °C trong 2 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng MeOH/DCM (1/4) thu được75 mg (29% qua 2 bước) Chất trung gian 35-2B. LRMS (ES) m/z 490,2 (M+H). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 4H), 7,44 (đ. J = 8,1 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,17 – 3,02 (m, 3H), 2,78 – 2,62 (m, 2H), 1,87 (s, 2H).

3. Tổng hợp hợp chất 454B



35-2B Hợp chất 454B

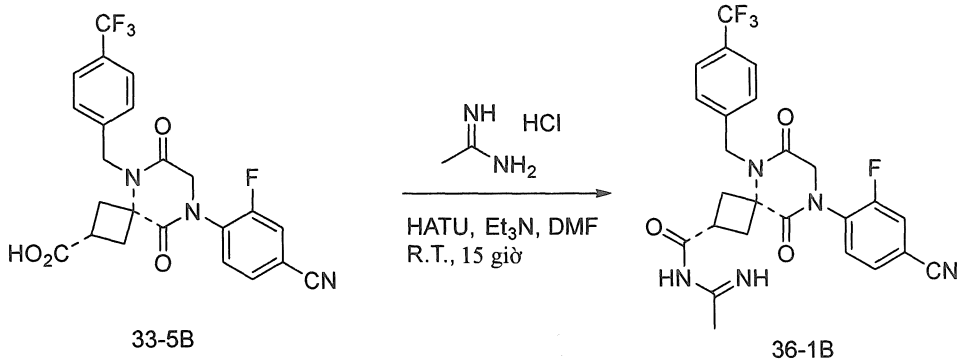
Thêm TEA (0,2 mL) và diflo axetic anhydrua (13 mg, 0,077 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa Chất trung gian 35-2B (25 mg, 0,051 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở 120 °C trong vi sóng trong 20 phút và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-80% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 10,2 mg (36%) Hợp chất 454B. LRMS (ES) m/z 550,1 (M+H). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,92 (dq, J = 10,8, 6,0, 5,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,28 (m, 2H), 3,16 (dd, J = 14,1, 10,5 Hz, 2H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 454B:

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
430B	M+H=500,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,82 (s, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 4H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,92 – 3,81 (m, 1H), 3,38 – 3,26 (m, 2H), 3,15 – 3,06 (m, 2H)
440B	M+H=514,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,86 – 3,75 (m, 1H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,13 – 3,04 (m, 2H), 2,48 (s, 3H)

Ví dụ 36: Tổng hợp hợp chất 432B

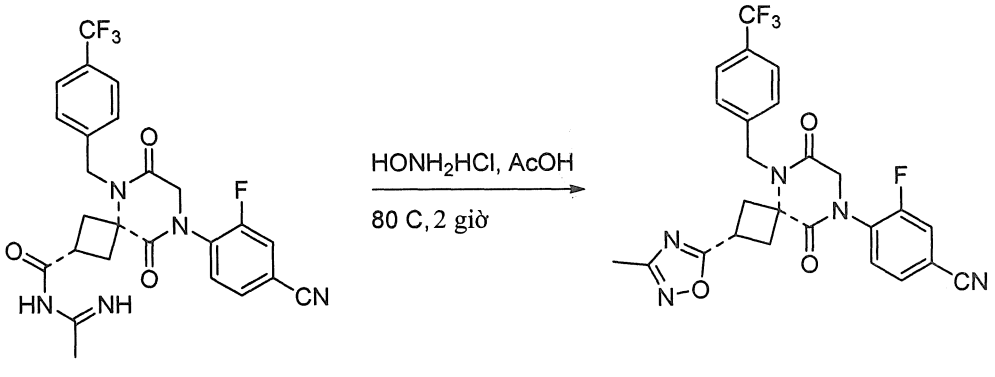
1. Tổng hợp chất trung gian 36-1B



33-5B 36-1B

Thêm HATU (88 mg, 0,23 mmol, 1,1 đương lượng), axetamidin hydroclorua (30 mg, 0,32 mmol, 1,5 đương lượng), và TEA (106 mg, 1,1 mmol, 5,0 đương lượng) vào dung dịch chứa Chất trung gian 33-5B (100 mg, 0,21 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ thu được chất trung gian 36-1B, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LRMS (ES) m/z 516,1 (M+H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

2. Tổng hợp hợp chất 432B



36-1B Hợp chất 432B

Thêm hydroxylamin hydroclorua (100 mg, 1,44 mmol, 6,9 đương lượng) và AcOH (2 mL) vào dung dịch DMF chứa hợp chất 36-1B. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở 80 °C trong 2 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 20-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 15,3 mg (14% qua 2 bước) hợp chất 432B. LRMS (ES) m/z 514,1 (M+H). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,77 – 7,73 (m, 1H),

7,72 – 7,64 (m, 4H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 3,14 – 3,05 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 432B:

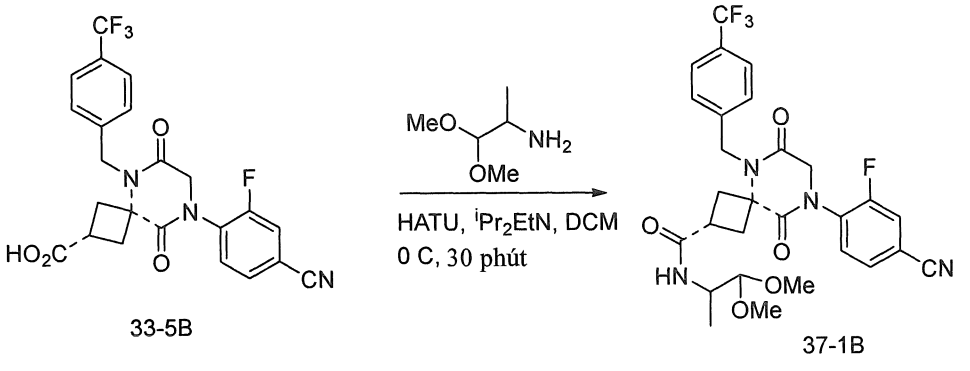
Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
432B	M+H=514,1	(400 MHz, Metanol- *d*$_4$) δ 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 4H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 3,14 – 3,05 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)
434B	M+H=544,1	(400 MHz, Metanol- *d*$_4$) δ 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 4H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,94 – 4,83 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,40 – 3,29 (m, 2H), 3,17 – 3,09 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
438B	M+H=540,10	(400 MHz, DMSO- *d*$_6$) δ 8,06 – 8,00 (m, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 3H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,93 – 3,82 (m, 1H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 3,03 – 2,93 (m, 2H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,05 – 0,98 (m, 2H), 0,83 – 0,78 (m, 2H)

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
456B	M+H=550,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 4H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 6,95 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 2H), 3,23 – 3,14 (m, 2H)
880B	M+H=482	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,06 – 7,90 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,15 (tt, J = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 1,12 – 1,01 (m, 2H), 0,97 – 0,88 (m, 2H)
880A	M+H=482	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 – 7,99 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,45 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 2,15 (tt, J = 8,8, 4,9 Hz, 1H), 1,17 – 1,04 (m, 2H), 0,98 – 0,87 (m, 2H)
881B	M+H=442	(300 MHz, DMSO-d6) δ 9,11 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,05 – 7,89 (m, 2H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,76 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 13,5, 6,8 Hz, 2H), 3,05 – 2,91 (m, 2H).

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
881A	M+H=442	(300 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,15 – 8,00 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,65 – 3,48 (m, 1H), 3,07 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 10,7 Hz, 2H).

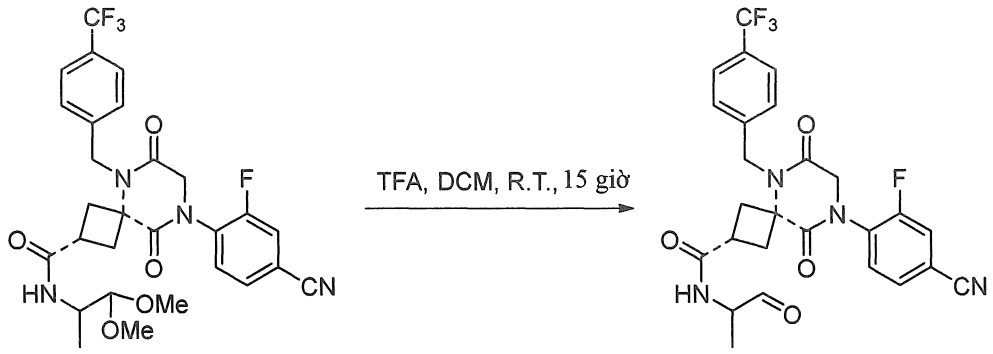
Ví dụ 37: Tổng hợp hợp chất 442B

1. Tổng hợp chất trung gian 37-1B



Thêm HATU (192 mg, 0,51 mmol, 1,2 đương lượng), 1,1-dimetoxypropan-2-amin (55 mg, 0,46 mmol, 1,1 đương lượng), và DIEA (106 mg, 1,1 mmol, 5,0 đương lượng) vào dung dịch chứa Chất trung gian 33-5B (200 mg, 0,42 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (2 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (12 g, 60 um, MeOH 0-10% trong DCM gradien) thu được chất trung gian 37-1B. LRMS (ES) m/z 577,2 (M+H).

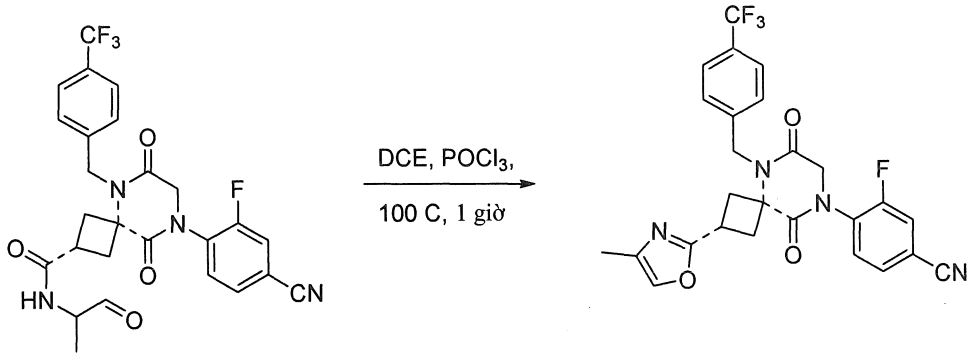
2. Tổng hợp chất trung gian 37-2B



37-1B 37-2B

Thêm TFA (0,3 mL) vào dung dịch chứa Chất trung gian 37-1B trong DCM (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (4 g, 60 um, MeOH 0-10% trong DCM gradien) thu được Chất trung gian 37-2B. LRMS (ES) m/z 531,2 (M+H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

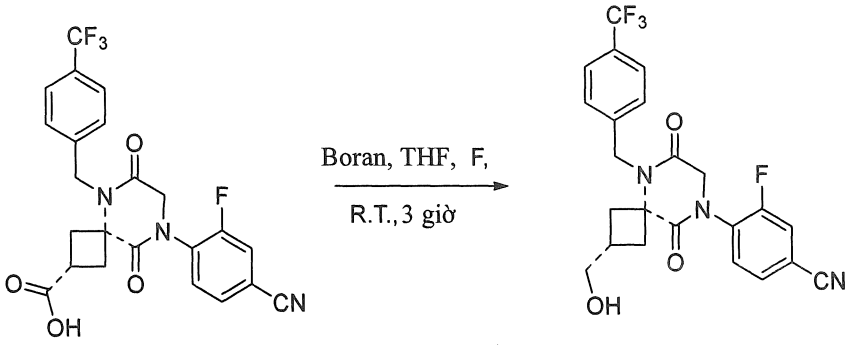
3. Tổng hợp hợp chất 442B



37-2B 442B

Thêm $POCl_3$ (1 mL) vào dung dịch chứa Chất trung gian 37-2B trong DCE (2 mL) và khuấy hỗn hợp này ở 100 0 °C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này, pha loãng bằng DCM, và đổ vào dung dịch NaOH (1 N). Chiết lớp nước bằng DCM (3X). Rửa các lớp DCM được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 33,9 mg (33% qua 3 bước) Hợp chất 442B. LRMS (ES) m/z 513,1 (M+H). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,49 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,35 – 3,25 (m, 2H), 3,03 – 2,95 (m, 2H), 2,10 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

Ví dụ 38: Tổng hợp hợp chất 475B

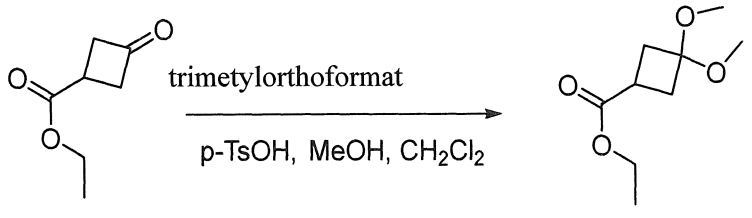


33-5B Hợp chất 475B

Thêm boran trong THF (1,0 M, 0,21 mL, 0,21 mmol, 2,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm Chất trung gian 33-5B (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH, và cô trong áp suất giảm. Hòa tan vật liệu này trong 2 mL DMF và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-70% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được hỗn hợp, hỗn hợp này được tinh chế lần nữa với các điều kiện tương tự thu được 4,3 mg (9%) Hợp chất 475B. LRMS (ES) m/z 462,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 4H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,57 – 3,54 (m, 2H), 2,72 – 2,63 (m, 2H), 2,63 – 2,44 (m, 3H).

Ví dụ 39: Tổng hợp hợp chất 479B

1. Tổng hợp chất trung gian 39-1

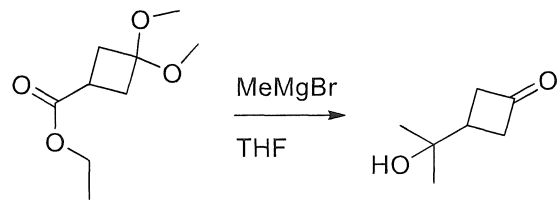


39-1

Thêm lần lượt trimetylorthoformat (38 mL, 350 mmol, 10 đương lượng) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,67 g, 3,5 mmol, 0,10 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (5,0 g, 35 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm diclometan khan (50 mL) và metanol khan (50 mL). Khuấy hỗn hợp này qua đêm, cô, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa hai lần và nước muối, làm khô

trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (80 g, gradien etyl axetat 0-20% trong các hexan qua 25 phút) thu được 4,6 g (70%) etyl 3,3-dimetoxyxyclobutan-1-carboxylat ở dạng dầu không màu (Chất trung gian 39-1). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 4,26 – 4,11 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,49 – 2,30 (m, 4H), 1,33 – 1,25 (m, 3H).

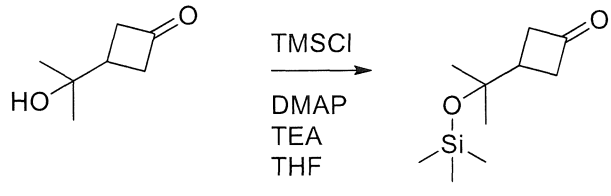
2. Tổng hợp chất trung gian 39-2



39-1 39-2

Thêm từng giọt metyl magie bromua trong dietyl ete (3,0 M, 18 mL, 53 mmol, 10 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 3,3-dimetoxyxyclobutan-1-carboxylat (1,0 g, 5,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF khan (100 mL) ở 0 °C. Gia nhiệt hỗn hợp ở 85 °C trong 2 giờ, làm lạnh đến 0 °C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl (4 M), khuấy trong 1 giờ, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (12 g, etyl axetat 0-100% trong các hexan gradien qua 11 phút) thu được 0,78 g (định lượng) 3-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclobutan-1-on (Chất trung gian 39-2) ở dạng dầu màu vàng trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 3,13 – 3,02 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 1H), 1,28 (s, 6H).

3. Tổng hợp chất trung gian 39-3

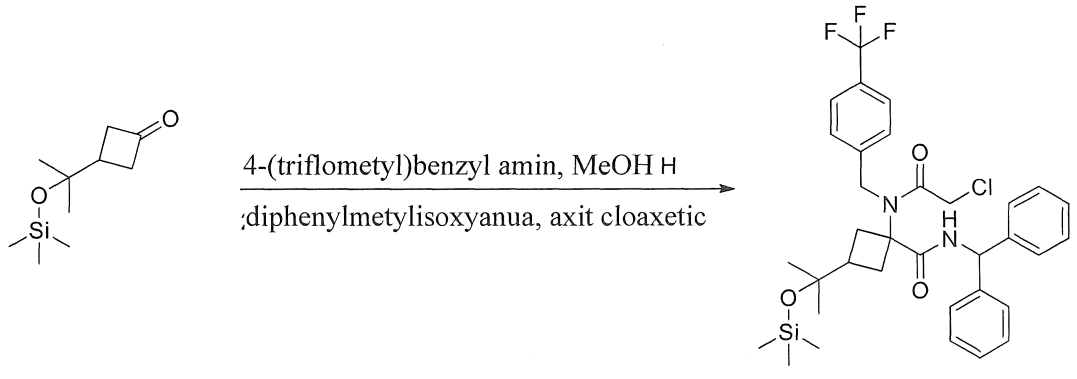


39-2 39-3

Thêm từng giọt trietylamin (1,6 mL, 12 mmol, 1,9 đương lượng) và tiếp theo là clotrimetylsilan (1,2 mL, 9,1 mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 3-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclobutan-1-on (0,78 g, 6,0 mmol, 1,0 đương lượng) và 4-(dimetylamino)pyridin (37 mg, 0,30 mmol, 0,05 đương lượng) trong tetrahydrofuran khan

(30 mL), làm lạnh đến 0 °C. Tăng nhiệt độ hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 3 ngày, pha loãng bằng nước, và chiết bằng etyl axetat hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (12 g, gradien etyl axetat 0-20% trong các hexan qua 11 phút) thu được 1,1 g (92%) 3-(2-((trimetylsilyl)oxy)propan-2-yl)xyclobutan-1-on (Chất trung gian 39-3) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 3,07 – 2,98 (m, 2H), 2,86 – 2,76 (m, 2H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 1,25 (s, 6H), 0,12 (s, 9H).

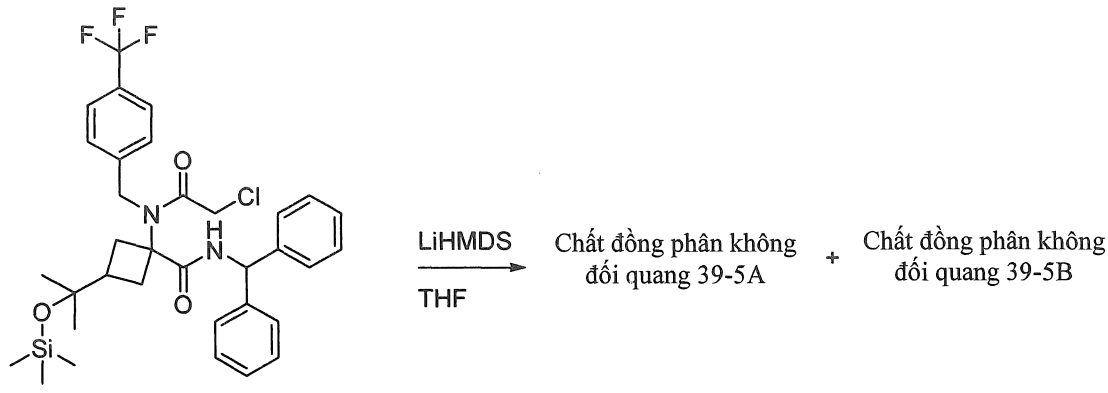
4. Tổng hợp chất trung gian 39-4



39-3 39-4

Thêm 4-(triflometyl)benzyl amin (0,36 g, 2,5 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(2-((trimetylsilyl)oxy)propan-2-yl)xyclobutan-1-on (0,5 g, 2,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol khan (7,5 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Thêm diphenylmetyl isoxyanua (0,48 g, 2,5 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (0,24 g, 2,5 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40 g, gradien etyl axetat 0-20% trong các hexan qua 14 phút) thu được 0,86 g (53%) *N*-benzhydryl-1-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-3-(2-((trimetylsilyl)oxy)propan-2-yl)xyclobutan-1-carboxamit (Chất trung gian 39-4, hỗn hợp các đồng phân lập thể) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) 573 (M+H-TMS). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,68 – 7,23 (m, 14H), 6,14 – 6,06 (m, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 2H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 2H), 2,26 – 2,16 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,10 – 1,02 (m, 6H), 0,44 – -0,00 (m, 9H).

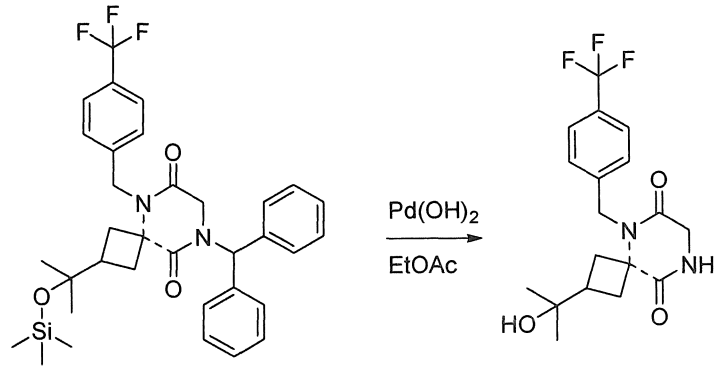
5. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang 39-5B



39-4

Thêm từng giọt LHMDS (1,0 M, 1,6 mL, 1,6 mmol, 1,2 đương lượng) trong THF khan (9 mL) vào dung dịch chứa *N*-benzhydryl-1-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-3-(2-((trimetylsilyl)oxy)propan-2-yl)xyclobutan-1-carboxamit (0,86 g, 1,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF khan (9 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 2 giờ, dập tắt từ từ bằng cách bổ sung MeOH, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (40 g, gradien etyl axetat 0-20% trong các hexan qua 28 phút) thu được Chất đồng phân không đối quang 39-5A mà được loại bỏ và 0,4 g (49%) Chất đồng phân không đối quang 39-5B ở dạng dầu không màu. LRMS (ES) 537 (M+H-TMS). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 6H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,17 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,17 – 2,04 (m, 3H), 1,06 (s, 6H), 0,12 (s, 9H).

6. Tổng hợp chất trung gian 39-6B

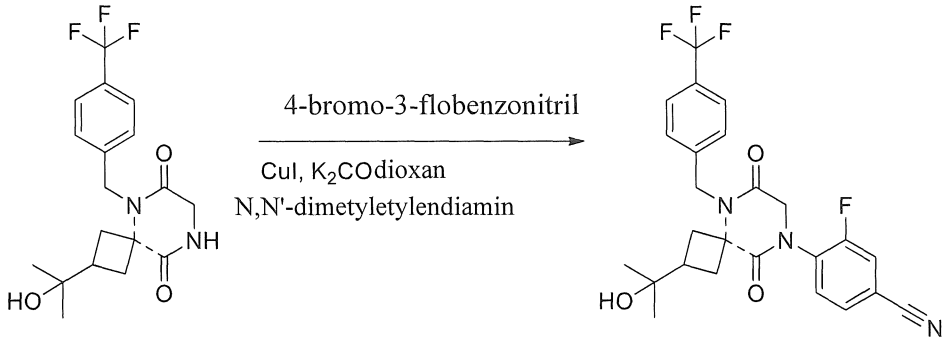


39-5B 39-6B

Thêm paladi hydroxit 20% trên cacbon (1,5 g, 2,1 mmol, 3,3 đương lượng) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang 39-5B (0,40 g, 0,65 mmol, 1,0 đương lượng) trong etyl axetat (25 mL), và sục hỗn hợp thu được bằng hydro trong 5 phút, tiếp

theo là khuấy dưới áp suất 500 psi trong bình phản ứng chịu áp Parr ở 50 °C trong 18 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng, lọc qua đệm celite, cô, và tinh chế bằng sắc ký (12 g, 60 um, metanol 0-10% trong gradien diclometan qua 22 phút) thu được 0,13 g (57%) chất trung gian 39-6B ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) 371 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 6,80 – 6,55 (m, 1H), 5,01 – 4,93 (m, 2H), 4,05 – 4,02 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,48 – 2,24 (m, 3H), 1,06 – 1,02 (m, 6H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

7. Tổng hợp hợp chất 479B



Chất trung gian 39-6B

Hợp chất 479B

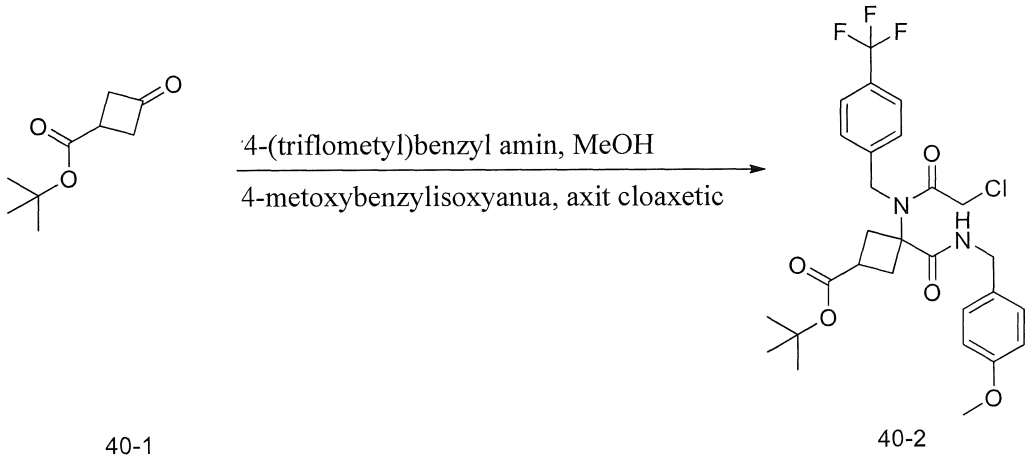
Kết hợp 4-Bromo-3-flobenzonitril (65 mg, 0,33 mmol, 1,8 đương lượng), đồng (I) iođua (17 mg, 0,090 mmol, 0,50 đương lượng), và kali cacbonat (75 mg, 0,54 mmol, 3,0 đương lượng) trong bình mà được tạo chân không-sục bằng nitơ 3 lần. Thêm *N,N'*-dimetyletylendiamin (0,010 mL, 0,090 mmol, 0,50 đương lượng), chất trung gian 6-6B (67 mg, 0,18 mmol, 1,0 đương lượng), và dioxan khan (1 mL) vào hỗn hợp này. Sau đó gia nhiệt bình phản ứng ở 100 °C kết hợp với khuấy qua đêm, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-90% trong nước bằng axit formic 0,1% trong 25 phút. Tinh chế các phân đoạn được gộp lại lần nữa bằng sắc ký silica gel (4 g, 60 um, etyl axetat 0-100% trong các hexan gradien qua 11 phút) thu được 34 mg (38%) Hợp chất 479B. LRMS (ES) 490 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 4H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 2H), 2,47 – 2,32 (m, 3H), 1,05 (s, 6H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 479B:

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
479B	M+H=490,2	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 4H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 2H), 2,47 – 2,32 (m, 3H), 1,05 (s, 6H)
481B	M+H=499,1	(400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,70 – 7,66 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 3H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 2H), 2,49 – 2,33 (m, 3H), 1,07 (s, 6H)

Ví dụ 40: Tổng hợp hợp chất 436B

1. Tổng hợp chất trung gian 40-2

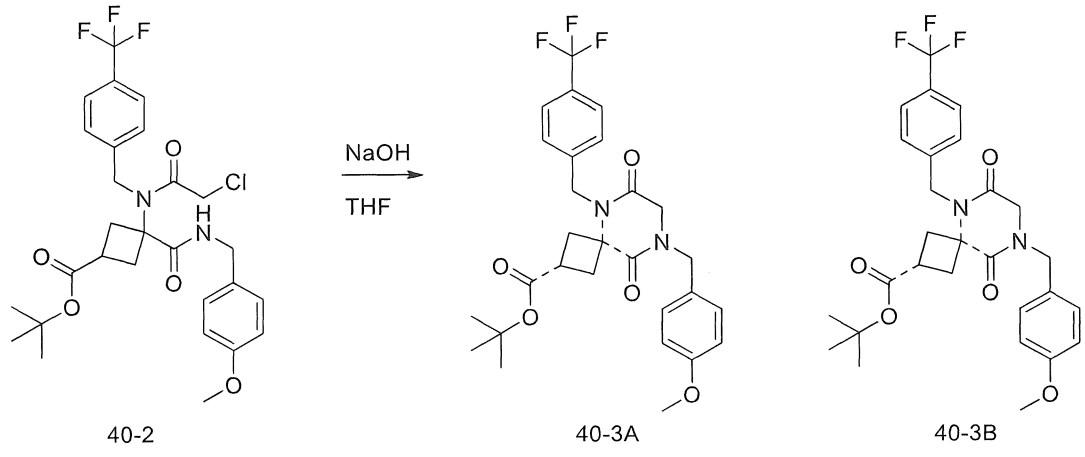


40-1 40-2

Thêm 4-(triflometyl)benzyl amin (4,8 mL, 34 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (5,8 g, 34 mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol khan (75 mL) ở 0 °C. Lập tức làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, và làm lạnh lại xuống 0 °C, tiếp theo bổ sung

lần lượt 4-metoxybenzylisoxyanua (5,0 g, 34 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (3,2 g, 34 mmol, 1,0 đương lượng) vào, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 1 giờ, cô, và tinh chế bằng silica sắc ký sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100% và 100%) và sau đó là MeOH/DCM (1/9) làm dung môi rửa giải thu được 11,4 g (79%) 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-3-((4-metoxybenzyl)carbamoyl)xyclobutan-1-carboxylat ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân. LRMS (ES) m/z 569 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 4,69 – 4,62 (m, 2H), 4,42 – 4,36 (m, 2H), 3,93 – 3,88 (m, 2H), 3,84 – 3,81 (m, 3H), 3,03 – 2,75 (m, 3H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

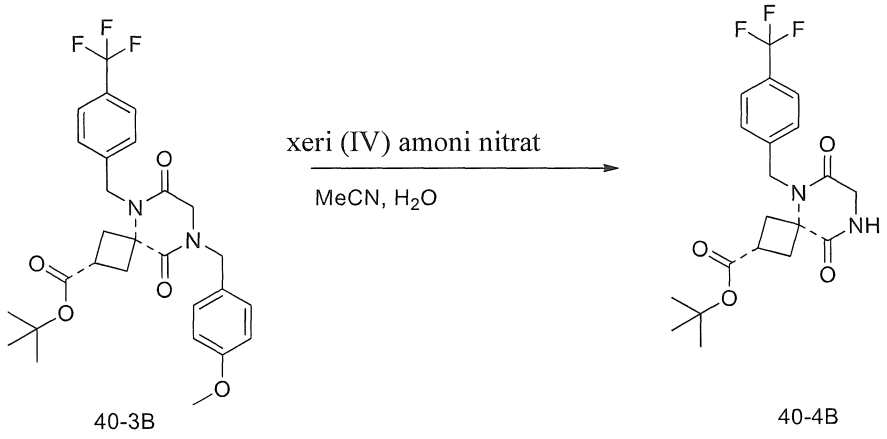
2. Tổng hợp chất trung gian 40-3B



40-2 40-3A 40-3B

Thêm từng giọt natri hydroxit (1 N, 60,0 mL, 60,1 mmol, 3,0 đương lượng) trong nước vào dung dịch chứa 3-(2-Clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-3-((4-metoxybenzyl)carbamoyl)xyclobutan-1-carboxylat (11,4 g, 20 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (60 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 3 giờ, cô từng phần, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Làm khô nước rửa hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng silica sắc ký sử dụng EA/HE (gradien từ 0-50%, đẳng dòng ở 50%, gradien từ 50-100%) thu được chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất 40-3A mà được loại bỏ và 2,1 g (20%) chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai 40-3B. LRMS (ES) m/z 533 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 6,96 – 6,90 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,11 – 3,04 (m, 2H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

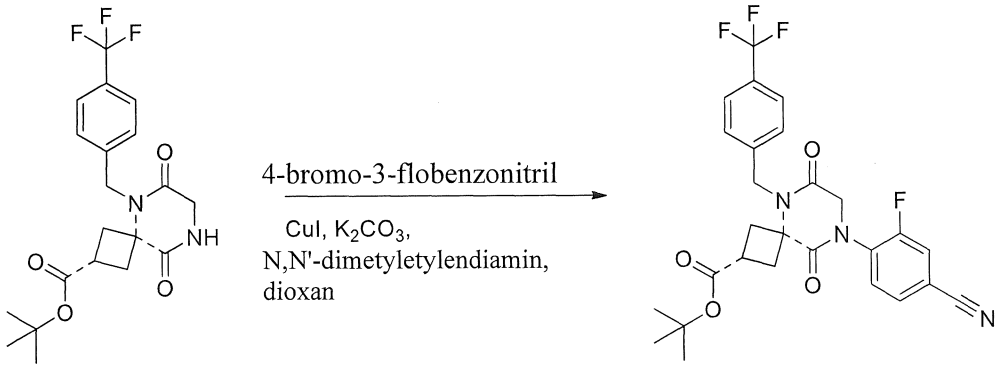
3. Tổng hợp chất trung gian 40-4B



40-3B 40-4B

Thêm từng giọt xeri (IV) amoni nitrat (6,4 g, 11,7 mmol, 3,0 đương lượng) trong nước (16 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 40-3B (2,1 g, 3,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong axetonitril (32 mL) được làm lạnh ở 0 °C. Nghiền bằng sóng âm hỗn hợp này trong 10 phút, khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Làm khô nước rửa hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng silica sắc ký sử dụng MeOH/DCM (gradien từ 0-10%) làm dung môi rửa giải. Gom các phân đoạn và tinh chế lần nữa bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) làm dung môi rửa giải thu được 0,44 g (28%) hợp chất 40-4B. LRMS (ES) m/z 357 (M+H-tertbutyl). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,07 – 4,04 (m, 2H), 3,09 – 2,92 (m, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

4. Tổng hợp chất trung gian 40-5B

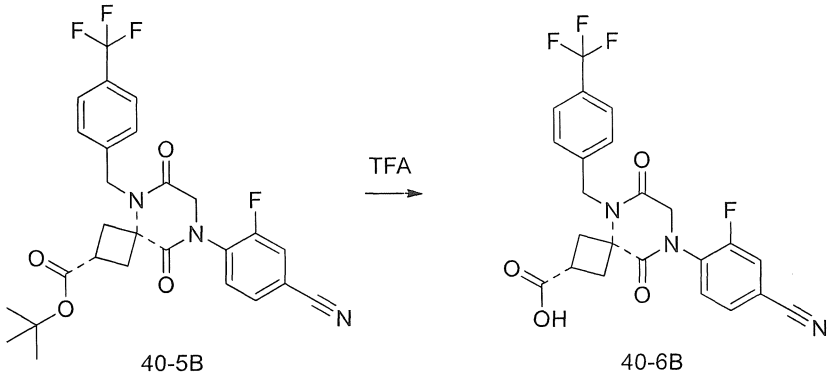


40-4B 40-5B

Thêm *N,N'*-dimetyletylendiamin (0,049 mL, 0,45 mmol, 0,5 đương lượng) và dioxan khan (4 mL) vào hỗn hợp gồm hợp chất 40-4B (0,37 g, 0,90 mmol, 1,0 đương lượng), 4-bromo-3-flobenzonitril (0,33 g, 1,6 mmol, 1,8 đương lượng), đồng (I) iođua

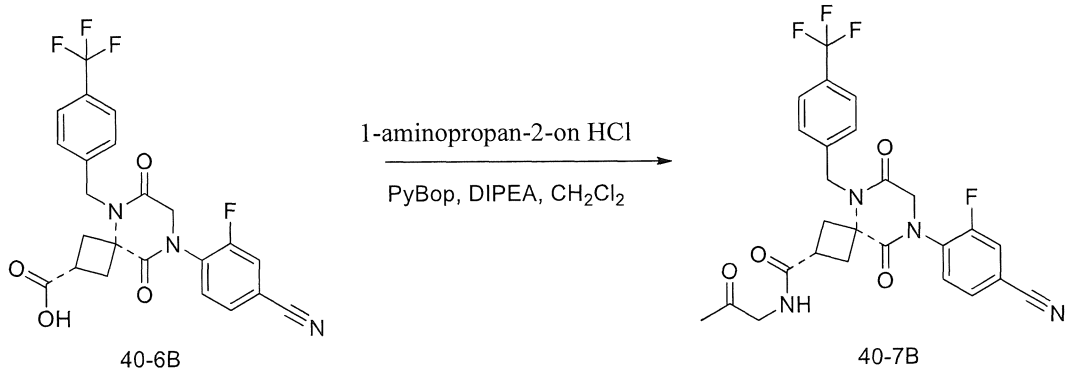
(0,086 g, 0,45 mmol, 0,5 đương lượng), và kali cacbonat (0,38 g, 2,7 mmol, 3,0 đương lượng) trong bình được tạo chân không-sục bằng nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp ở 100 °C trong 15 giờ, lọc qua celite, cô, và tinh chế bằng silica sắc ký sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) làm dung môi rửa giải thu được 0,29 g (61%) hợp chất 40-5B. LRMS (APCI) m/z 476,1 (M+H-C_4H_9 ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,70 – 7,66 (m, 2H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,40 – 4,38 (m, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

5. Tổng hợp chất trung gian 40-6B



Kết hợp hợp chất 40-5B (0,29 g, 0,55 mmol, 1,0 đương lượng) và TFA (3,0 mL, 39 mmol, 71 đương lượng), khuấy trong 30 phút, cô, và làm khô trong chân không thu được hợp chất 40-6B. LRMS (ES) m/z 476 (M+H).

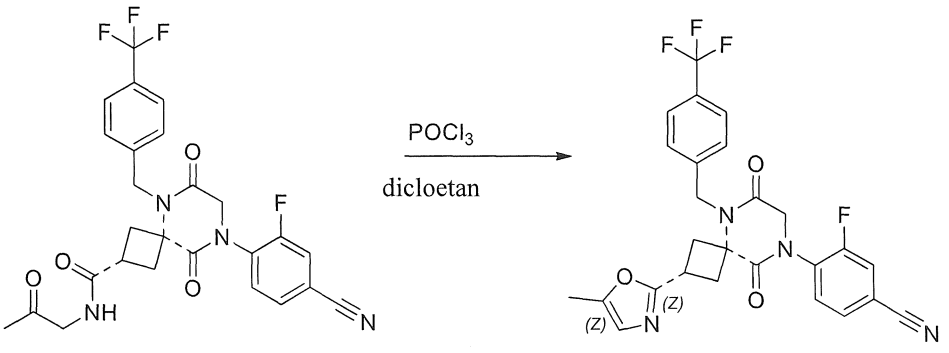
6. Tổng hợp chất trung gian 40-7B



Thêm DIEA (0,073 mL, 0,42 mmol, 4,2 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 1-aminopropan-2-on HCl (10 mg, 0,092 mmol, 0,92 đương lượng), PyBop (52 mg, 0,10 mmol, 1,0 đương lượng), và hợp chất 40-6B (49 mg, 0,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM khan (1 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, cô, và tinh

chế bằng silica sắc ký sử dụng MeOH/DCM (gradien từ 0-10%) thu được 45 mg (92%) hợp chất 40-7B. LRMS (ES) m/z 531 (M+H).

7. Tổng hợp hợp chất 436B

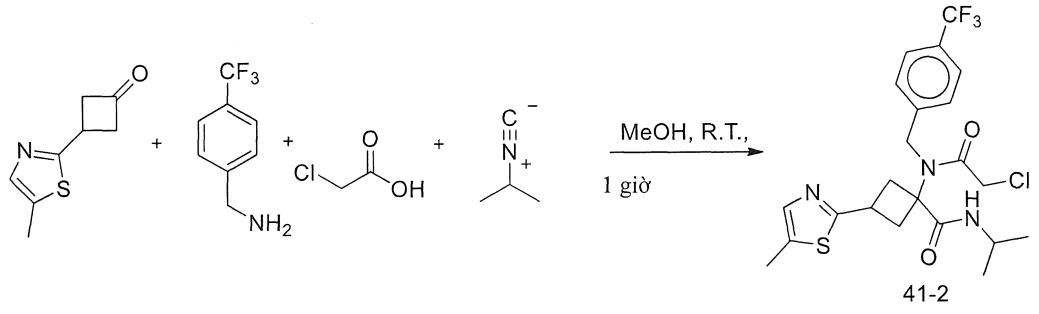


40-7B Hợp chất 436B

Thêm từng giọt phospho (V) oxyclorua (0,39 mL, 4,2 mmol, 50 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất 40-7B (45 mg, 0,085 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCE (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 100 °C trong 1 giờ, làm lạnh đến 0 °C, bazơ hóa độ pH lớn hơn 14 bằng cách bổ sung từng giọt NaOH (1 N) vào, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Chiết hỗn hợp này bằng DCM ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng RP-HPLC (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 14,9 mg (35%) Hợp chất 436B. LRMS (ES) m/z 513 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 6,66 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 3,02 – 2,94 (m, 2H), 2,27 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

Ví dụ 41: Tổng hợp hợp chất 496

1. Tổng hợp chất trung gian 41-2

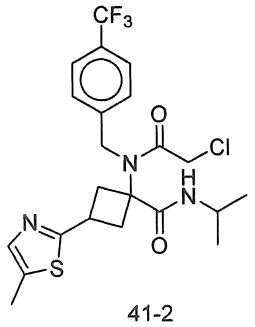


41-2

Thêm 2-isoxyanopropan (56 mg, 0,82 mmol, 1,05 đương lượng) vào hỗn hợp gồm (4-(triflometyl)phenyl)metanamin (143 mg, 0,82 mmol, 1,05 đương lượng) và 3-(5-

metylthiazol-2-yl)xyclobutan-1-on (130 mg, 0,78 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (10 mL) và axit cloaxetic (77 mg, 0,82 mmol, 1,05 đương lượng). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EtOAc/các hexan (7/3) làm dung môi rửa giải thu được 380 mg Chất trung gian 41-2 ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân mà được sử dụng trong bước sau mà không cần tinh chế tiếp. LRMS (ES) m/z 488,1 (M+H).

2. Tổng hợp hợp chất 496B



41-2

LiHMDS, THF
0 C, 20 phút

Chất đồng phân không đối quang 496A + Chất đồng phân không đối quang 496B

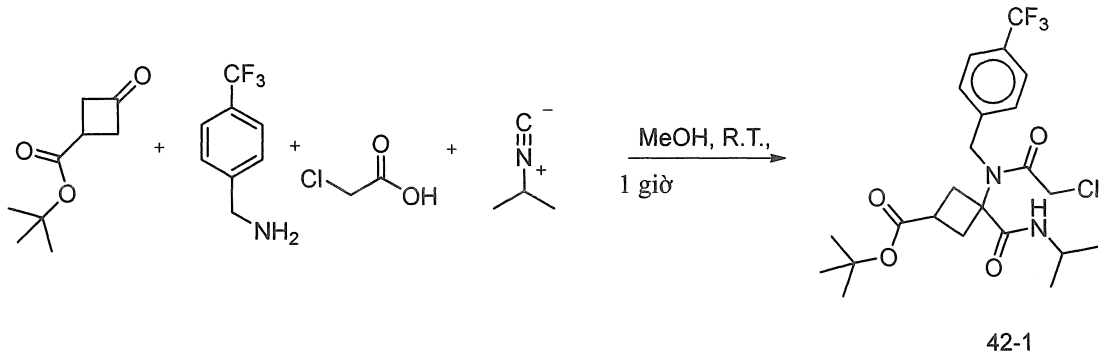
Thêm từng giọt LHMDS (1 M trong THF, 0,78 mL, 0,78 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm Chất trung gian 41-2 (380 mg, 0,78 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (5 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 2 giờ, thêm MeOH vào, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-80% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 3,6 mg (2% qua 2 bước) pic rửa giải thứ nhất là Chất đồng phân không đối quang 496B và 8,1 mg (5% qua 2 bước) pic rửa giải thứ hai là Chất đồng phân không đối quang 496A.

Mô tả đặc điểm đối với Chất đồng phân không đối quang 496B: LRMS (ES) m/z 452,1 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,70 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,93 – 3,77 (m, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Mô tả đặc điểm đối với Chất đồng phân không đối quang 496A: LRMS (ES) m/z 452,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,69 (p, J = 8,9 Hz, 1H), 2,99 (ddd, J = 10,0, 8,4, 2,7 Hz, 2H), 2,76 (td, J = 9,5, 2,8 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 42: Tổng hợp hợp chất 498B

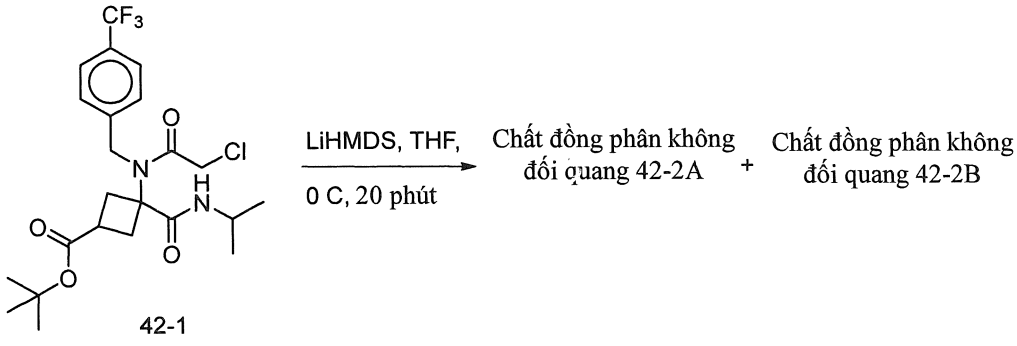
1. Tổng hợp chất trung gian 42-1



42-1

Thêm 2-isoxyanopropan (3,0 g, 43,4 mmol, 1,2 đương lượng) và axit cloaxetic (3,6 mg, 38,0 mmol, 1,05 đương lượng) vào hỗn hợp gồm (4-(triflometyl)phenyl)metanamin (6,7 g, 38,0 mmol, 1,05 đương lượng) và *tert*-butyl 3-oxoxyclobutan-1-carboxylat (6,2 g, 36,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (100 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EtOAc/các hexan (7/3) làm dung môi rửa giải thu được chất trung gian 42-1 ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân không đối quang mà được sử dụng trong bước sau mà không cần tinh chế tiếp. LRMS (ES) m/z 491,2 (M+H)

2. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang 42-2B



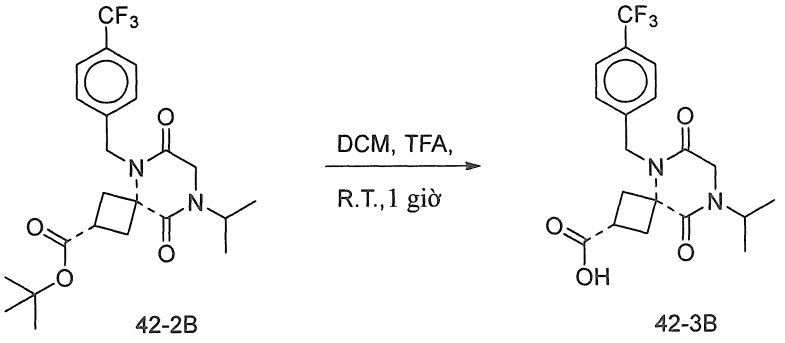
42-1

Thêm từng giọt LHMDS (1 M trong THF, 40,3 mL, 40,3 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa chất trung gian 42-1 (16,5 g, 33,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (200 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 2 giờ, thêm MeOH vào, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (220 g, Gradien EtOAc 0-50% trong các hexan) thu được sản phẩm không tinh khiết. Tinh chế vật liệu này lần nữa bằng sắc ký silica gel (120 g, Gradien EtOAc 0-50% trong các hexan) thu

được chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất 42-2A mà được loại bỏ và 2,5 g (16%) chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai 42-2B.

Mô tả đặc điểm đối với Chất đồng phân không đối quang 42-2B: LRMS (ES) m/z 455,25 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,72 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,11 – 2,89 (m, 3H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

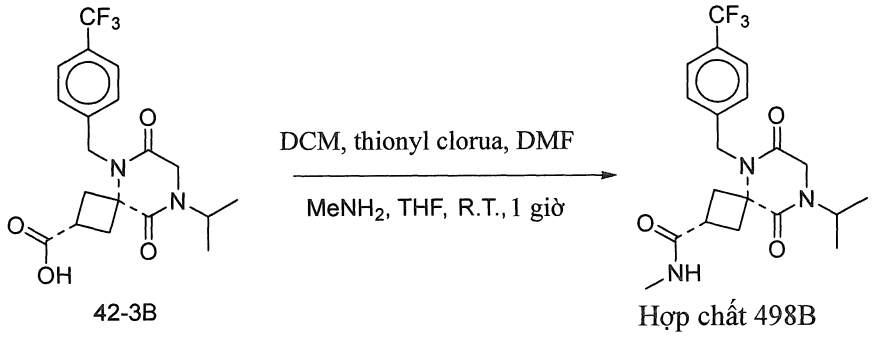
3. Tổng hợp chất trung gian 42-3B



42-2B 42-3B

Thêm TFA (10 mL) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang 42-2B (2,5 g, 5,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô thu được 2,2 g (hiệu suất 99%) chất trung gian 42-3B. LRMS (ES) m/z 399,2 (M+H).

4. Tổng hợp hợp chất 498B



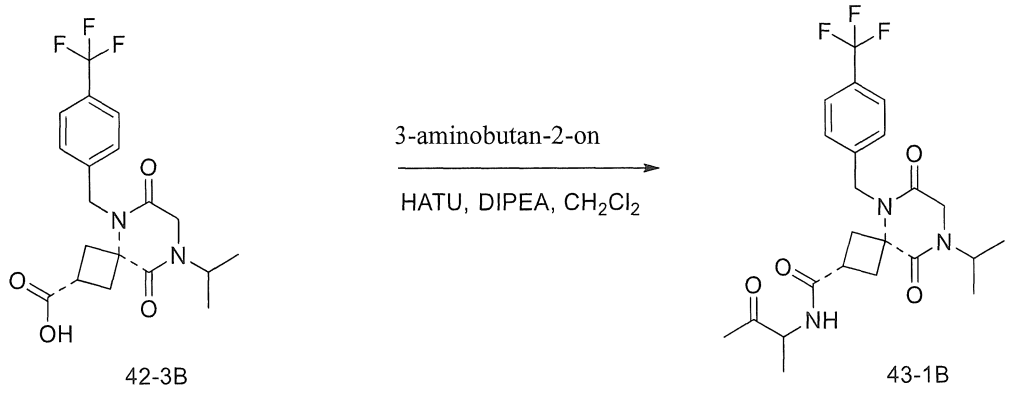
42-3B Hợp chất 498B

Thêm thionyl clorua (0,2 mL, 2,7 mmol, 5,5 đương lượng) và một giọt DMF (~50 mg) vào dung dịch chứa hợp chất 42-3B (0,20 g, 0,50 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 phút, tiếp theo bổ sung $MeNH_2$ (2 M trong THF, 6 mL, 12 mmol, 24 đương lượng), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, đổ vào nước, và chiết bằng DCM. Cô lớp hữu cơ và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-700% trong nước cùng

với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 8,6 mg (4%) Hợp chất 498B. LRMS (ES) m/z 412,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,81 – 7,72 (m, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,70 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,14 – 2,96 (m, 3H), 2,74 – 2,69 (m, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 43: Tổng hợp hợp chất 500B

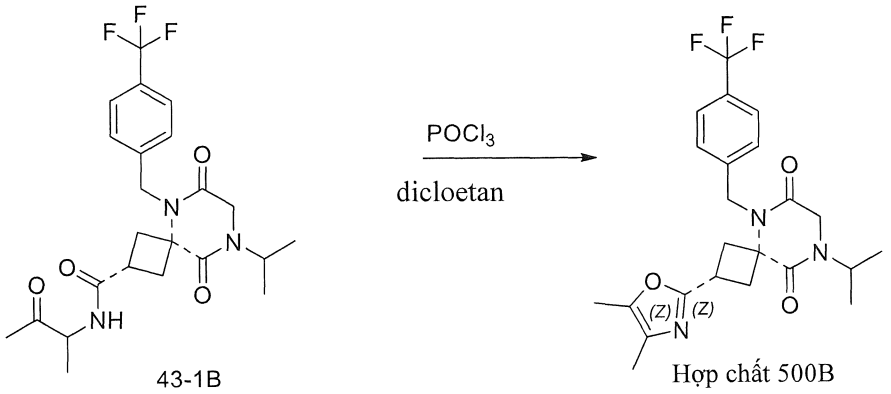
1. Tổng hợp chất trung gian 43-1B



42-3B 43-1B

Thêm DIEA (0,35 mL, 2,0 mmol, 4,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 3-aminobutan-2-on (68 mg, 0,55 mmol, 1,1 đương lượng), HATU (229 mg, 0,60 mmol, 1,2 đương lượng), và hợp chất 42-3B (200 mg, 0,50 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM khan (2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô, và tinh chế bằng silica sắc ký sử dụng MeOH/DCM (gradien từ 0-10%) thu được 239 mg hợp chất 43-1B. LRMS (ES) m/z 468,2 (M+H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

2. Tổng hợp hợp chất 500B



43-1B Hợp chất 500B

Thêm từng giọt phospho (V) oxyclorua (2,4 mL, 25,5 mmol, 50 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất 43-1B (239 mg, 0,50 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCE (3

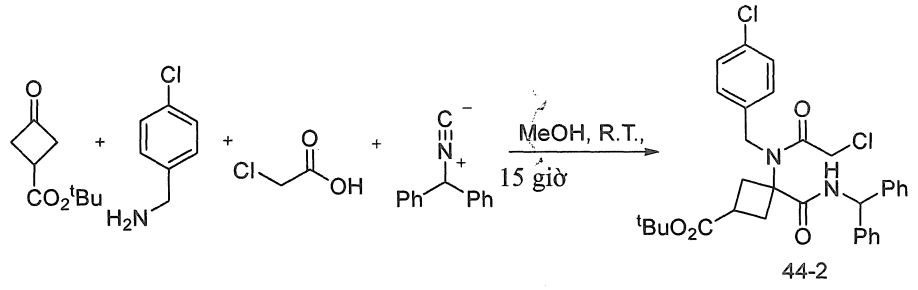
mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 100 °C trong 1 giờ, làm lạnh đến 0 °C, bazơ hóa độ pH lớn hơn 14 bằng cách bổ sung từng giọt NaOH (1 N) vào, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Chiết hỗn hợp này bằng DCM ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 103 mg (45%) hợp chất 500B. LRMS (ES) m/z 450,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,68 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 2H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,23 – 2,21 (m, 3H), 2,04 – 2,02 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 500B:

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
500B	M+H=450,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,68 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 2H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,23 – 2,21 (m, 3H), 2,04 – 2,02 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
502B	M+H=436,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,51 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,67 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 2H), 2,90 – 2,81 (m, 2H), 2,12 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H)

Ví dụ 44: Tổng hợp hợp chất 488B và 490B

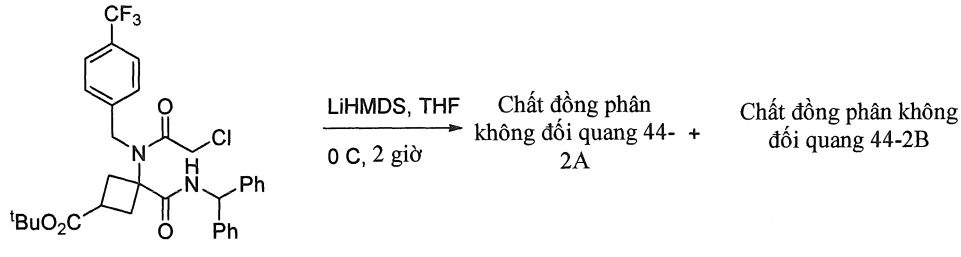
1. Tổng hợp chất trung gian 44-2



44-2

Thêm (isoxyanometylen)dibenzen (4,1 g, 21,2 mmol, 1,05 đương lượng) và axit cloaxetic (2,0 g, 21,2 mmol, 1,05 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 4-clobenzyl amin (2,9 g, 20,2 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl 3-oxoxyclobutan-1-carboxylat (3,4 g, 20,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được 9,0 g (77%) *tert*-butyl 3-(benzhydrylcarbamoyl)-3-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido) xyclobutan-1-carboxylat) ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân không đối quang. LRMS (ES) m/z 581,2 (M+H).

2. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang 44-2B

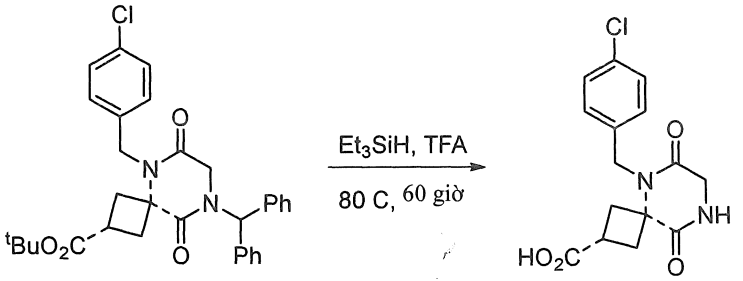


44-2

Thêm từng giọt LHMDS (1 M trong THF, 18,6 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(benzhydrylcarbamoyl)-3-(2-clo-*N*-4-(clobenzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxylat) (9,0 g, 15,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (200 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá qua 10 phút. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH (5 mL), cô trên SiO_2 (20 g), và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được hai đồng phân không đối quang được tách. Pic rửa giải thứ nhất (Chất đồng phân không đối quang 44-2A) được loại bỏ và pic rửa giải thứ hai (Chất đồng phân không đối quang 44-2B) được gom lại(3,0 g, 36%). Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 44-2B: LRMS (ES) m/z 545,3 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ

7,45 – 7,30 (m, 8H), 7,24 – 7,12 (m, 6H), 6,99 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,08 – 2,86 (m, 3H), 2,69 – 2,51 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

3. Tổng hợp chất trung gian 44-4B

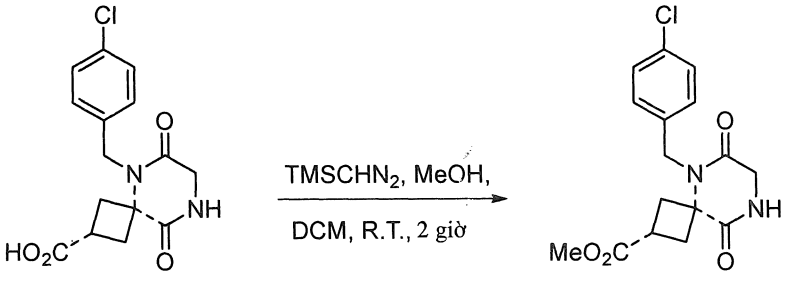


Chất đồng phân không đối quang 44-2B

44-4B

Thêm Et_3SiH (20 mL) vào dung dịch chứa chất đồng phân không đối quang 44-2B (0,6 g, 1,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 60 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng MeOH/DCM (0 - 30%) thu được 0,3 g (84%) Chất trung gian 44-4B. LRMS (ES) m/z 323,1 (M+H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

4. Tổng hợp chất trung gian 44-5B

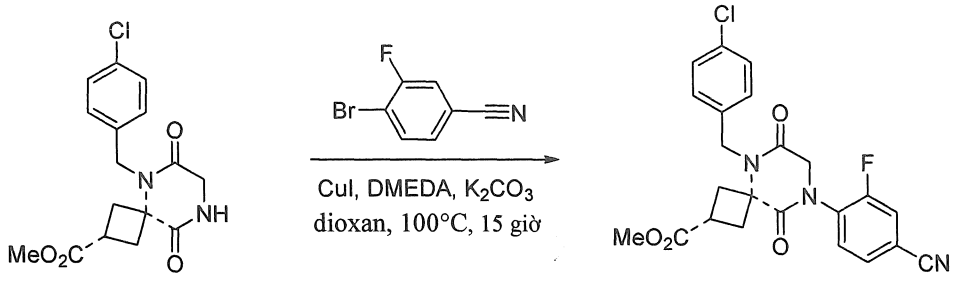


44-4B

44-5B

Thêm $TMSCHN_2$ (2 M trong các hexan, 2,8 mL, 5,1 đương lượng) vào dung dịch chứa Chất trung gian 44-4B (354 mg, 1,1 mmol) trong hỗn hợp gồm DCM (5 mL) và MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô trong áp suất giảm thu được Chất trung gian 44-5B. LRMS (ES) m/z 337,1 (M+H).

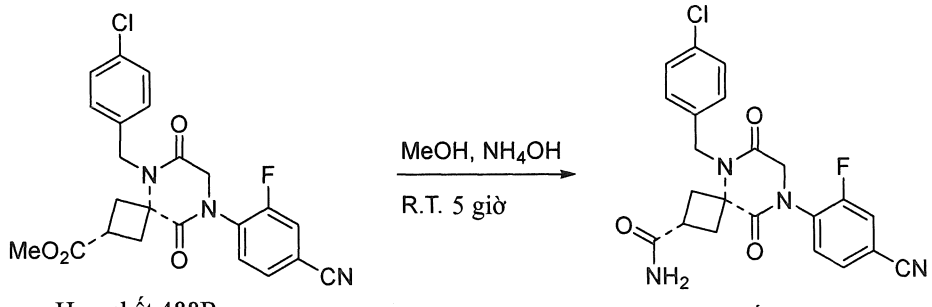
5. Tổng hợp hợp chất 488B



44-5B 488B

Thêm 1,4-dioxan (16 mL) và *N,N'*-dimetyletylen diamin (64 µL, 0,59 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm đồng iođua (113 mg, 0,59 mmol, 0,5 đương lượng), kali cacbonat (492 mg, 3,6 mmol, 3,0 đương lượng), 4-bromo-3-flobenzonitril (428 mg, 2,1 mmol, 1,8 đương lượng), và chất trung gian 44-5B (370 mg, 1,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong lọ. Đậy kín và gia nhiệt hỗn hợp này ở 100 °C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được 100 mg (19% qua 3 bước) Hợp chất 488B. LRMS (ES) m/z 456,1 (M+H). ^{1}H-NMR: (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,18 – 3,02 (m, 3H), 2,87 – 2,78 (m, 2H).

6. Tổng hợp hợp chất 490B

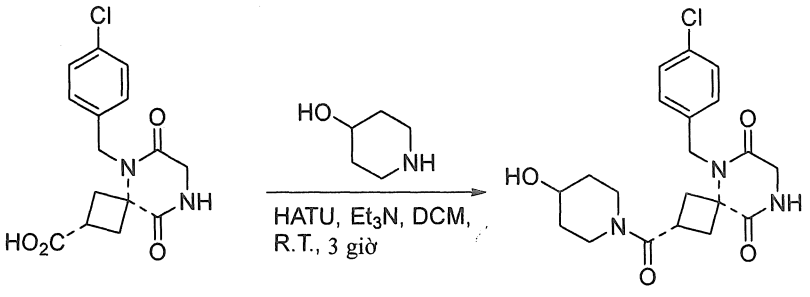


Hợp chất 488B Hợp chất 490B

Thêm NH_4OH (2 mL) vào dung dịch chứa Hợp chất 488B (70 mg, 0,15 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (2 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, cô *trong chân không*, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 2,4 mg (4%) Chất đồng phân B của Hợp chất 490 (490B). LRMS (ES) m/z 441,1 (M+H). ^{1}H-NMR: (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,21 – 3,06 (m, 3H), 2,84 – 2,68 (m, 2H).

Ví dụ 45: Tổng hợp hợp chất 492B

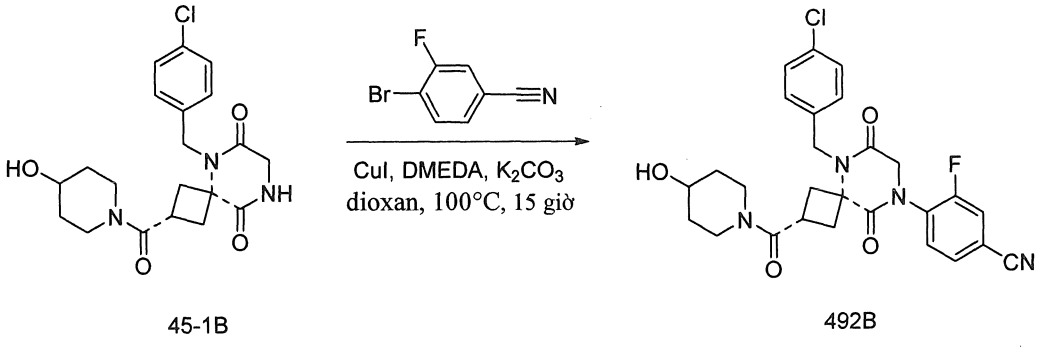
1. Tổng hợp chất trung gian 45-1B



44-4B 45-1B

Thêm TEA (1,0 mL, 7,3 mmol, 3,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm piperidin-4-ol (269 mg, 2,7 mmol, 1,1 đương lượng), HATU (1,1 g, 2,9 mmol, 1,2 đương lượng), và hợp chất 44-4B (0,78 g, 2,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM khan (10 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô, và tinh chế bằng silica sắc ký sử dụng MeOH/DCM (gradien từ 0-30%) thu được 150 mg (15%) hợp chất 45-1B. LRMS (ES) m/z 406,2 (M+H).

2. Tổng hợp hợp chất 492B



45-1B 492B

Thêm 1,4-dioxan (3 mL) và *N,N'*-dimetyletylen diamin (7 µL, 0,062 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm đồng iođua (12 mg, 0,062 mmol, 0,5 đương lượng), kali cacbonat (51 mg, 0,37 mmol, 3,0 đương lượng), 4-bromo-3-flobenzonitril (44 mg, 0,22 mmol, 1,8 đương lượng), và chất trung gian 45-1B (50 mg, 0,12 mmol, 1,0 đương lượng) trong lọ. Đậy kín và gia nhiệt hỗn hợp này ở 100 °C trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-80% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 13,1 mg (20%) hợp chất 492B. LRMS (ES) m/z 525,2 (M+H). ^{1}H-NMR: (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 2H),

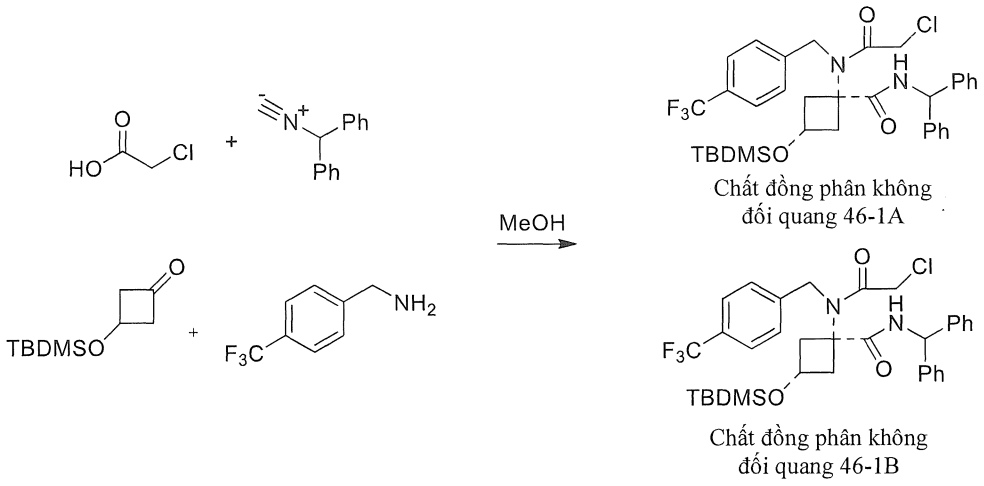
7,37 – 7,32 (m, 2H), 5,10 – 5,00 (m, 2H), 4,55 – 4,45 (m, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,22 – 3,01 (m, 5H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 2H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 492B:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
492B	M+H=525,2	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 5,10 – 5,00 (m, 2H), 4,55 – 4,45 (m, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,22 – 3,01 (m, 5H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 2H)
494B	M+H=534,1	(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 7,35 – 7,29 (m, 3H), 5,09 – 4,98 (m, 2H), 4,47 – 4,37 (m, 2H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,20 – 2,99 (m, 5H), 2,78 – 2,68 (m, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,43 – 1,32 (m, 2H)

Ví dụ 46: Tổng hợp hợp chất 483B

1. Tổng hợp Các chất đồng phân không đối quang 46-1A và 46-1B

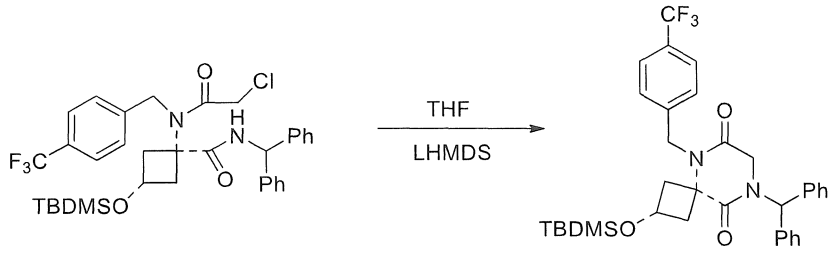


Thêm MeOH (10 mL) vào hỗn hợp gồm 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutan-1-on (1,0 g, 5,0 mmol) và (4-(triflometyl)phenyl)metanamin (874 mg, 5,0 mmol) trong bình đáy tròn. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Thêm lần lượt (isoxyanometylen)dibenzen (965 mg, 5,0 mmol) và axit 2-cloaxetic (472 mg, 5,0 mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, pha loãng bằng EtOAc (150 mL), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50 mL), NH_4Cl bão hòa trong nước (50 mL), và nước muối, làm khô trên natri sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng silica sắc ký sử dụng EA 20%/Hex thu được 1,2 g (1,8 mmol, hiệu suất 36%) chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ nhất 46-1A và 698 mg (1,08 mmol, hiệu suất 21%) chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai 46-1B.

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 46-1A: LRMS (APCI) m/z 645,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 – 7,10 (m, 10H), 6,13 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,07 (ddd, *J* = 9,8, 6,8, 3,0 Hz, 2H), 2,26 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 46-1B: LRMS (APCI) m/z 645,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 10H), 6,18 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,28 – 4,22 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,66 – 2,53 (m, 2H), 0,74 (s, 9H), -0,12 (s, 6H).

2. Tổng hợp chất trung gian 46-2B

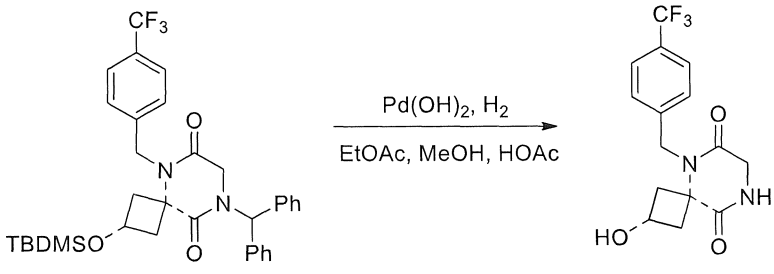


Chất đồng phân không đối quang 46-1B

Chất đồng phân không đối quang 46-2B

Thêm từng giọt LHMDS (1,3 mL, 1,3 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang 46-1B (698 mg, 1,08 mmol) trong THF (5 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa trong nước (30 mL), và pha loãng bằng EtOAc (75 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EtOAc 10%/Hex làm dung môi rửa giải thu được 600 mg (92%) Chất trung gian 46-2B. LRMS (APCI) m/z 609,3 (M+H).

3. Tổng hợp chất trung gian 46-3B



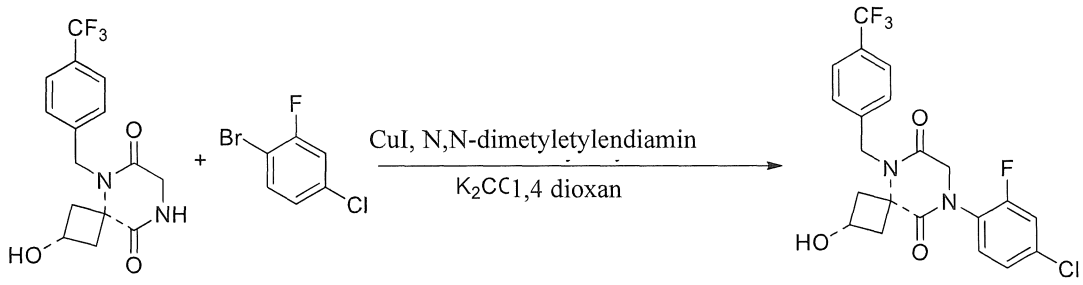
46-2B

46-3B

Thêm $Pd(OH)_2$ vào dung dịch chứa chất trung gian 46-2B (600 mg, 0,99 mmol) trong hỗn hợp gồm MeOH (25 mL), EtOAc (25 mL) và axit axetic (0,5 mL). Sục hỗn hợp này bằng hydro trong 5 phút, khuấy trong áp suất 400 psi của khí hydro trong 20 giờ, lọc qua celite, cô *trong chân không*, và được hòa tan trong EtOAc (75 mL). Rửa pha hữu cơ bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (50 mL) và nước muối, làm khô trên natri sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EtOAc 50%/Hex và MeOH 5%/DCM làm dung môi rửa giải thu được 256 mg (79%) Chất trung gian 46-3B. LRMS (APCI) m/z 329,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H),

7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,35 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,79 (d, J = 7,2 Hz, 4H).

4. Tổng hợp hợp chất 483B



46-3B Hợp chất 483B

Thêm 1,4-dioxan khan (3 mL) và N,N-dimetyletylendiamin (16 mL, 0,15 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm chất trung gian 46-3B (100 mg, 0,31 mmol), K_2CO_3 (126 mg, 0,91 mmol, 3,0 đương lượng), CuI (29 mg, 0,15 mmol, 0,5 đương lượng) và 1-bromo-4-clo-2-flobenzen (57 mL, 0,46 mmol, 1,5 đương lượng). Gia nhiệt huyền phù thu được trong ống đậy kín trong nitơ ở 115 °C trong 18 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, rửa bằng 1,4-dioxan bổ sung (20 mL), làm bay hơi *trong chân không*, và tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng ACN 10-100%/nước (cùng với axit formic 0,1%; cột Phenomenex Gemini 5 micron C18) và sắc ký silica gel sử dụng EA 75%/Hex làm dung môi rửa giải thu được 19 mg (14%) Hợp chất 483B. LRMS (APCI) m/z 457,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,49 – 7,39 (m, 4H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 4H).

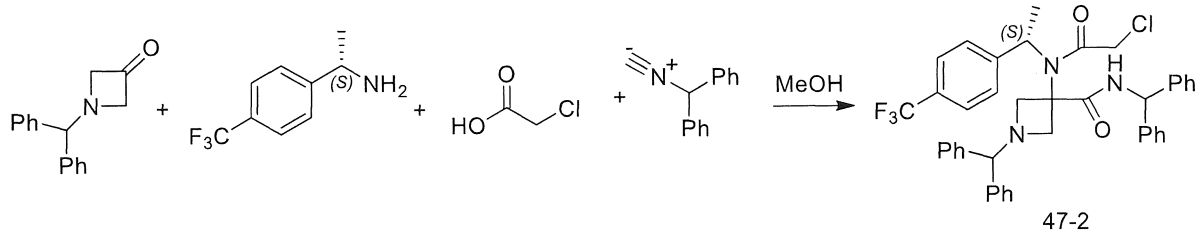
Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 483B:

Các hợp chất cuối cùng được dẫn xuất từ chất đồng phân không đối quang 46-1A được tách bằng cách sử dụng Chất đồng phân không đối quang 46-1A là vật liệu ban đầu trong trình tự tương tự.

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
483B	M+H=457,1	(400 MHz, Metanol- *d*4) δ 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,49 – 7,39 (m, 4H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 4H)
484B	M+H=448,1	(400 MHz, Metanol- *d*4) δ 7,79 – 7,74 (m, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 4H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 2,88 – 2,76 (m, 4H)
483A	M+H=457,1	(400 MHz, Metanol- *d*4) δ 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,51 – 7,37 (m, 4H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 2H)
484A	M+H=448,1	(400 MHz, Metanol- *d*4) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 4H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 3,00 – 2,91 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 2H)

Ví dụ 47: Tổng hợp hợp chất 339

1. Tổng hợp chất trung gian 47-2

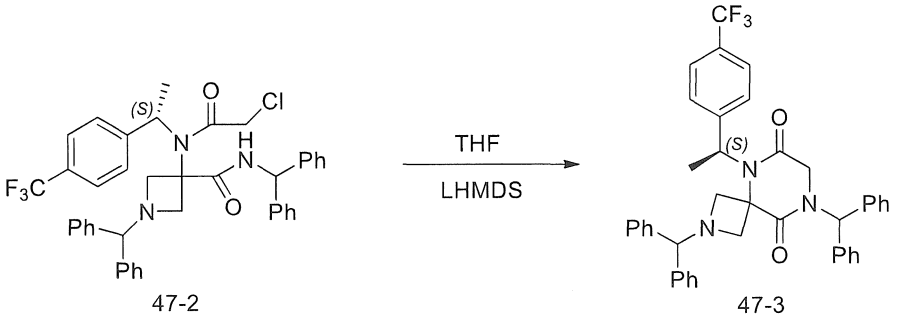


47-2

Bước này theo phương pháp được công bố trong tài liệu *Synlett* **2007**, số 2, trang 0227-0230. Nói ngắn gọn, thêm lần lượt diphenylmetyl isoxyanua (1,50 g, 7,76 mmol, 1,0 đương lượng) và axit 2-cloaxetic (733 mg, 7,76 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-benzhydrylazetidin-3-on (1,84 g, 7,76 mmol) và (S)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etan-

1-amin (1,47 g, 7,76 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, pha loãng bằng EA (150 mL), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (100 mL), NH_4Cl bão hòa trong nước (100 mL) và nước muối, làm khô trên natri sulfat, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/Hex (1/4) thu được 2,0 g (36%) (S)-N,1-dibenzhydryl-3-(2-clo-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamido)azetidin-3-carboxamit. LRMS (APCI) m/z 696,3 (M+H).

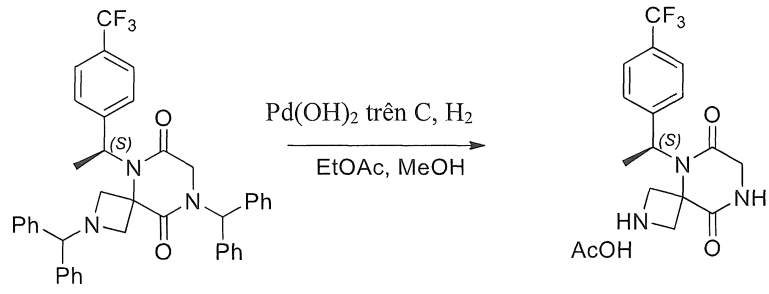
2. Tổng hợp chất trung gian 47-3



47-2 47-3

Thêm từng giọt LHMDS (3,39 mL dung dịch 1,0 M trong THF, 3,39 mmol, 1,2 đương lượng) trong 5 phút vào dung dịch chứa (S)-N,1-dibenzhydryl-3-(2-clo-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamido)azetidin-3-carboxamit (1,97 g, 2,83 mmol) trong THF (25 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0 °C trong 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa trong nước (30 mL), và pha loãng bằng EA (75 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (15/85) thu được 1,1 g (59%) (S)-2,8-dibenzhydryl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion. LRMS (APCI) m/z 660,4 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 – 7,03 (m, 20H), 6,85 (s, 1H), 5,84 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

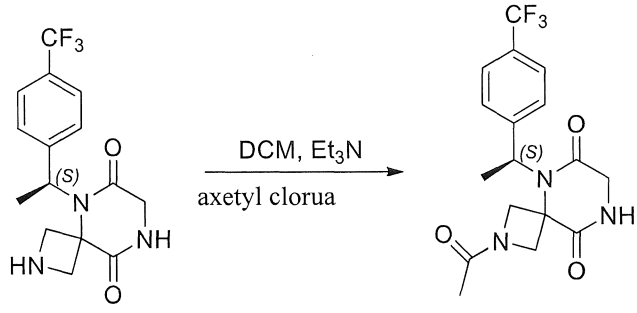
3. Tổng hợp chất trung gian 47-4



47-3 47-4

Thêm $Pd(OH)_2$ (20% trên cacbon, 1,3 g) và axit axetic (0,5 mL) vào dung dịch chứa (S)-2,8-dibenzhydryl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (1,10 g, 1,66 mmol) trong hỗn hợp gồm MeOH (100 mL) và EA (100 mL). Sục hỗn hợp thu được bằng hydro trong 5 phút, gia nhiệt ở 50 °C trong khí hydro (ban đầu ở 500 psi) trong 20 giờ, lọc qua celite, và cô trong áp suất giảm thu được 640 mg (S)-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion axetat. LRMS (APCI) m/z 328,1 (M+H).

4. Tổng hợp chất trung gian 47-5

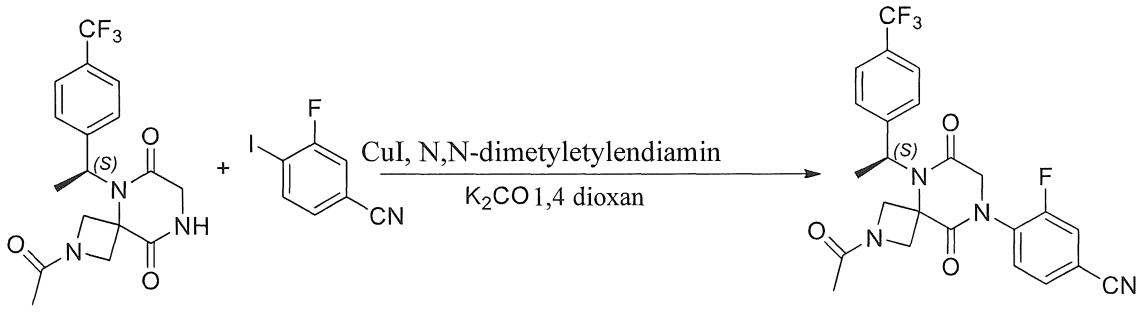


47-4 47-5

Thêm lần lượt TEA (346 mL, 3,0 đương lượng) và axetyl clorua (1,66 mL dung dịch 1,0 M trong DCM, 1,66 mmol, 2,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm (S)-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion axetat (320 mg, 0,83 mmol) trong DCM (10 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá. Bỏ bể nước đá khi bổ sung hoàn toàn. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, pha loãng bằng DCM (20 mL), và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (15 mL). Chiết pha nước bằng DCM (20 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat và cô. Tạo huyền phù hỗn hợp này trong Et_2O (10 mL), nghiền bằng sóng âm, lọc, và làm khô thu được 188 mg (61%) (S)-2-axetyl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion.
LRMS (APCI) m/z 370,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,1- 5,30 (bs, 1H), 4,51 (dd, J = 36,1, 9,5 Hz,

1H), 4,40 – 4,24 (m, 1H), 4,18 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,06 – 3,82 (m, 3H), 1,87 (dd, J = 6,9, 3,5 Hz, 3H), 1,74 (d, J = 23,2 Hz, 3H).

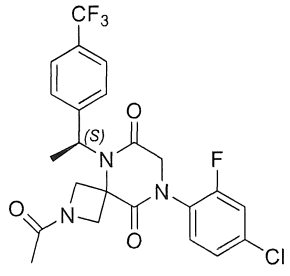
5. Tổng hợp hợp chất 339



47-5 Hợp chất 339

Thêm 1,4-dioxan (1,5 mL) và N,N-dimetyletylendiamin (15 mL, 0,14 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm (S)-2-axetyl-5-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (102 mg, 0,28 mmol), CuI (26 mg, 0,14 mmol, 0,5 đương lượng), K_2CO_3 (115 mg, 0,83 mmol, 3,0 đương lượng) và 3-flo-4-iodobenzonitril (136 mg, 0,55 mmol, 2,0 đương lượng) trong ống. Sục hỗn hợp này bằng N_2, đậy kín, gia nhiệt ở 115 °C trong 18 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và lọc qua celite. Rửa chất rắn này bằng 1,4-dioxan (20 mL). Làm bay hơi dịch lọc *trong chân không* và tinh chế bằng HPLC pha đảo sử dụng ACN/ nước (cùng với axit formic 0,1% có gradien từ 10 đến 100%; cột Phenomenex Gemini 5 micron C18). Các phân đoạn được gom lại cung cấp hỗn hợp mà được tinh chế lần nữa bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/Hex (3/7) và MeOH/DCM (1/9) làm dung môi rửa giải thu được 24 mg (18%) (S)-4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(1-(4-(triflometyl) phenyl)etyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril. LRMS (APCI) m/z 489,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,83 – 7,61 (m, 7H), 5,4 – 5,6 (bs, 1H), 4,82 – 4,43 (m, 5H), 4,37 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,88 (d, J = 23,1 Hz, 3H).

Ví dụ 48: Tổng hợp hợp chất 340

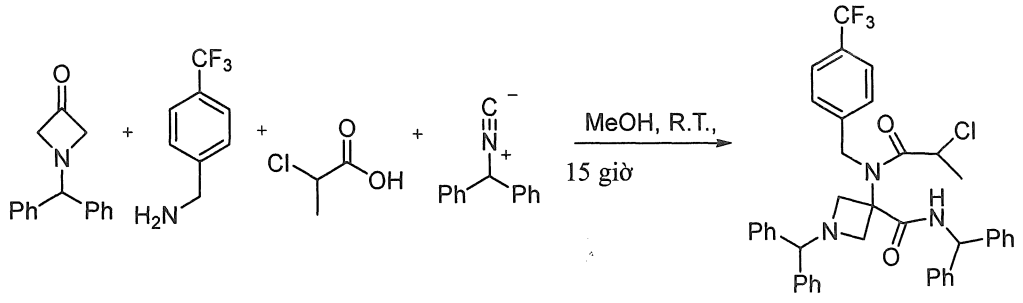


Hợp chất 340

Phương pháp tương tự với Ví dụ 47 được sử dụng với ngoại trừ duy nhất là 1-bromo-4-clo-2-flobenzen được sử dụng trong bước 5 thay cho 3-flo-4-iodobenzonitril.

Ví dụ 49: Tổng hợp hợp chất 341

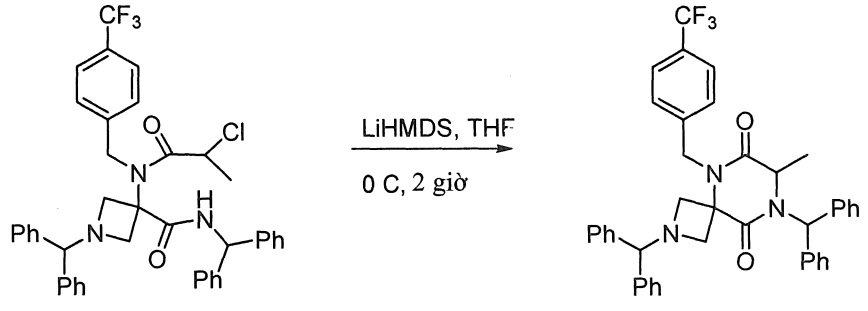
1. Tổng hợp chất trung gian 49-2



49-2

Thêm (isoxyanometylen)dibenzen (1,3 g, 7,0 mmol, 1,1 đương lượng) và axit 2-clopropionic (0,76 g, 7,0 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 4-triflometylbenzyl amin (1,2 g, 7,0 mmol, 1,1 đương lượng) và 1-benzhydrylazetidin-3-on (1,5 g, 6,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (1/3) làm dung môi rửa giải thu được 1,8 g (41%) *N*,1-dibenzhydryl-3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)propanamido)azetidin-3-carboxamit. LRMS (ES) m/z 696,3 (M+H).

2. Tổng hợp chất trung gian 49-3

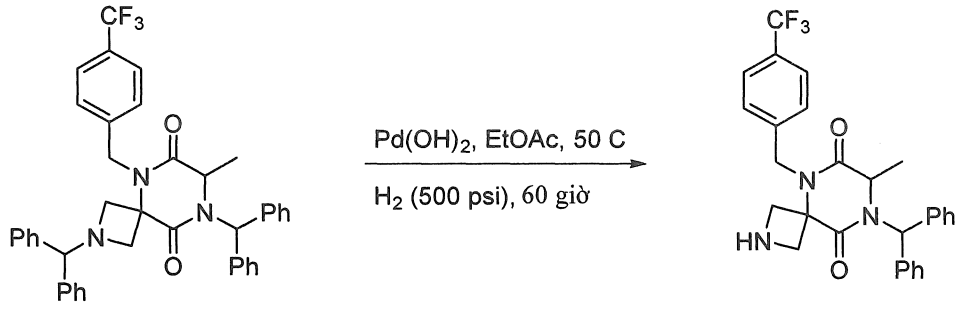


49-2 49-3

Thêm từng giọt LHMDS (1 M trong THF, 3,1 mL, 3,1 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa *N*,1-dibenzhydryl-3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl) propanamido)azetidin-3-carboxamit (1,8 g, 2,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (200 mL) được làm lạnh đến 0 °C bằng bể nước đá qua 10 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0 °C trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH (5 mL), và cô trên SiO_2 (20 g). Tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) thu được

1,2 g (70%) 2,8-dibenzhydryl-7-metyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion. LRMS (ES) m/z 660,3 (M+H).

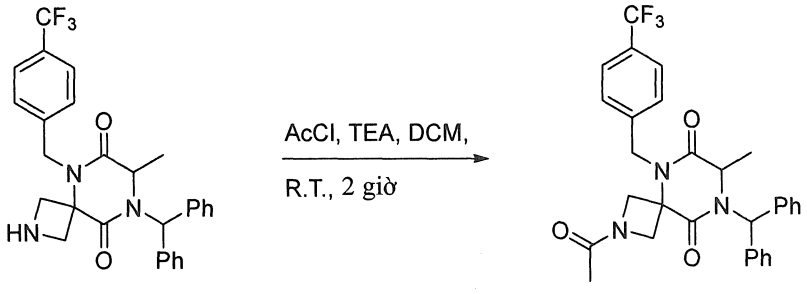
3. Tổng hợp chất trung gian 49-4



49-3 49-4

Thêm $Pd(OH)_2$ (20% trên cacbon, 6 g) vào dung dịch chứa 2,8-dibenzhydryl-7-metyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (1,2 g, 1,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (100 mL). Sục hỗn hợp thu được bằng hydro trong 10 phút, gia nhiệt ở 50 °C trong khí hydro (ban đầu ở 500 psi) trong 60 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, và cô trong áp suất giảm thu được 887 mg 8-benzhydryl-7-metyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion ở dạng hỗn hợp. LRMS (ES) m/z 494,2 (M+H).

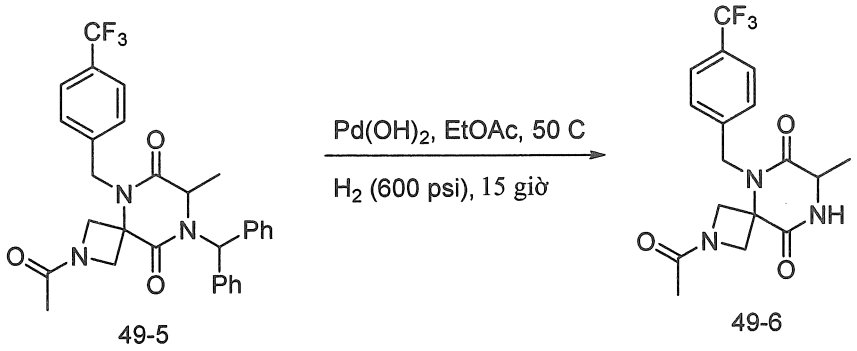
4. Tổng hợp chất trung gian 49-5



49-4 49-5

Thêm TEA (1 mL) và axetyl clorua (1 M trong DCM, 5 mL, 5,0 mmol, 2,8 đương lượng) vào dung dịch chứa 8-benzhydryl-7-metyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (887 mg, 1,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (20 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EtOAc (100%) và MeOH/DCM (1/4) làm dung môi rửa giải thu được 963 mg 2-axetyl-8-benzhydryl-7-metyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion ở dạng hỗn hợp. LRMS (ES) m/z 536,2 (M+H).

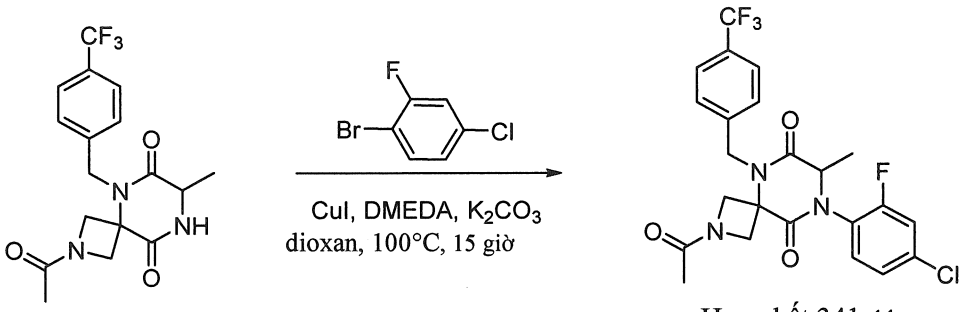
5. Tổng hợp chất trung gian 49-6



49-5 49-6

Thêm $Pd(OH)_2$ (20% trên cacbon, 6 g) vào dung dịch chứa 2-Axetyl-8-benzhydryl-7-metyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (963 mg, 1,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (100 mL). Sục hỗn hợp thu được bằng hydro trong 10 phút, gia nhiệt ở 50 °C trong khí hydro (ban đầu ở 600 psi) trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EtOAc (100%) và MeOH/DCM (1/4) làm dung môi rửa giải thu được 200 mg 2-axetyl-7-metyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion. LRMS (ES) m/z 370,2 (M+H).

6. Tổng hợp hợp chất 341



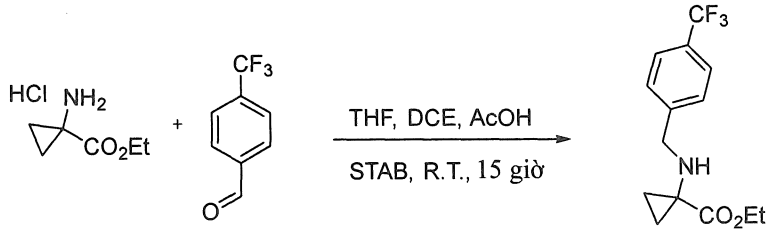
49-6 Hợp chất 341

Thêm 1,4-dioxan (3 mL) và *N,N'*-dimetyletylen diamin (15 µL, 0,14 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm đồng iođua (26 mg, 0,14 mmol, 0,5 đương lượng), kali cacbonat (112 mg, 0,81 mmol, 3,0 đương lượng), 1-bromo-4-clo-2-flobenzen (102 mg, 0,49 mmol, 1,8 đương lượng), và 2-axetyl-7-metyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (200 mg, 0,27 mmol, 1,0 đương lượng) trong lọ. Đậy kín lọ này và gia nhiệt hỗn hợp ở 100 °C trong 15 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-70% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút) thu được 1,4 mg (1%) 2-axetyl-8-(4-clo-2-

flophenyl)-7-metyl-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion. LRMS (ES) m/z 498,1 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 3H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,40 (dt, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,11 – 5,01 (m, 1H), 4,68 – 4,41 (m, 4H), 4,26 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 50: Tổng hợp hợp chất 278

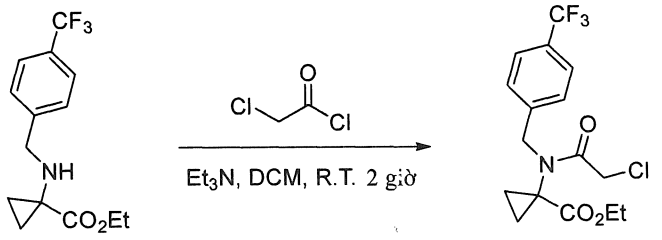
1. Tổng hợp chất trung gian 50-2



50-2

Thêm 4-triflometylbenzaldehyt (0,79 g, 4,5 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 1-aminoxyclopropan-1-carboxylat hydroclorua (0,5 g, 3,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm THF (50 mL) và DCE (10 mL). Thêm STAB (1,9 g, 9,1 mmol, 3,0 đương lượng) và AcOH (5 mL) vào hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, làm bay hơi trong áp suất giảm, và phân vào giữa DCM (60 mL) và natri bicacbonat bão hòa trong nước (60 mL). Phân tách các lớp và chiết pha nước bằng DCM (25 mL). Làm khô các pha hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat, lọc qua celite, và cô trong áp suất giảm thu được etyl 1-((4-(triflometyl)benzyl)amino)xyclopropan-1-carboxylat ở dạng dầu nhớt.

2. Tổng hợp chất trung gian 50-3

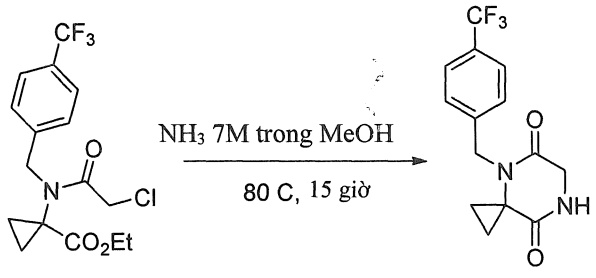


50-2 50-3

Thêm TEA (1,5 g, 15,1 mmol, 5,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (0,68 g, 6,0 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 1-((4-(triflometyl)benzyl)amino)xyclopropan-1-carboxylat (861 mg, 3,0 mmol, 1,0 đương lượng)

trong DCM (50 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi đổ vào nước (50 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong áp suất giảm thu được etyl 1-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclopropan-1-carboxylat.

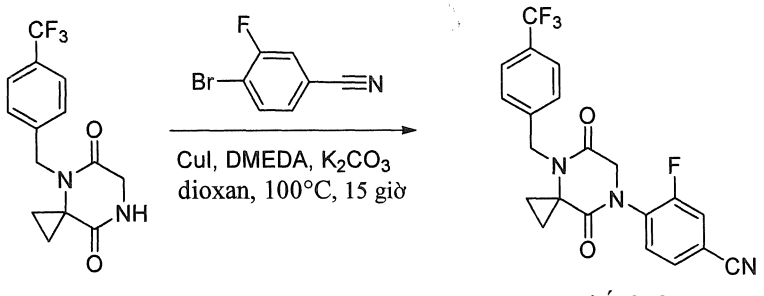
3. Tổng hợp chất trung gian 50-4



50-3 50-4

Thêm NH_3 trong MeOH (7 N, 5 mL) vào dung dịch chứa etyl 1-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclopropan-1-carboxylat (1,1 g, 3,0 mmol) trong MeOH (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở 80 °C trong ống đậy kín trong 15 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-100%) và MeOH/DCM (3/7) thu được 4-(4-(triflometyl) benzyl)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-5,8-dion. LRMS (ES) m/z 299,1 (M+H).

4. Tổng hợp hợp chất 278



50-4 Hợp chất 278

Thêm 1,4-dioxan (16 mL) và *N,N'*-dimetyletylen diamin (19 µL, 0,18 mmol, 0,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm đồng iođua (33 mg, 0,18 mmol, 0,5 đương lượng), kali cacbonat (146 mg, 1,1 mmol, 3,0 đương lượng), 4-bromo-3-flobenzonitril (126 mg, 0,63 mmol, 1,8 đương lượng), và 4-(4-(triflometyl)benzyl)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-5,8-dion (200 mg, 0,35 mmol, 1,0 đương lượng) trong lọ. Đậy kín lọ này và gia nhiệt hỗn hợp ở 100 °C trong 15 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 40 phút)

thu được 40 mg (27%) 4-(5,8-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-3-flobenzonitril. LRMS (ES) m/z 418,1 (M+H). ^{1}H-NMR (Metanol-d_4, 400 MHz, *ppm*) δ 7,76 (dd, J = 10,2, 1,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 1,55 – 1,30 (m, 4H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 278:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
269	M+H=436,1
270	M+H=445,1
271	M+H=427,1
272	M+H=441,1
273	M+H=429,1
274	M+H=443,1
277	M+H=401,0
279	M+H=420,1
280	M+H=434,1
281	M+H=457,1
282	M+H=448,1
286	M+H=448,0

5. Tách các chất đồng phân đối ảnh

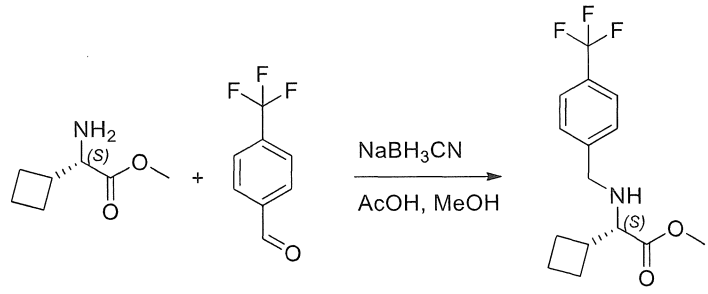
Hợp chất raxemic được phân tách bởi HPLC phân tách các đồng phân quang học có các điều kiện sau đây (Cột: CHIRAL ART Xenluloza-SB, 2*25cm, 5um; Pha động A: Hex--HPLC, Pha động B: EtOH--HPLC; Tốc độ dòng: 20 ml/phút; Gradien: 30 B đến 30 B trong 10 phút; 220/254 nm) thu được pic rửa giải thứ nhất và pic rửa giải thứ hai.

Các hợp chất sau đây được tách bằng phương pháp được mô tả nêu trên:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
275	M+H=415,1
276	M+H=415,1
283	M+H=434,0
285	M+H=478,1
287	M+H=422,1

Ví dụ 51: Tổng hợp hợp chất 284

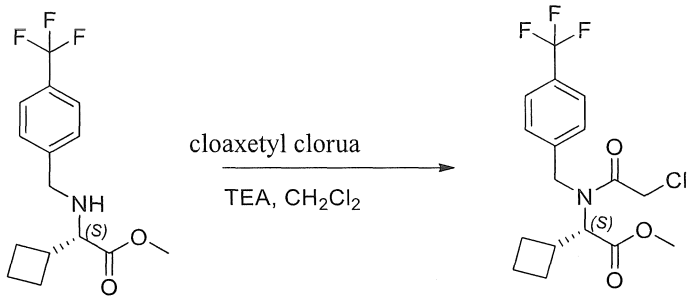
1. Tổng hợp chất trung gian 51-2



51-1 51-2

Thêm 4-(triflometyl)benzaldehyt (0,42 mL, 3,1 mmol, 1,1 đương lượng) và axit axetic (0,32 mL, 5,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (*S*)-metyl-2-amino-xyclobutylaxetat HCl (0,50 g, 2,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH khan (16 mL). Thêm natri xyanoborohydrua (0,306 g, 4,87 mmol, 1,8 đương lượng) vào hỗn hợp khuấy trong 1 giờ. Tiếp tục khuấy hỗn hợp này qua đêm, pha loãng bằng nước, và chiết bằng DCM ba lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, làm bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silica gel qua silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-20%) làm dung môi rửa giải thu được 138 mg (16%) metyl (*S*)-2-xyclobutyl-2-((4-(triflometyl)benzyl)amino)axetat ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 302 (M+H).

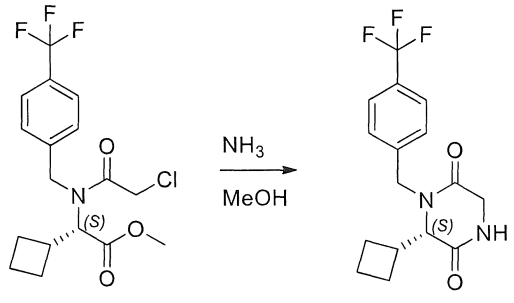
2. Tổng hợp chất trung gian 51-3



51-2 51-3

Thêm từng giọt TEA (0,38 mL, 2,8 mmol, 6,0 đương lượng) và cloaxetyl clorua (0,15 mL, 1,8 mmol, 4,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl (S)-2-xyclobutyl-2-((4-(triflometyl)benzyl)amino)axetat (138 mg, 0,46 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (2 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 1 giờ, pha loãng bằng natri bicacbonat bão hòa, chiết DCM hai lần. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, làm bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silica gel qua silica gel sử dụng EA/HE (gradien từ 0-30%) làm dung môi rửa giải thu được 0,162 g (93%) metyl (S)-2-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-2-xyclobutylaxetat ở dạng dầu màu vàng trong suốt. LRMS (ES) m/z 378 (M+H).

3. Tổng hợp chất trung gian 51-4

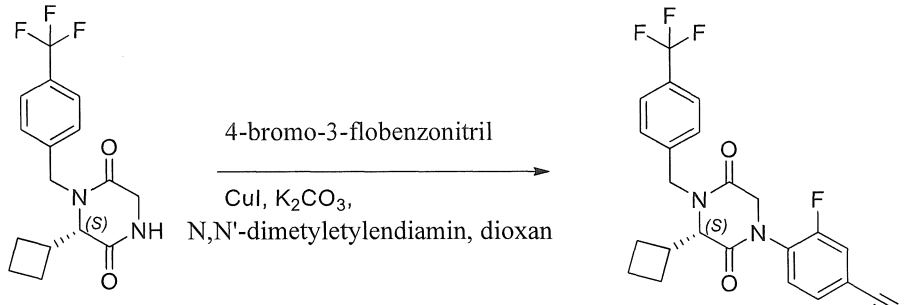


51-3 51-4

Thêm amoniac 7 M trong metanol (1,2 mL, 8,6 mmol, 20 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl (*S*)-2-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-2-xyclobutylaxetat (162 mg, 0,43 mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol khan (1,2 mL). Đậy kín, gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C qua đêm, pha loãng bằng nước, và chiết hai lần bằng EA. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat, lọc, làm bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silica gel qua silica gel sử dụng MeOH/DCM (gradien từ 0-10%) làm dung môi rửa giải thu được 123 mg (88%) (S)-6-xyclobutyl-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 327 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 6,63 – 6,46 (m, 1H),

5,38 – 5,34 (m, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,12 – 1,66 (m, 6H).

4. Tổng hợp hợp chất 284

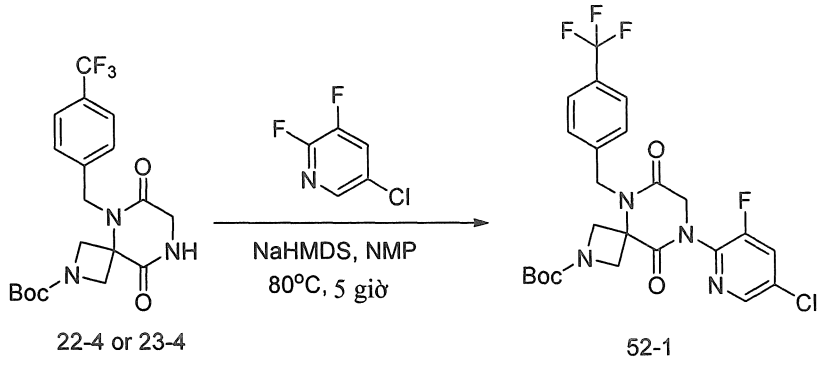


51-4 Hợp chất 284

Thêm N,N'-dimetyletylendiamin (0,010 mL, 0,094 mmol, 0,50 đương lượng) và (*S*)-6-xyclobutyl-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (61 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan khan (1 mL) vào hỗn hợp gồm 4-bromo-3-flobenzonitril (68 mg, 0,34 mmol, 1,8 đương lượng), đồng (I) iođua (1,8 mg, 0,09 mmol, 0,50 đương lượng), và kali cacbonat (78 mg, 0,56 mmol, 3,0 đương lượng) trong lọ chân không-được sục bằng nitơ. Đậy kín lọ này và gia nhiệt hỗn hợp ở 100 °C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-90% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 39 mg (47%) (*S*)-4-(3-xyclobutyl-2,5-dioxo-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzonitril ở dạng dầu không màu trong suốt. LRMS (ES) m/z 446 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 4H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 5,26 – 5,18 (m, 1H), 4,83 – 4,76 (m, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,16 – 1,75 (m, 6H).

Ví dụ 52: Tổng hợp hợp chất 528

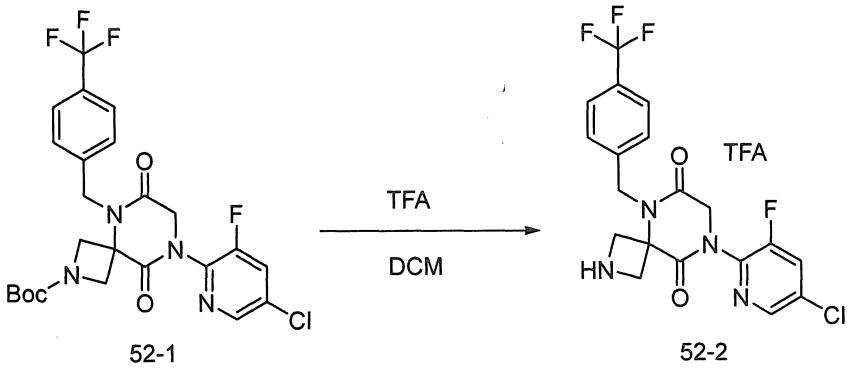
1. Tổng hợp chất trung gian 52-1



22-4 or 23-4 52-1

Thêm từng giọt NaHMDS (0,82 mL, 1,6 mmol, 1,5 đương lượng, 2 M trong THF) ở 0 °C vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (450 mg, 1,1 mmol, 1 đương lượng) trong NMP (5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, thêm 5-clo-2,3-diflopyridin (243 mg, 1,6 mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở 80 °C trong 5 giờ và làm lạnh đến 0 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (10 mL) ở 0 °C và chiết bằng EtOAc (20mL). Rửa lớp hữu cơ hai lần bằng nước muối (20mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel sử dụng PE/EA (5/1) làm dung môi rửa giải thu được 350 mg *tert*-butyl 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (Chất trung gian 52-1) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 487 (M+H-56).

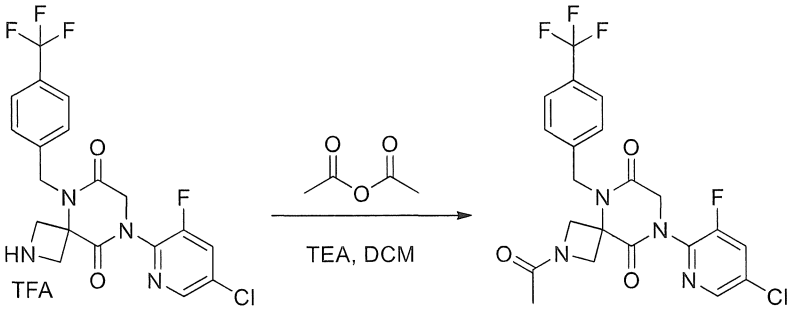
2. Tổng hợp chất trung gian 52-2



52-1 52-2

Thêm axit 2,2,2-trifloaxetic (1 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (350 mg, 0,6 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và cô trong áp suất giảm thu được 300 mg 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion trifloaxetat (Chất trung gian 52-2) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 443 (M+H).

3. Tổng hợp hợp chất 528



52-2 Hợp chất 528

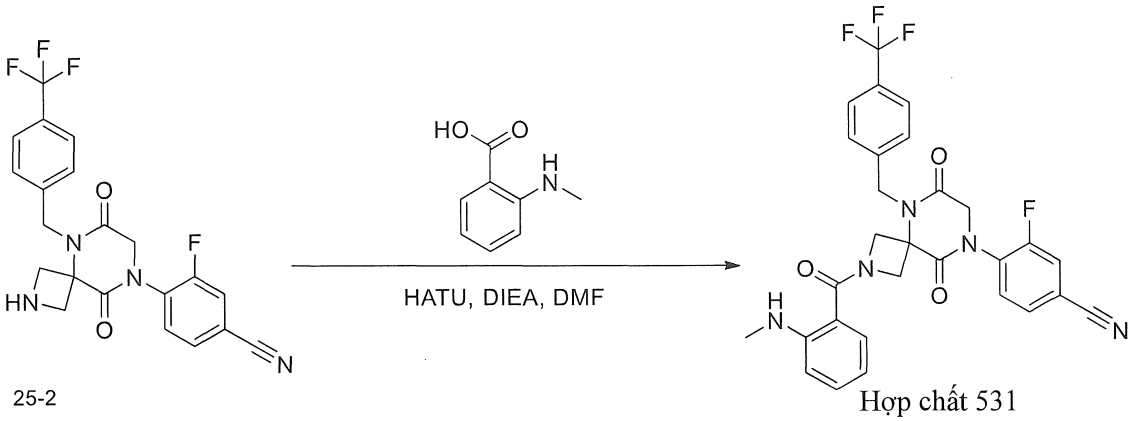
Thêm axetyl axetat (85 mg, 0,8 mmol, 1,5 đương lượng) và TEA (168 mg, 1,67 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion trifloaxetat (300 mg, 0,6 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô trong chân không, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây (SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột XBridge Prep OBD C18, 30*150mm 5um; pha động, Nước (10mM, NH_4HCO_3) và ACN (31% gradien lên đến 49% trong 8 phút); Bộ dò, UV254nm) thu được 90 mg 2-axetyl-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (Hợp chất 528) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 485 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,71 (d, J = 10,1 Hz, 3H), 4,50 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 528:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
529	M+H=472
530	M+H=476
556	M+H=465
619	M+H=479
620	M+H=485

Ví dụ 53: Tổng hợp hợp chất 531

1. Tổng hợp hợp chất 531

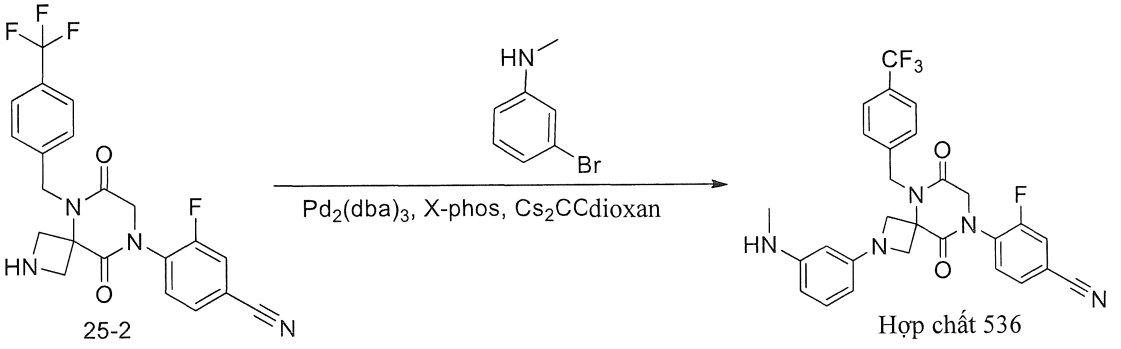


25-2 Hợp chất 531

Thêm axit 2-(metylamino)benzoic (12,0 mg, 0,08 mmol, 1,0 đương lượng), HATU (37,0 mg, 0,1 mmol, 1,2 đương lượng) và DIEA (21,0 mg, 0,2 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-(6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril (35,0 mg, 0,08 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (1,0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tinh chế dung dịch này bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây (SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột XBridge Shield RP18 OBD, 5um,19*150mm; pha động, Nước (10mM, NH_4HCO_3) và ACN (gradien 30% lên đến 50% trong 8 phút); Bộ dò, uv 254/220nm) thu được 20 mg 3-flo-4-(2-(2-(metylamino)benzoyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)benzonitril (Hợp chất 531) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 566 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,68 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,46 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H).

Ví dụ 54: Tổng hợp hợp chất 536

1. Tổng hợp hợp chất 536



25-2 Hợp chất 536

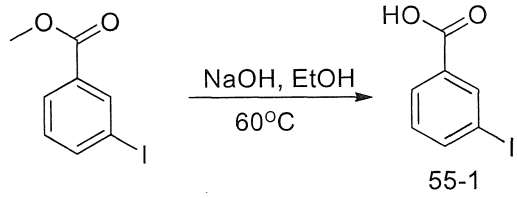
Thêm 3-bromo-*N*-metylanilin (50,0 mg, 0,27 mmol, 1,2 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (24,0 mg, 0,03 mmol, 0,11 đương lượng), X-phos (22,0 mg, 0,05 mmol, 0,2 đương lượng) và Cs_2CO_3 (151,0 mg, 0,5 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-(6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril (100,0 mg, 0,23 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 80 °C trong 3 giờ trong môi trường nitơ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EtOAc 1/1) thu được hỗn hợp, hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây (SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột Xselect CSH OBD 30*150mm 5um; pha động, Nước (10mM, NH_4HCO_3) và ACN (gradien 45% lên đến 80% trong 9 phút); Bộ dò, UV254/220nm) thu được 43mg 3-flo-4-[2-[3-(metylamino)phenyl]-6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl]benzonitril (Hợp chất 536) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 538 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloform-d) δ 7,69 – 7,38 (m, 7H), 7,07 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 536:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
535	M+H=538
538	M+H=538

Ví dụ 55: Tổng hợp hợp chất 539

1. Tổng hợp chất trung gian 55-1

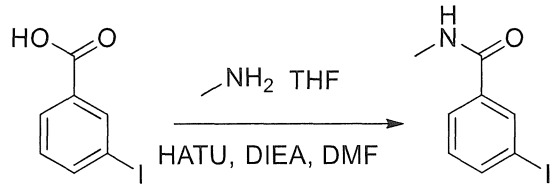


55-1

Thêm NaOH (115 mg, 3,0 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-iodobenzoat (250,0 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm EtOH (4,0 mL) và nước (1,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 2 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong

phòng, axit hóa đến độ pH 3, và chiết bằng EA (20 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong áp suất giảm thu được 200 mg axit 3-iodobenzoic (Chất trung gian 55-1) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 249 (M+H).

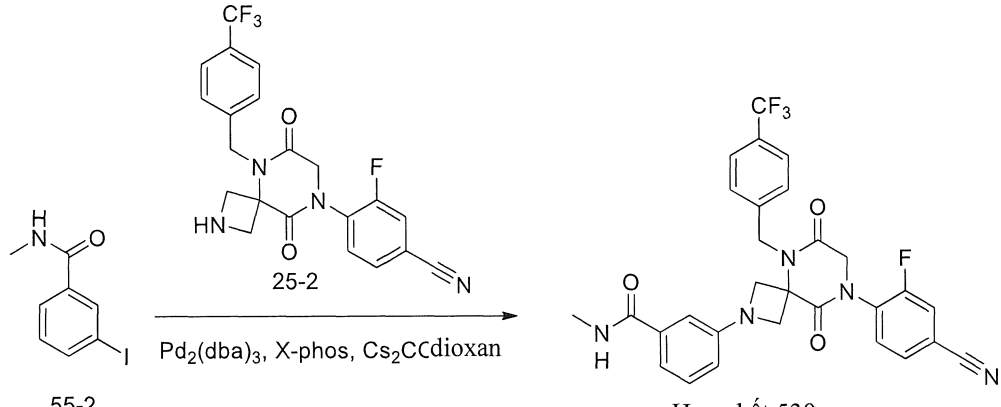
2. Tổng hợp chất trung gian 55-2



55-1 55-2

Thêm metylamin (0,6 mL, 1,2 mmol, 1,5 đương lượng, 2M/THF), HATU (368 mg, 1,0 mmol, 1,2 đương lượng), và DIEA (208 mg, 1,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa axit metyl 3-iodobenoic (250,0 mg, 0,81 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (3,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EA (20 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel sử dụng PE/EA (4/1) làm dung môi rửa giải thu được 200 mg 3-iodo-*N*-metylbenzamit (Chất trung gian 55-2) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 262 (M+H).

3. Tổng hợp hợp chất 539



55-2 Hợp chất 539

Thêm 3-iodo-*N*-metylbenzamit (90,0 mg, 0,35 mmol, 1,5 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (24,0 mg, 0,03 mmol, 0,11 đương l ượng), X-phos (22,0 mg, 0,05 mmol, 0,2 đương lượng,) và Cs_2CO_3 (151,0 mg, 0,5 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-(6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril (100,0 mg, 0,23 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (2,0 mL). Khuấy hỗn

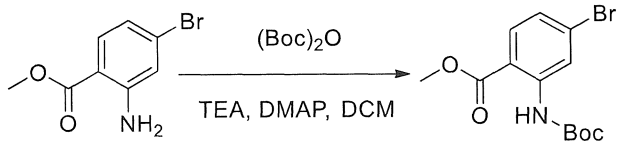
hợp thu được ở 90 °C trong 2 giờ trong môi trường nitơ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EtOAc 1/8) thu được một hỗn hợp, hỗn hợp này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây (SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột Xselect CSHOBD 30*150mm 5um, pha động, Nước (10mM, NH_4HCO_3) và ACN (35% gradien lên đến 58% trong 10 phút); Bộ dò, UV254/220nm) thu được 45mg 3-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-N-metylbenzamit (Hợp chất 539) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 566 (M+H). 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,68 – 6,61 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 539:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
532	M+H=567
533	M+H=567
534	M+H=567
537	M+H=566
540	M+H=566

Ví dụ 56: Tổng hợp hợp chất 541

1. Tổng hợp chất trung gian 56-1

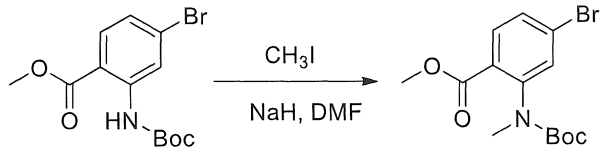


56-1

Thêm TEA (2,0 g, 19,8 mmol, 3,0 đương lượng), DMAP (797 mg, 6,5 mmol, 1,0 đương lượng), và $(Boc)_2O$ (1,7 g, 7,8 mmol, 1,2 đương lượng) ở 0 °C vào dung dịch chứa metyl 2-amino-4-bromobenzoat (1,5 g, 6,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (15,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng DCM (50 mL),

rửa bằng nước muối (50 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng PE/EA làm dung môi rửa giải thu được 1,1 g metyl 4-bromo-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]benzoat (Chất trung gian 56-1) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 274 (M+H-56).

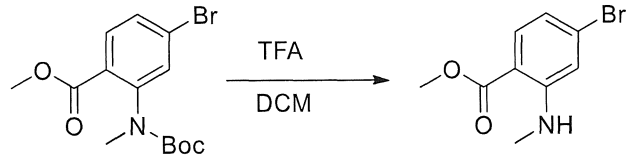
2. Tổng hợp chất trung gian 56-2



56-1 56-2

Thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 160 mg, 4,0 mmol, 1,2 đương lượng) ở 0 °C vào dung dịch chứa metyl 4-bromo-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]benzoat (1,1 g, 3,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (15,0 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0 °C, thêm iodometan (521 mg, 3,7 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp này. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước, và chiết bằng EA (100 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL) một lần và nước muối (20 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng PE/EA (50/1) làm dung môi rửa giải thu được 800 mg metyl 4-bromo-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]benzoat (Chất trung gian 56-2) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) 288 m/z (M+H-56).

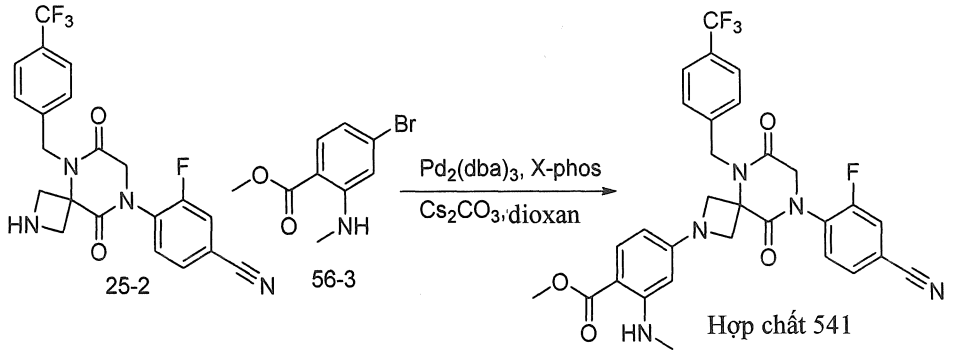
3. Tổng hợp chất trung gian 56-3



56-2 56-3

Thêm TFA (1,0 mL) vào dung dịch chứa metyl 4-bromo-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]benzoat (400 mg, 3,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (4,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, điều chỉnh độ pH đến 9 bằng natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng EA (20 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (20 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong áp suất giảm thu được metyl 4-bromo-2-(metylamino)benzoat (Chất trung gian 56-3) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) 244 m/z (M+H).

4. Tổng hợp hợp chất 541



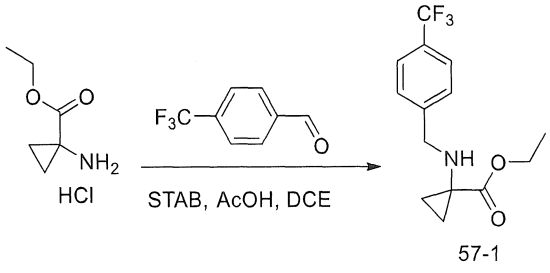
Thêm metyl 4-bromo-2-(metylamino)benzoat (80,0 mg, 0,3 mmol, 1,4 đương lượng), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (24,0 mg, 0,023 mmol, 0,10 đương lượng), X-phos (22,0 mg, 0,05 mmol, 0,2 đương lượng), và Cs_2CO_3 (151,0 mg, 0,5 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-(6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril (100,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (2,0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 80 °C trong 2 giờ trong môi trường nitơ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EtOAc 1:1) thu được hỗn hợp, hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây (SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột XBridge Prep OBD C18, 30*150mm 5um; pha động, Nước(NH_4HCO_3 10mM) và ACN (50% gradien lên đến 80% trong 8 phút); Bộ dò uv 254 nm) thu được 80 mg metyl 4-(8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-(metylamino)benzoat (Hợp chất 541) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 596 (M+H). ^{1}H-NMR: (300 MHz, Metanol-d4) δ 7,83 – 7,62 (m, 6H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,73 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,52 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 541:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
542	M+H=595
543	M+H=596
544	M+H=596
545	M+H=595
546	M+H=596
547	M+H=595

Ví dụ 57: Tổng hợp hợp chất 550

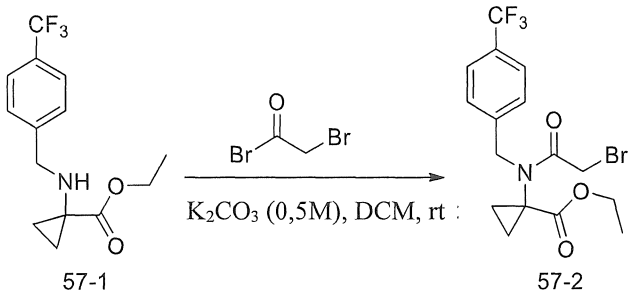
1. Tổng hợp chất trung gian 57-1



57-1

Thêm axit axetic (0,69 g, 11 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 1-aminoxyclopropan-1-carboxylat hydroclorua (1,14 g, 7 mmol, 1,2 đương lượng) và 4-(triflometyl)benzaldehyt (1,0 g, 6 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCE (20 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, thêm STAB (1,83 g, 9 mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM (20 m L), và rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm thu được 1,48 g (73%) etyl 1-((4-(triflometyl)benzyl)amino)xyclopropan-1-carboxylat (Chất trung gian 57-1) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 274 (M+H).

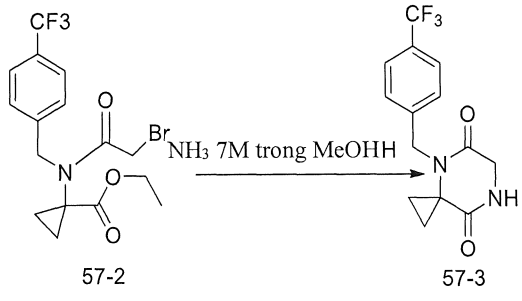
2. Tổng hợp chất trung gian 57-2



57-1 57-2

Thêm từng giọt K_2CO_3 (16,2 mL, 0,5 M trong nước, 1,5 đương lượng) và 2-bromoaxetyl bromua (1,31 g, 6 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 1-((4-(triflometyl)benzyl)amino)xyclopropan-1-carboxylat (1,48 g, 5,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (90 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, rửa bằng nước muối (80 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô trong áp suất giảm thu được 1,8 g (82%) etyl 1-(2-bromo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclopropan-1-carboxylat (Chất trung gian 57-2) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 394(M+H).

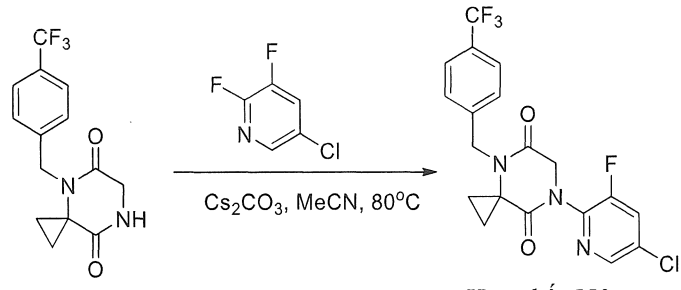
3. Tổng hợp chất trung gian 57-3



57-2 57-3

Thêm amoniac (25,0 mL, 7M trong MeOH) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 1-(2-bromo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclopropan-1-carboxylat (1,79 g, 4,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 1,5 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, cô trong áp suất giảm, và nghiền nhỏ bằng EA (10mL) thu được 1,0 g (76%) 4-(4-(triflometyl)benzyl)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-5,8-dion (Chất trung gian 57-3) ở dạng chất rắn màu vàng. LRMS (ES) m/z 299 (M+H).

4. Tổng hợp hợp chất 550



57-3 Hợp chất 550

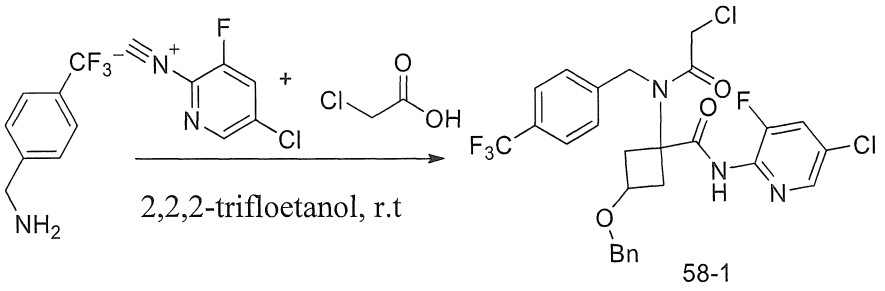
Thêm Cs_2CO_3 (651,0 mg, 2,0 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa 4-(4-(triflometyl)benzyl)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-5,8-dion (300,0 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN (3 mL). Sau khi khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, thêm 5-clo-2,3-diflopyridin (179,3 mg, 1,2 mmol, 1,2 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 ngày ở 80 °C, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc để loại bỏ Cs_2CO_3, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây: (SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột XBridge Shield RP18 OBD,, 5um,19*150mm; pha động, Nước(NH_4HCO_3 10mM+$NH_3.H_2O$ 0,1%) và ACN (gradien 41% lên đến 71% trong 8 phút); Bộ dò, UV 254 nm) thu được 6,7 mg (2%) 7-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-5,8-dion (Hợp chất 550) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 428 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,67 (s, 4H), 1,34 (d, J = 4,4 Hz, 4H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 550:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
548	M+H=442
554	M+H=444
555	M+H=456
577	M+H=394
616	M+H=408
629	M+H=473
632	M+H=439
660	M+H=406

Ví dụ 58: Tổng hợp hợp chất 574

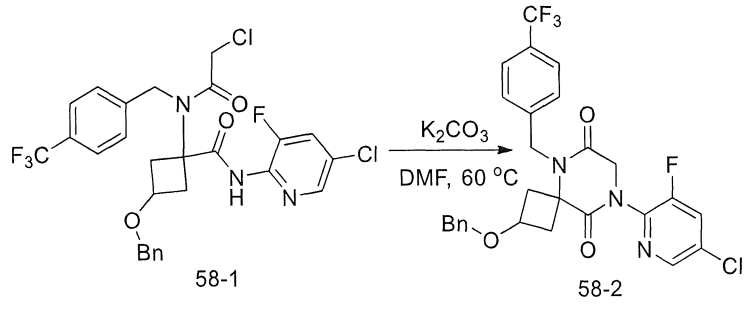
1. Tổng hợp chất trung gian 58-1



58-1

Thêm 1-(4-triflometyl)phenyl)metanamin (1,9 g, 10,8 g, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)xyclobutan-1-on (1,80 g, 10,215 mmol, 1,07 đương lượng) trong 2,2,2-trifloetanol (15 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (1,5 g, 9,6 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (994,0 mg, 10,5 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp thu được này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cột C18 , rửa giải bằng nước (NH_4HCO_3 0,5%)/ACN (1:1) thu được 1,5 g 3-(benzyloxy)-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxamit (Chất trung gian 58-1) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 584 (M+H).

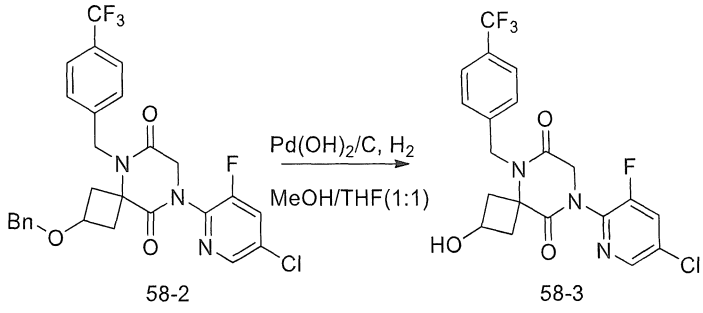
2. Tổng hợp chất trung gian 58-2



58-1 58-2

Thêm K_2CO_3 (994 mg, 7,1 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)-*N*-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxamit (1,4 g, 2,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (15,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 30 phút, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước (30 mL). Gom kết tủa, rửa bằng nước, và làm khô thu được 1,2 g 2-(benzyloxy)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (Chất trung gian 58-2). LRMS (ES) m/z 548 (M+H).

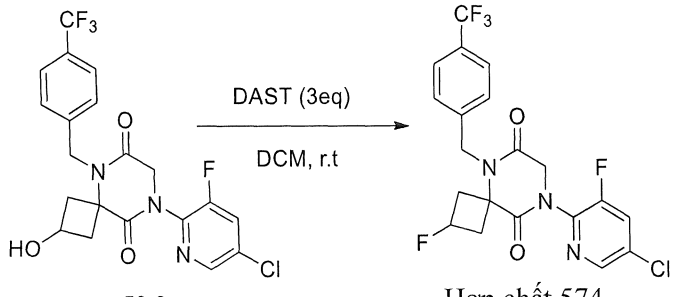
3. Tổng hợp chất trung gian 58-3



58-2 58-3

Thêm $Pd(OH)_2/C$ (20% khối lượng, 250 mg) vào dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (500 mg, 0,9 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (5,0 mL) và THF (5,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong khí hydro (1 atm, bình cầu khí hydro), lọc qua nút celite, và cô trong áp suất giảm thu được 400 mg 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-hydroxy-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (Chất trung gian 58-3) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) 458 m/z (M+H).

4. Tổng hợp hợp chất 574

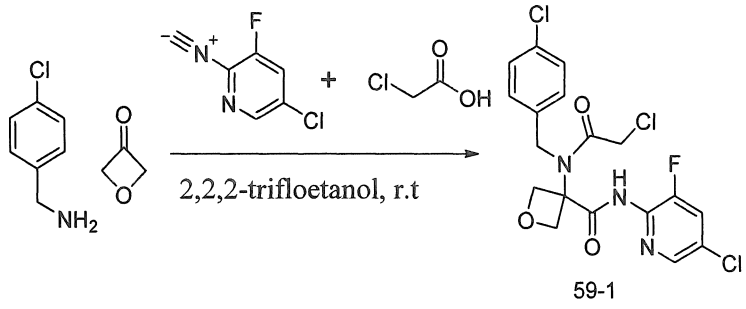


58-3 Hợp chất 574

Thêm DAST (211 mg, 1,3 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-hydroxy-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (200,0 mg, 0,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (3,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây (SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột Xselect CSH OBD C18, 30*150mm 5um; pha động, Nước (FA 0,1%) và ACN (gradien 10% lên đến 50% trong 9 phút); Bộ dò uv 254 nm) thu được 70 mg 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-flo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (Hợp chất 574) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 460 (M+H). ^{1}HNMR: (DMSO-d6) δ 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,12-4,80 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,71 (d, J = 21,3 Hz, 2H).

Ví dụ 59: Tổng hợp hợp chất 575

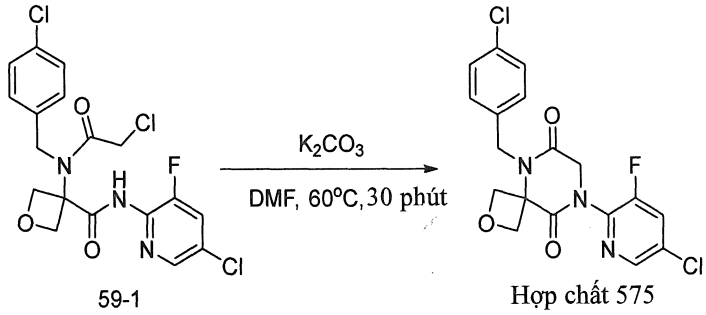
1. Tổng hợp chất trung gian 59-1



59-1

Thêm 3-oxetanon (254,0 mg, 3,5 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-(4-clophenyl)metanamin (497,0 mg, 3,5 mmol, 1,1 đương lượng) trong 2,2,2-trifloetanol (10,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (500,0 mg, 3,2 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (331,0 mg, 3,5 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp thu được. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cột C18, rửa giải bằng nước (NH_4HCO_3 0,05%)/ACN (1:1) thu được 260 mg *N*-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-[2-clo-*N*-[(4-clophenyl)metyl]axetamido]oxetan-3-carboxamit (Chất trung gian 59-1) ở dạng chất rắn màu vàng. LRMS (ES) m/z 596 (M+H).

2. Tổng hợp hợp chất 575



59-1 Hợp chất 575

Thêm kali cacbonat (242,0 mg, 1,7 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa *N*-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-[2-clo-*N*-[(4-clophenyl)metyl]axetamido]oxetan-3-carboxamit (260,0 mg, 0,58 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (5,0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 60 °C trong 30 phút và pha loãng bằng nước (5mL). Gom các kết tủa bằng cách lọc, rửa hai lần bằng nước (5mL), và tinh chế bằng HPLC điều chế: Cột: Cột Xselect CSH OBD 30*150mm 5um; Pha động A:Nước (10mM, NH_4HCO_3), Pha động B:ACN; Tốc độ dòng:60 mL/phút; Gradien:35% đến 65% trong 9 phút; UV254 nm) thu được 60 mg 8-(5-

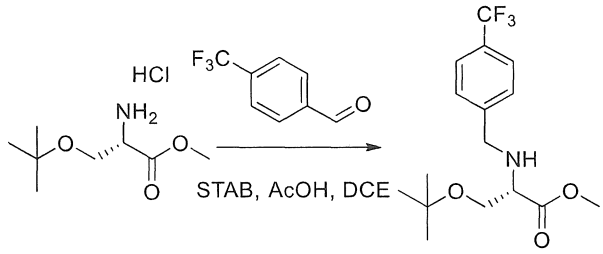
clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-clobenzyl)-2-oxa-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (Hợp chất 575) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 410 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 9,6, 2,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,32 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 4,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 575:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
549	M+H=430
551	M+H=444,0
553	M+H= 458
558	M-H=422
572	M+H=513,1
573	M+H=446
576	M+H=396
610	M+H=476
623	M+H=472,0
624	M+H=438
652	M+H=468
663	M+H=434
665	M+H= 418,0
687	M+H=502,0
688	M+H=486,0
689	M+H=534
756	M+H=494,0
757	M+H=390,0
768	M+H=428,0
799	M-H=391
813	M+H=484,0
814	M+H=466,0
815	M+H=434,1
816	M+H=430,1

Ví dụ 60: Tổng hợp hợp chất 857

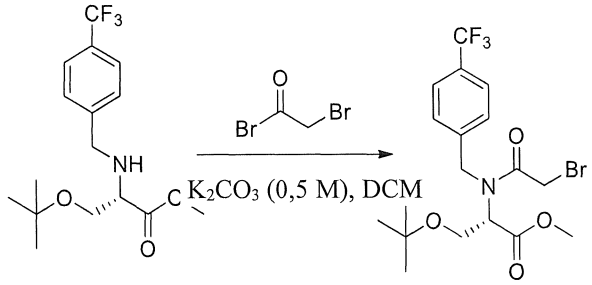
1. Tổng hợp chất trung gian 60-1



60-1

Thêm AcOH (564mg, 9,4 mmol, 2 đương lượng) và STAB (1,50g, 7,3 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa metyl *O*-(*tert*-butyl)-*L*-serinat hydroclorua (1,0 g, 4,7 mmol, 1,0 đương lượng, 1,0 đương lượng) và 4-(triflometyl)benzaldehyt (818 mg, 4,7 mmol, 1,1 đương lượng) trong DCE (10,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trung hòa đến độ pH 7 bằng amoni hydroxit, và pha loãng bằng CH_2Cl_2 (50 mL). Rửa lớp hữu cơ hai lần bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm thu được 1,2 g metyl *O*-(*tert*-butyl)-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)-*L*-serinat (Chất trung gian 60-1) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

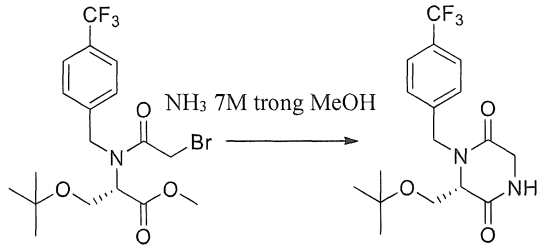
2. Tổng hợp chất trung gian 60-2



60-1 60-2

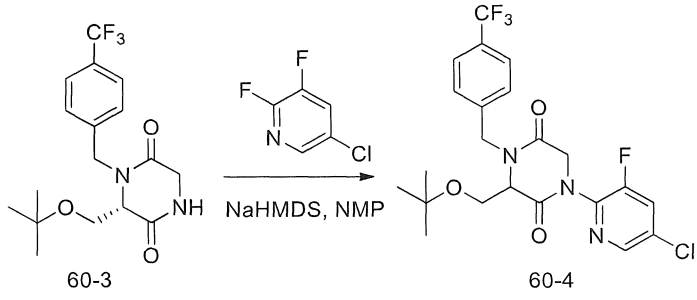
Thêm từng giọt bromoaxetyl bromua (869 mg, 4,3 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa metyl *O*-(*tert*-butyl)-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)-*L*-serinat (1,2 g, 3,6 mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (0,5 M, 11 mL, 5,4 mmol, 1,5 đương lượng,) trong DCM (30 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng CH_2Cl_2 (50mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm thu được 1,3 g metyl *N*-(2-bromoaxetyl)-*O*-(*tert*-butyl)-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)-*L*-serinat (Chất trung gian 60-2) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

3. Tổng hợp chất trung gian 60-3



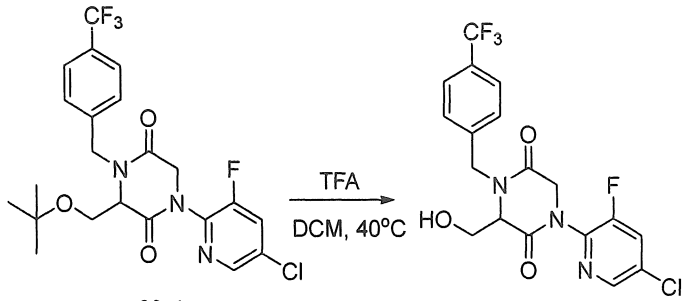
Thêm metyl *N*-(2-bromoaxetyl)-*O*-(*tert*-butyl)-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)-*L*-serinat (1,3 g, 2,9 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa amoniac (7 N trong MeOH, 15,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, cô trong áp suất giảm, và nghiền nhỏ với etyl axetat (10 mL) thu được 500 mg (*S*)-6-(*tert*-butoxymetyl)-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Chất trung gian 60-3) ở dạng chất rắn màu trắng.

4. Tổng hợp chất trung gian 60-4



Thêm từng giọt NaHMDS (2 mL, 1 M trong THF, 1,5 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa (*S*)-6-(*tert*-butoxymetyl)-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (500,0 mg, 1,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong NMP (6mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, thêm 5-clo-2,3-diflopyridin (314 mg, 2,1 mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và tinh chế bằng sắc ký nhanh pha đảo có các điều kiện sau đây nước (NH_4HCO_3 0,05%): ACN=1:1 thu được 300 mg (44%) 3-(*tert*-butoxymetyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Chất trung gian 60-4).

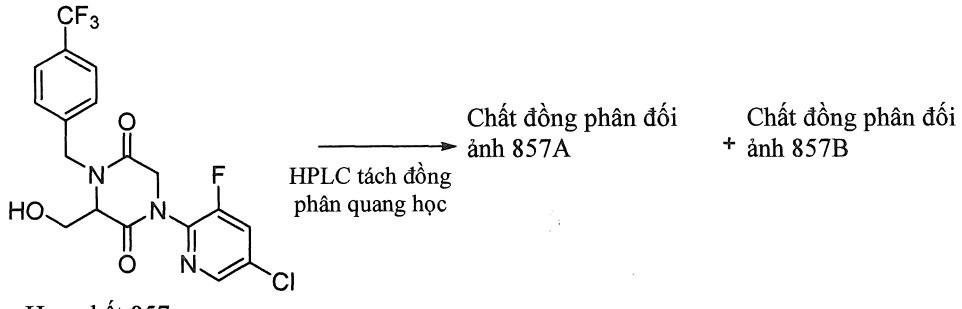
5. Tổng hợp hợp chất 857



60-4 Hợp chất 857

Thêm TFA (6,0 mL) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(*tert*-butoxymetyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (300,0 mg, 0,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (24,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở 40 °C trong 2 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây (SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột X Bridge Prep OBD C18, 30x150mm 5um; pha động A: Nước (NH_4HCO_3 10 mM+$NH_3.H_2O$ 0,1%) và pha động B: ACN (gradien 30% lên đến 60% trong 8 phút); Bộ dò UV 254/220nm thu được 150 mg 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Hợp chất 857).

6. Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 857: Các chất đồng phân đối ảnh 857A và 857B



Hợp chất 857

Hỗn hợp raxemic của 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (320 mg) được phân tách bởi HPLC tách đồng phân quang học với điều kiện sau đây: Cột, CHIRALPAK IG, 2cm*25cm L(5um); pha động A: Hex (NH_3.MeOH 8mM) và pha động B: EtOH; Tốc độ dòng: 18 ml/phút; (50% B/A trong 18 phút); Bộ dò, UV254/220nm thu được 98 mg (pic rửa giải thứ nhất) của chất đồng phân đối ảnh 857A và 91 mg (pic rửa giải thứ hai) của chất đồng phân đối ảnh 857B.

Chất đồng phân đối ảnh 857A: LCMS (ES) m/z 432 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dt, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 7,79 – 7,70 (m,

2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,64 – 5,54 (m, 1H), 5,06 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 16,1, 2,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,28 – 4,15 (m, 2H), 3,88 – 3,80 (m, 2H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT:1,72 phút (CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%): EtOH=50:50 ở 1 ml/phút).

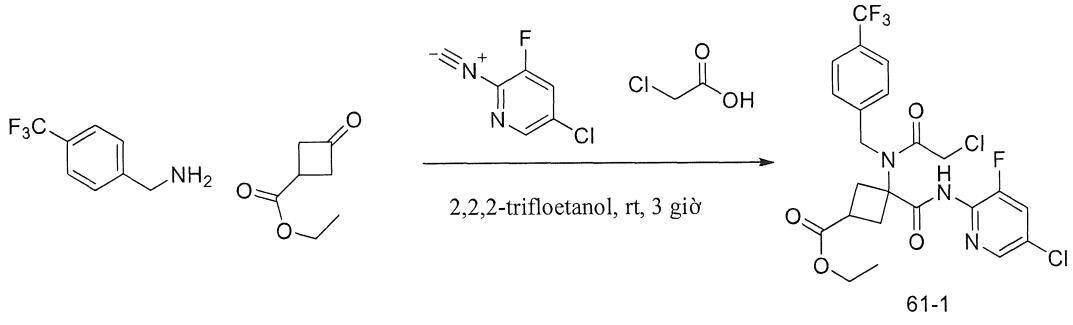
Chất đồng phân đối ảnh 857B: LCMS (ES) m/z 432 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,59 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 5,0, 2,4 Hz, 2H. HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 2,61 phút (CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%): EtOH=50:50 ở 1 ml/phút).

Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Các chất đồng phân đối ảnh 857A và 857B:

Chất đồng phân đối ảnh số	LRMS (ES) m/z	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC
862A	M+H=398	1,34	CHIRALPAK ID-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
862B	M+H=398	1,83	

Ví dụ 61: Tổng hợp hợp chất 859

1. Tổng hợp chất trung gian 61-1

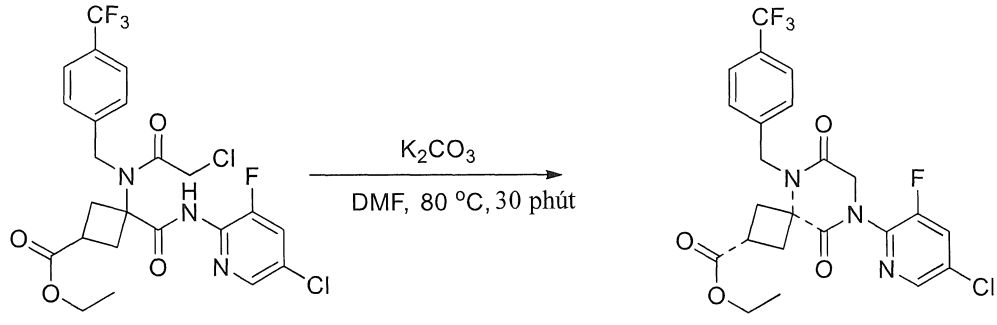


61-1

Thêm etyl 3-oxoxyclobutan-1-carboxylat (2,03 g, 14,30 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (4-(triflometyl)phenyl)metanamin (2,76 g, 15,73 mmol, 1,1

đương lượng) trong 2,2,2-trifloetanol (10,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (2,53 g, 14,30 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (1,49 g, 15,73 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp thu được này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng EA/HE thu được 1,6 g (20%) etyl 3-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)carbamoyl)-3-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxylat (Chất trung gian 61-1) ở dạng bọt. LRMS (ES) m/z 550 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 9,55 (s, 0H), 9,36 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 4,5, 2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 17,6, 8,1 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 2H), 3,90 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 3H), 2,83 (p, J = 8,9 Hz, 1H), 2,74 – 2,61 (m, 1H), 2,52 (dd, J = 12,3, 9,6 Hz, 1H), 1,12 (q, J = 6,9 Hz, 3H).

2. Tổng hợp hợp chất 859 (hỗn hợp gồm Các chất đồng phân không đối quang 859A và 859B)



61-1

Hợp chất 859
(Hỗn hợp gồm Chất đồng phân không đối quang 859A và 859B)

Thêm K_2CO_3 (1,14 g, 8,18 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 3-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)carbamoyl)-3-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxylat (1,5 g, 2,73 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (10,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 1 giờ, pha loãng bằng EA (20 mL), lọc, và cô. Tinh chế phần cặn trên cột silica gel với EA/HE làm dung môi rửa giải thu được các đồng phân không đối quang tương ứng 859A (680 mg, 49%) và 859B (610 mg, 44%) etyl 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (nghĩa là, các đồng phân không đối quang (2r,4r) và (2s,4s)).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 859A: LRMS (ES) m/z 514 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 –

7,50 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,01 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 2H), 2,63 (dd, J = 12,9, 9,4 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

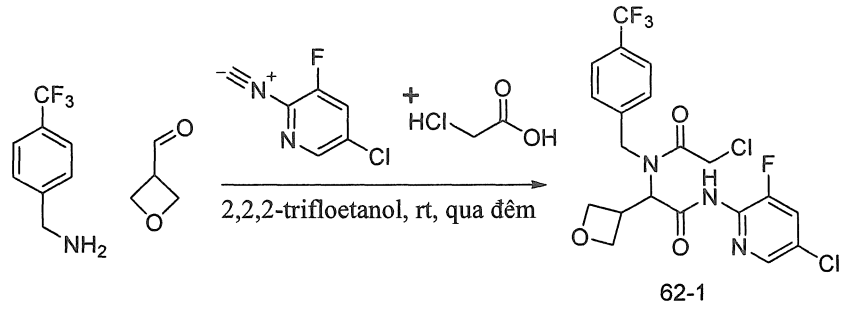
Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 859B: LRMS (ES) m/z 514 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,22 (s, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,11 – 3,01 (m, 2H), 3,01 – 2,87 (m, 1H), 2,64 – 2,53 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 859:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
860A	M+H=480	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,07 – 2,93 (m, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
860B	M+H=480	(400 MHz, Metylen Clorua-d2) δ 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J - 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 3,10 – 2,96 (m, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Ví dụ 62: Tổng hợp hợp chất 861

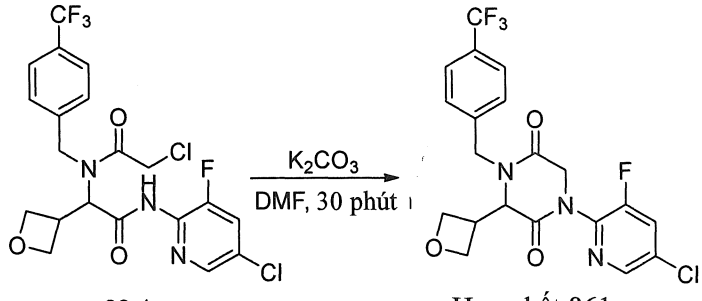
1. Tổng hợp chất trung gian 62-1



62-1

Thêm oxetan-3-carbaldehyt (7,5 g, 87,1 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-[4-(triflometyl)phenyl]metanamin (15,3 g, 87,1 mmol, 1,1 đương lượng) trong trifloetanol (40,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (12,4 g, 79,2 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (8,2 g, 87,1 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cột sắc ký silica gel, rửa giải bằng PE/EtOAc (2/1) thu được 33,5 g 2-clo-*N*-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-(oxetan-3-yl)-2-oxoetyl)-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamit (Chất trung gian 62-1) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 494 (M+H).

2. Tổng hợp hợp chất 861



62-1 Hợp chất 861

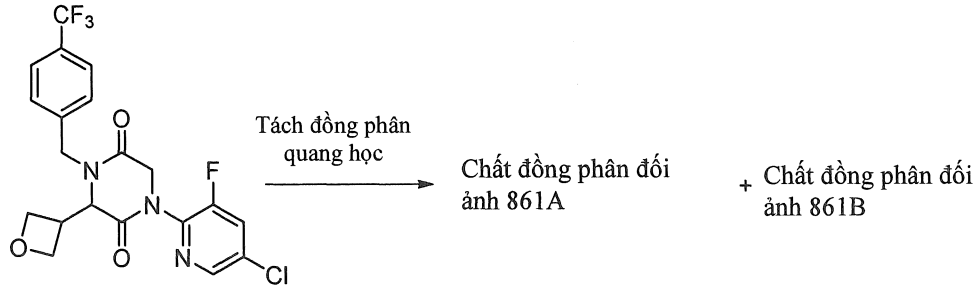
Thêm kali cacbonat (18,9 g, 135,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-clo-*N*-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-(oxetan-3-yl)-2-oxoetyl)-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamit (33,5 g, 67,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (350,0 mL). Thêm nước (800 mL) vào hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Gom các kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước (400 mL) hai lần, và làm khô trong chân không cao thu được 26 g 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Hợp chất 861) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 458 (M+H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 861:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
612	M+H=508
633	M+H=424
636	M+H=432
639	M+H=472
640	M+H=438
645	M+H=454,0
646	M+H=408
647	M+H=426
648	M+H=442
649	M+H=476
650	M+H=440
651	M+H=468
654	M+H=420
655	M+H=434
656	M+H=487
657	M+H=466
661	M+H=513
662	M+H=479
664	M+H= 422,0
666	M+H= 404,0
667	M+H=422,0
668	M+H=442,0
700	M+H=451
706	M+H=398,0
707	M+H=452,0
708	M+H=468,0
714	M+H=404
717	M+H=438
720	M+H=422
724	M+H=418

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
727	M+H=418
730	M+H=438
733	M+H=400

3. Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 861: Các chất đồng phân đối ảnh 861A và 861B



Hợp chất 861

Hợp chất raxemic của 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (26 g, 57 mmol, 1,0 đương lượng) được phân tách bởi SFC điều chế có các điều kiện sau đây (Prep SFC80-1): Cột, CHIRALPAK IC, 3*25cm,5um ; pha động, CO_2 (65%) và EtOH-(35%); Bộ dò, UV254 nm) thu được 11,4 g (pic rửa giải thứ nhất) của chất đồng phân đối ảnh 861A và 11,2 g (pic rửa giải thứ hai) Các chất đồng phân đối ảnh 861B ở dạng các chất rắn màu trắng.

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 861A. LCMS (ES) m/z 458 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,84 (dd, J = 16,4, 11,0 Hz, 2H), 4,71 – 4,51 (m, 3H), 4,54 – 4,38 (m, 2H), 4,37 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 7,9, 6,0 Hz, 1H), 3,76 (h, J = 7,7 Hz, 1H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 0,51 phút (CHIRALPAK IC-U; 0,3 cmx5 cm; 1,6 micro; MtBE (DEA 0,1%): EtOH=60:40 ở 0,7 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 861B. LCMS (ES) m/z 458 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,84 (dd, J = 16,4, 11,1 Hz, 2H), 4,71 – 4,51 (m, 3H), 4,54 – 4,38 (m, 2H), 4,38 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 7,9, 6,0 Hz, 1H), 3,76 (h, J = 7,8 Hz, 1H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 0,64 phút

(CHIRALPAK IC-U; 0,3 cmx5 cm; 1,6 micro; MtBE (DEA 0,1%): EtOH=60:40 ở 0,7 ml/phút).

Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Các chất đồng phân đối ảnh 861A và 861B:

Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC

Ký tự	CÁC ĐIỀU KIỆN HPLC
I	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
J	CHIRALPAK ID-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
K	CHIRALPAK IA-U; 0,3 cmx5 cm; 1,6 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 0,7 ml/phút
L	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):MeOH=50:50 ở 1 ml/phút
M	CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
N	CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; (Hex:DCM=3:1)(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
O	CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; (Hex:DCM=3:1)(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 2 ml/phút
P	CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; (Hex:DCM=1:1)(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
Q	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
R	CHIRALPAK ID-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):MeOH=50:50 ở 1 ml/phút
S	CHIRAL Xenluloza-SB; 0,46 cmx10 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=70:30 ở 1 ml/phút

T	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; (Hex:DCM=3:1)(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
X	CHIRALPAK ID-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro;MtBE(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC
863A	M+H=410	1,982	I
863B	M+H=410	2,875	I
573A	M+H=446	1,196	J
573B	M+H=446	1,640	J
864A	M+H=458	1,111	J
864B	M+H=458	2,081	J
612A	M+H=508	0,899	K
612B	M+H=508	1,179	K
633A	M+H=424	1,038	L
633B	M+H=424	1,94	L
636A	M+H=432	0,97	M
636B	M+H=432	1,33	M
657A	M+H=466	1,29	I
657B	M+H=466	2,30	I
650A	M+H=440	2,17	N
650B	M+H=440	3,16	N
654A	M+H=420	2,18	N
654B	M+H=420	2,90	N
639A	M+H=472	1,77	N
639B	M+H=472	3,10	N
640A	M+H=438	1,34	O

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC
640B	M+H=438	2,02	O
643A	M+H=499	1,38	O
644A	M+H=465	2,28	P
649A	M+H=476	1,55	N
649B	M+H=476	2,86	N
647A	M+H=426	1,47	P
647B	M+H=426	2,55	P
646A	M+H=408	2,24	N
646B	M+H=408	3,46	N
648A	M+H=442	1,52	P
648B	M+H=442	2,64	P
645A	M+H=454	1,01	Q
664A	M+H=422	2,61	N
664B	M+H=422	3,91	N
667A	M+H=422	2,21	N
667B	M+H=422	2,93	N
668A	M+H=442	2,07	N
668B	M+H=442	3,30	N
714A	M+H=404	1,10	R
714B	M+H=404	3,07	R
717A	M+H=438	2,87	S
717B	M+H=438	3,27	S
720A	M+H=422	1,02	R
720B	M+H=422	2,76	R
724A	M+H=418	1,46	X
724B	M+H=418	3,89	X

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC
727B	M+H=418	1,78	T
727A	M+H=418	2,58	T
730A	M+H=438	1,14	Q
730B	M+H=438	2,15	Q
730A	M+H=400	1,31	Q
730B	M+H=400	2,54	Q

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	Thời gian lưu (phút)	Các điều kiện SFC
666A	M+H=404	1,39	CHIRALPAK AS-3; 0,3 cmx10 cm; 3 micro; Gradien A:CO2; Gradien (B%): MeOH(DEA 0,1%); Gradien (B%):5% đến 20% trong 2 phút, được giữ trong 1 phút ở 20%; ở 2 ml/phút
666B	M+H=404	1,83	

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
865A	M+H=446	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 2,1 Hz 1H), 8,26 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,52 (t, J = 4,6, Hz, 1H), 5,04 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,64 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,90-3,75 (m, 2 H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
888A	M+H=446	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz 1H), 8,25 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,52 (br, 1H), 5,13 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,85 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,92-3,73 (m, 2 H), 1,18 (d, J = 7 Hz, 3H)

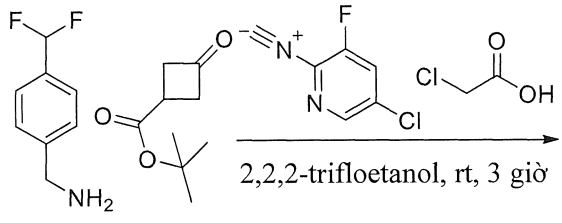
Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Các chất đồng phân đối ảnh 861A và 861B và sử dụng raxemic 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propanal thay cho oxetan-3-carbaldehyt:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
858A	M+H=446	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 16,7, 4,1 Hz, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 4,16 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,27 (dd, J = 6,5, 4,1 Hz, 3H)
858B	M+H=446	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,72 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 3H), 3,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Các chất đồng phân đối ảnh 861A và 861B và sử dụng (S)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propanal thay cho oxetan-3-carbaldehyt:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
858C	M+H=446	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 13,0, 8,0 Hz, 2H), 5,18 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 16,7, 3,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 16,0, 6,2 Hz, 2H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
858D	M+H=446	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,28 – 4,16 (m, 2H), 4,15 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,76 (s, 1H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 63: Tổng hợp *tert*-butyl 3-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)carbamoyl)-3-(2-clo-*N*-(4-(diflometyl)benzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxylat (hỗn hợp gồm Các chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-1A và 71-1B)



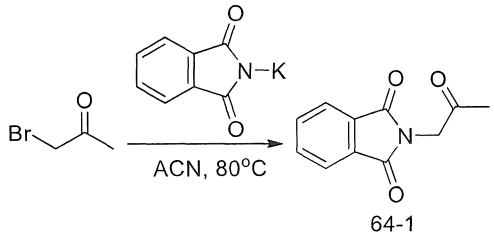
Chất đồng phân không đối quang 71-1A (ít phân cực hơn)
+
Chất đồng phân không đối quang 71-1B (phân cực hơn)

Thêm *tert*-butyl 3-oxoxyclobutan-1-carboxylat (1,1 g, 6,3 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (4-(diflometyl)phenyl)metanamin (1,0 g, 6,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong 2,2,2-trifloetanol (5,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (1,0 g, 6,3 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (0,66 g, 7,0 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp thu được này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký

silica gel, rửa giải bằng EA/HE thu được 800 mg (22%) Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-1A (pic thứ nhất, ít phân cực hơn) và 1,0 g (28%) Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-1B (pic thứ hai, phân cực hơn). LRMS (ES) m/z 560 (M+H) cho cả hai đồng phân.

Ví dụ 64: Tổng hợp hợp chất 630

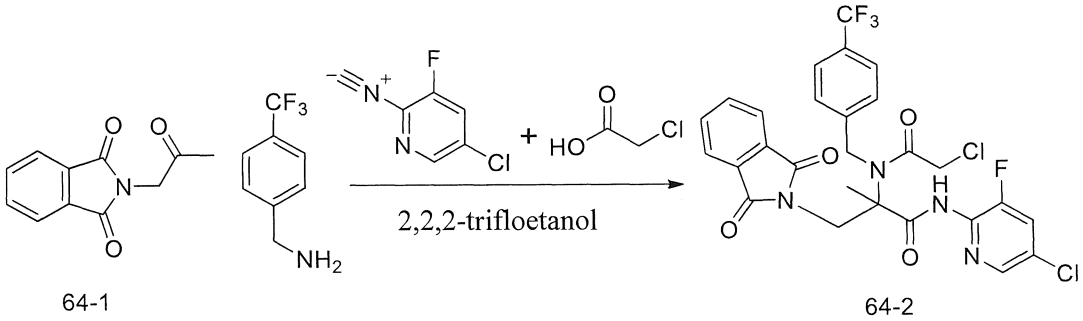
1. Tổng hợp chất trung gian 64-1



64-1

Thêm kali 1,3-dioxoisoindolin-2-it (7,5 g, 40,5 mmol, 1,11 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-bromopropan-2-on (5 g, 36,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN (50 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (50 mL), và chiết bằng DCM (50 mL) hai lần. Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel sử dụng PE/EA (1/2) làm dung môi rửa giải thu được 6,6 g 2-(2-oxopropyl)isoindolin-1,3-dion (Chất trung gian 64-1) ở dạng chất rắn màu vàng. LRMS (ES) m/z 204 (M+H).

2. Tổng hợp chất trung gian 64-2

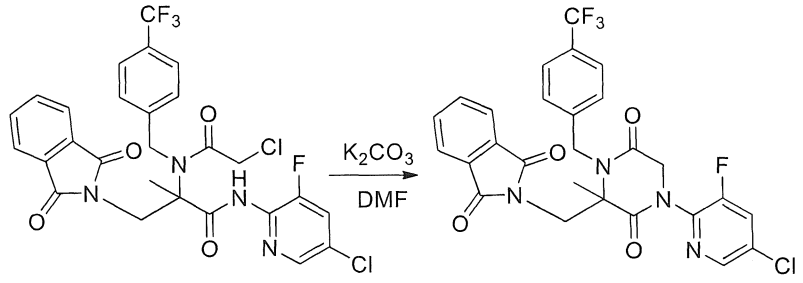


64-1 64-2

Thêm 2-(2-oxopropyl)isoindolin-1,3-dion (2,0 g, 9,6 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-[4-(triflometyl)phenyl]metanamin (1,7 g, 9,7 mmol, 1,5 đương lượng) trong trifloetanol (10,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (1,0 g, 6,4 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (899,4 mg, 9,5 mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở 60

°C qua đêm, cô trong chân không, và tinh chế bằng C18 cột, rửa giải bằng nước (NH_4HCO_3 0,5%)/ACN (1/5) thu được 750 mg *N*-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-(2-clo-*N*-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]axetamido)-3-(1,3-dioxoisoindol-2-yl)-2-metylpropanamit (Chất trung gian 64-2) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 611 (M+H).

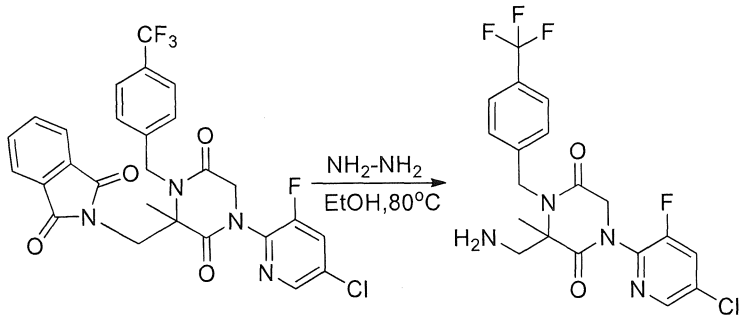
3. Tổng hợp chất trung gian 64-3



64-2 64-3

Thêm kali cacbonat (317,0 mg, 2,3 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa *N*-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-(2-clo-*N*-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]axetamido)-3-(1,3-dioxoisoindol-2-yl)-2-metylpropanamit (700,0 mg, 1,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong dimetylformamit (7,0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 60 °C trong 3 phút, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước (15mL). Gom các kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước (10 mL) hai lần, làm khô, và tinh chế bằng cột sắc ký silica gel, rửa giải bằng PE/EtOAc (4:/) thu được 400 mg 2-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metyl-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (Chất trung gian 64-3) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 575 (M+H).

4. Tổng hợp chất trung gian 64-4

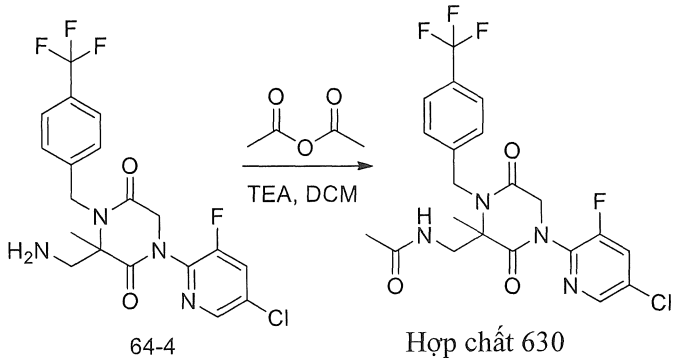


64-3 64-4

Thêm $NH_2NH_2.H_2O$ (83,0 mg, 1,7 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metyl-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (320,0 mg, 0,56 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOH (5,0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 80 °C trong 2 giờ, làm

lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc để loại bỏ chất rắn, và cô trong áp suất giảm thu được 200 mg 3-(aminometyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Chất trung gian 64-4) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 445 (M+H).

5. Tổng hợp hợp chất 630



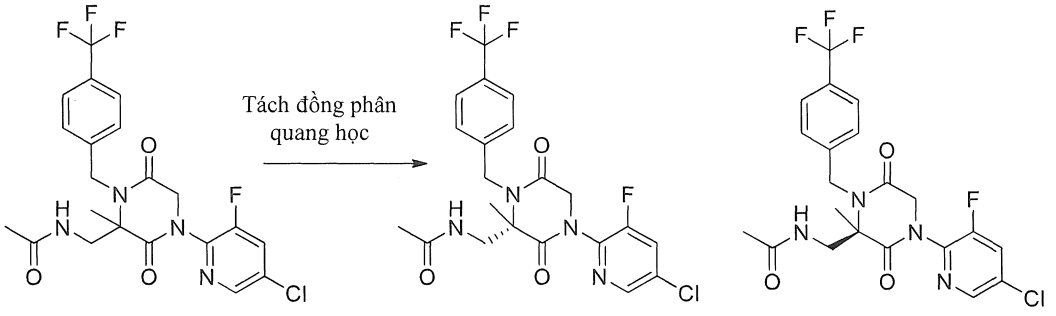
64-4 Hợp chất 630

Thêm axetic anhydrua (55 mg, 0,54 mmol, 1,2 đương lượng) và TEA (91 mg, 0,9 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(aminometyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-metyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (200 mg, 0,45 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây:(SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột XBridge Prep OBD C18, 30*150mm 5um; pha động, Nước (NH_4HCO_3 10mM + $NH_3.H_2O$ 0,1%) và ACN (gradien 38% lên đến 60% trong 9 phút); Bộ dò UV 254 nm) thu được 140 mg *N*-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metyl-3,6-dioxo-1-(4- (triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)metyl)axetamit (Hợp chất 630) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ES) m/z 487 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,58 – 4,44 (m, 2H), 3,96 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,58 – 1,51 (m, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự phương pháp được mô tả cho hợp chất 861:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
631	M+H=453

6. Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 630: Các chất đồng phân đối ảnh 630A và 630B



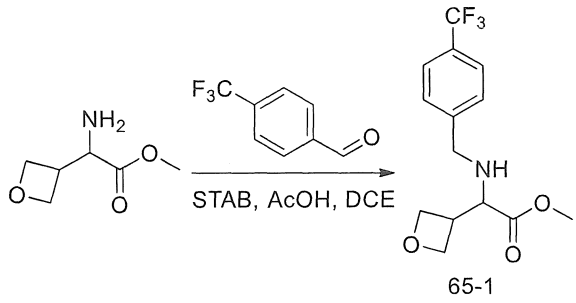
Tinh chế hợp chất raxemic của *N*-((4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-metyl-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)metyl)axetamit (90 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng) bằng HPLC phân tách các đồng phân quang học điều chế có các điều kiện sau đây ((Prep-HPLC-009): Cột, CHIRALPAK IE, 2*25cm,5um; pha động, EtOH 30% trong Hex (NH_3 8 mM.MeOH) trong 15 phút; Bộ dò, UV254nm) thu được 37mg (pic rửa giải thứ nhất) Chất đồng phân đối ảnh 630A và 39 mg (pic rửa giải thứ hai) Chất đồng phân đối ảnh 630B ở dạng các chất rắn màu trắng.

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 630A. LCMS (ES) m/z 487 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 – 8,20 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 17,5 Hz, 2H), 3,81 (dd, J = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 14,1, 5,4 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 2,33 phút (CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex (DEA 0,1%): EtOH=70:30 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 630B. LCMS (ES) m/z 487 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 – 8,20 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 17,5 Hz, 2H), 3,81 (dd, J = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 2,71 phút (CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex (DEA 0,1%): EtOH=70:30 ở 1 ml/phút).

Ví dụ 65: Tổng hợp hợp chất 691

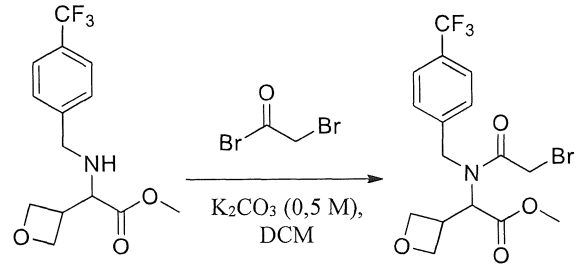
1. Tổng hợp chất trung gian 65-1



65-1

Thêm 4-(triflometyl)benzaldehyt (3,6 g, 21 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 2-amino-2-(oxetan-3-yl)axetat (3,0 g, 20,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCE (60,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, thêm AcOH (2,50 g, 41,631 mmol, 2,01 đương lượng) và STAB (8,80 g, 41,521 mmol, 2,01 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, điều chỉnh độ pH đến 8 bằng amoni hydroxit (200 mL), và chiết bằng DCM (300 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng C18 cột, rửa giải bằng nước (NH_4HCO_3 0,5%) /ACN (1:1) thu được 5,2 g metyl 2-(oxetan-3-yl)-2-((4-(triflometyl)benzyl)amino)axetat (Chất trung gian 65-1) ở dạng chất rắn màu vàng. LRMS (ES) m/z 304 (M+H).

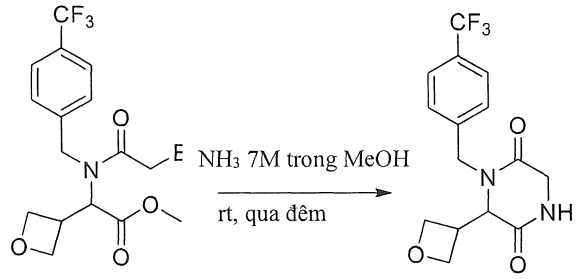
2. Tổng hợp chất trung gian 65-2



65-1 65-2

Thêm K_2CO_3 (0,5 M, 49 mL, 24,6 mmol, 1,5 đương lượng,) và bromoaxetyl bromua (4,0 g, 19,8 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 2-(oxetan-3-yl)-2-((4-(triflometyl)benzyl)amino)axetat (5,0 g, 16,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (100 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và chiết bằng DCM (50mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm thu được 7,1 g metyl 2-(2-bromo-*N*-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]axetamido)-2-(oxetan-3-yl)axetat (Chất trung gian 65-2) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 424 (M+H).

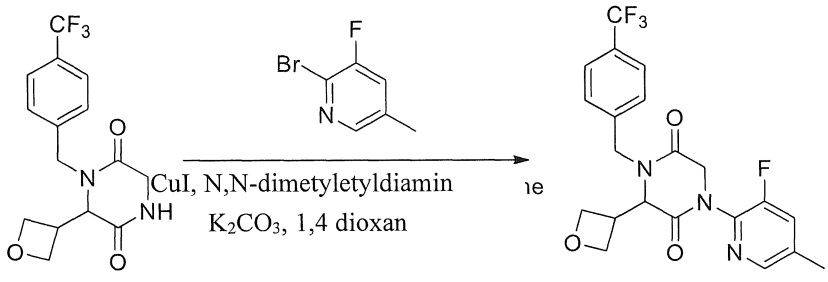
3. Tổng hợp chất trung gian 65-3



65-2 65-3

Thêm NH_3 trong MeOH (70,0 mL, 7M) vào metyl 2-(2-bromo-*N*-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]axetamido)-2-(oxetan-3-yl)axetat (7,0 g, 16,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong bình đáy tròn. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong chân không, và nghiền nhỏ với etyl axetat (100 mL) thu được 5,7 g 6-(oxetan-3-yl)-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Chất trung gian 65-3) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LRMS (ES) m/z 329 (M+H).

4. Tổng hợp hợp chất 691

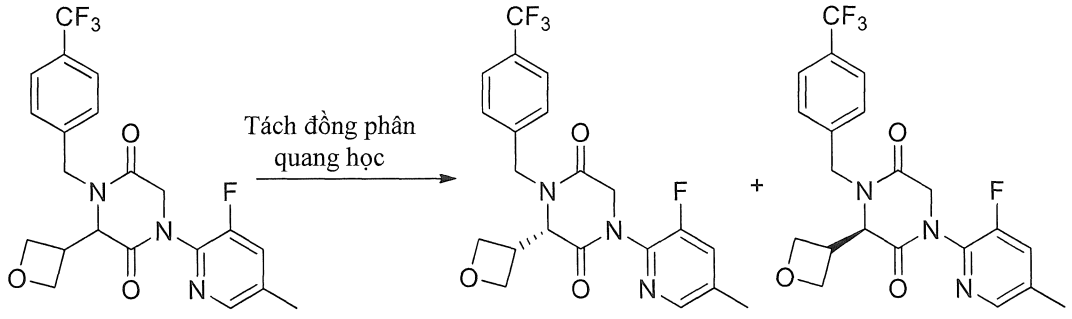


65-3 Hợp chất 691

Thêm (2-aminoetyl)dimetylamin (18,0 mg, 0,21 mmol, 0,56 đương lượng), 2-bromo-3-flo-5-metylpyridin (102,1 mg, 0,54 mmol, 1,5 đương lượng), CuI (36,2 mg, 0,19 mmol, 0,5 đương lượng), và K_2CO_3 (150,0 mg, 1,1 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(oxetan-3-yl)-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (120,0 mg, 0,37 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở 115 °C trong 2 giờ trong nitơ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (10 mL), và chiết bằng EtOAc (10 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (10 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây (SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột XBridge Shield RP18 OBD,, 5um,19*150mm; pha động, Nước (TFA 0,05%) và ACN (gradien 43% lên đến 45% trong 9 phút); Bộ dò, UV254 nm) thu được 100 mg 1-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Hợp chất

691) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 438 (M+H). 1H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,00 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,842-4,897 (m, 1H), 4,76 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,68 – 4,55 (m, 3H), 4,55 – 4,39 (m, 3H), 3,78 (dt, J = 17,4, 8,4 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

5. Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 691: Các chất đồng phân đối ảnh 691A và 691B



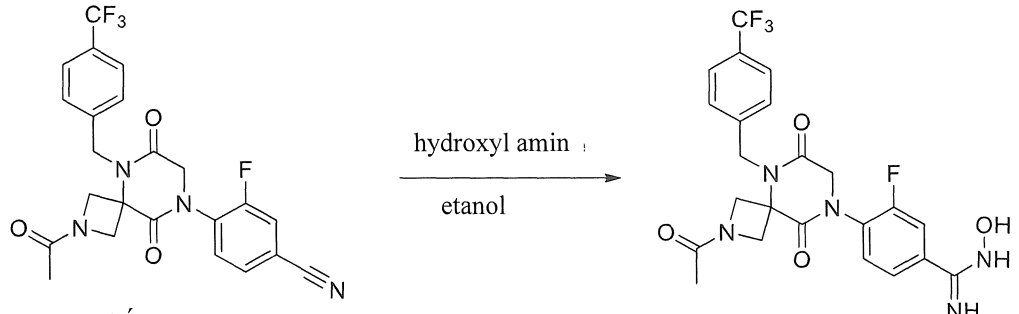
Tinh chế hợp chất raxemic của 1-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (80 mg, 0,18 mmol, 1,0 đương lượng) bằng HPLC phân tách các đồng phân quang học điều chế có các điều kiện sau đây ((Prep-HPLC -009): Cột, CHIRALPAK IE, 2*25cm,5um; pha động, EtOH 40% trong MTBE (NH_3 8 mM.MeOH) trong 19 phút; Bộ dò, UV 254nm) thu được 25 mg (pic rửa giải thứ nhất) Chất đồng phân đối ảnh 691A và 17 mg (pic rửa giải thứ hai) Chất đồng phân đối ảnh 691B ở dạng các chất rắn màu trắng.

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 691A. LCMS (ES) m/z 438 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,00 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,84-4,89 (m, 1H), 4,76 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,68 – 4,56 (m, 3H), 4,56 – 4,40 (m, 3H), 3,86 – 3,72 (m, 1H), 2,42 (s, 3H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 1,16 phút (CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE (DEA 0,1%): EtOH=50:50 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 691B. LCMS (ES) m/z 438 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,00 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,84-4,89 (m, 1H), 4,76 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,68 – 4,55 (m, 3H), 4,55 – 4,40 (m, 3H), 3,86 – 3,72 (m, 1H), 2,42 (s, 3H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 2,76 phút (CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE (DEA 0,1%): EtOH=50:50 ở 1 ml/phút).

Ví dụ 66: Tổng hợp hợp chất 701

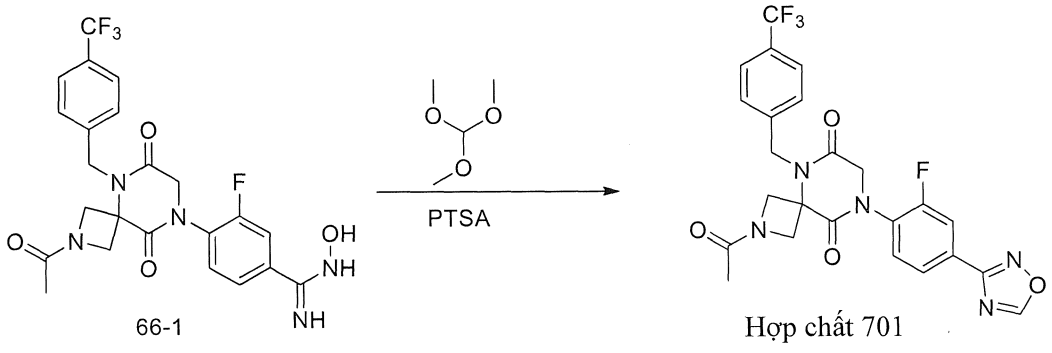
1. Tổng hợp chất trung gian 66-1



Hợp chất 202 66-1

Thêm hydroxyl amin (2,0 mL, 50% trọng lượng trong nước) vào huyền phù của hợp chất 202 (3,0 g, 6,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong etanol (20,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước bổ sung, và làm khô thu được 1,6 g (50%) 4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flo-N-hydroxybenzimidamit (Chất trung gian 66-1) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 508 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,60 (dt, J = 19,1, 8,2 Hz, 5H), 5,97 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,56 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,38 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H).

2. Tổng hợp hợp chất 701



66-1 Hợp chất 701

Thêm PTSA (3,39 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flo-N-hydroxybenzimidamit (100 mg, 0,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong trimetoxymetan (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cô đến khô, và nghiền nhỏ với ACN (5,0 mL). Gom chất rắn và làm khô thu được 81 mg (79%) 2-axetyl-8-(2-flo-4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (Hợp chất 701). LRMS (ES)

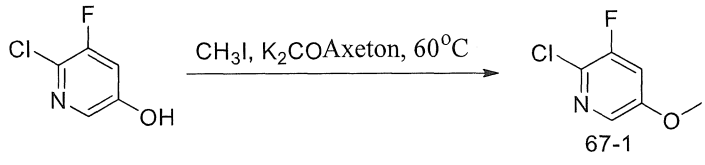
m/z 518,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 16,1, 9,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,60 – 7,51 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (dd, J = 20,0, 9,9 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 1,7 Hz, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự phương pháp được mô tả cho hợp chất 701:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
702	M+H=532,0

Ví dụ 67: Tổng hợp hợp chất 703

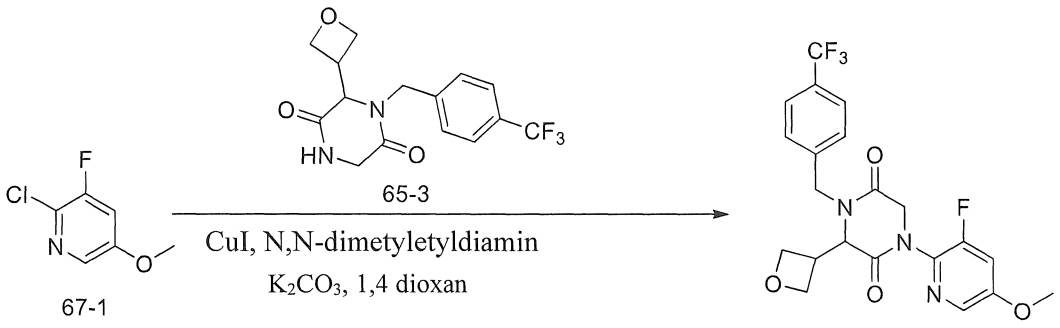
1. Tổng hợp chất trung gian 67-1



67-1

Thêm K_2CO_3 (697,9 mg, 5,1 mmol, 1,5 đương lượng) và iodometan (524,4 mg, 3,7 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-clo-5-flopyridin-3-ol (500,0 mg, 3,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong axeton (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở 60 °C trong 2 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (20mL), và chiết bằng EtOAc (30mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (30mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô trong áp suất giảm thu được 500 mg 2-clo-3-flo-5-metoxypyridin (Chất trung gian 67-1) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 162 (M+H).

2. Tổng hợp hợp chất 703



Hợp chất 703

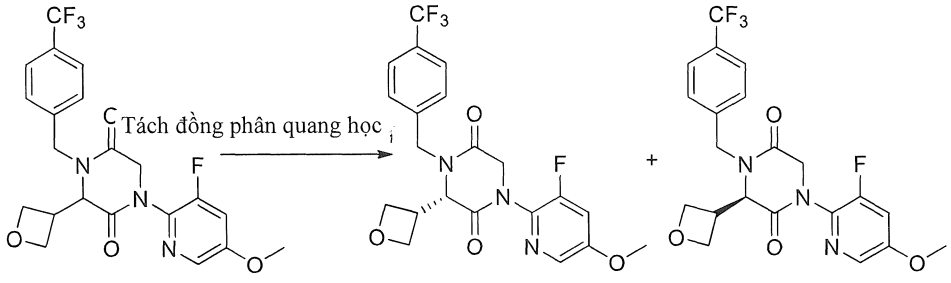
Thêm đồng(I) iođua (45,3 mg, 0,24 mmol, 0,5 đương lượng), 2-clo-3-flo-5-metoxypyridin (112,2 mg, 0,7 mmol, 1,5 đương lượng), (2-aminoetyl)dimetylamin (22,6 mg, 0,26 mmol, 0,56 đương lượng), và K_2CO_3 (187,6 mg, 1,36 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(oxetan-3-yl)-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (150,0 mg, 0,46 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở 110 °C trong 2 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc bỏ các chất rắn, pha loãng bằng nước (10mL), và chiết bằng EA (10 ml) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (10 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây ((SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột XBridge Prep OBD C18, 30*150mm 5um; pha động, Nước (TFA 0,05%) và ACN (gradien 40% lên đến 48% trong 9 phút); Bộ dò, UV254 nm) thu được 100 mg 1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Hợp chất 703) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 454 (M+H). 1H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 10,9, 2,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 2H), 4,69 – 4,35 (m, 6H), 3,93 (s, 3H), 3,86 – 3,69 (m, 1H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 703:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
691	M+H=438
711	M+H=490
723	M+H=416,1
736	M+H=449

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
747	M+H=457
758	M+H=400
761	M+H=418
769	M+H=420
772	M+H=438
775	M+H=438

5. Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 703: Các chất đồng phân đối ảnh 703A và 703B



Hợp chất 703

Tinh chế hợp chất raxemic của 1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-(oxetan-3-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (80 mg, 0,18 mmol, 1,0 đương lượng) bằng HPLC phân tách các đồng phân quang học điều chế có các điều kiện sau đây (sắc ký nhanh áp cao Agela): Cột, CHIRALPAK IC, 2*25cm,5um; pha động, Hex:DCM=3:1 và EtOH (1/1 trong 19 phút); Bộ dò, UV254nm) thu được 28mg (pic rửa giải thứ nhất) Chất đồng phân đối ảnh 703A và 28 mg (pic rửa giải thứ hai) Chất đồng phân đối ảnh 703B ở dạng các chất rắn màu trắng.

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 703A. LCMS (ES) m/z 454 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 11,0, 2,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,68 – 4,55 (m, 3H), 4,49 (dd, J = 12,6, 8,6 Hz, 2H), 4,47 – 4,36 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (dq, J = 16,2, 7,8 Hz, 1H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 1,99 phút (CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; (Hex:DCM=3:1)(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 703B. LCMS (ES) m/z 454 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 11,0, 2,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,85 – 4,68 (m, 2H), 4,68 – 4,55 (m, 3H), 4,54 – 4,32 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (dq, J = 16,2, 7,8 Hz, 1H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 2,63 phút (CHIRALPAK IC-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; (Hex:DCM=3:1)(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút).

Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Các chất đồng phân đối ảnh 703A và 703B:

Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC

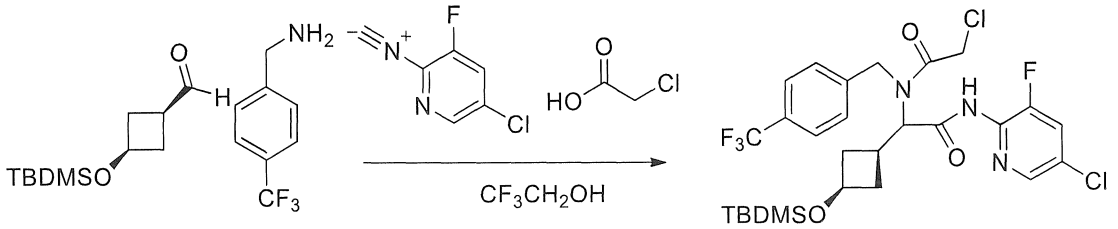
Ký tự	CÁC ĐIỀU KIỆN HPLC
Q	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
U	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=65:35 ở 1 ml/phút

Chất đồng phân đối ảnh No.	LRMS (ES) m/z	Thời gian lưu (phút)	HPLC
691A	M+H=438	1,16	Q
691B	M+H=438	2,76	Q
711A	M+H=490	2,30	S
711B	M+H=490	2,92	S
281A	M+H=457	1,20	T
281B	M+H=457	1,63	T
747A	M+H=457	0,79	U
747B	M+H=457	1,66	U
758A	M+H=400	2,43	T
758B	M+H=400	4,44	T
761A	M+H=418	1,41	U
761B	M+H=418	3,37	U

769A	M+H=420	1,56	Q
769B	M+H=420	4,19	Q
772A	M+H=438	1,23	L
772B	M+H=438	3,21	L
775A	M+H=438	1,32	Q
775B	M+H=438	3,32	Q

Ví dụ 68: Tổng hợp hợp chất 739

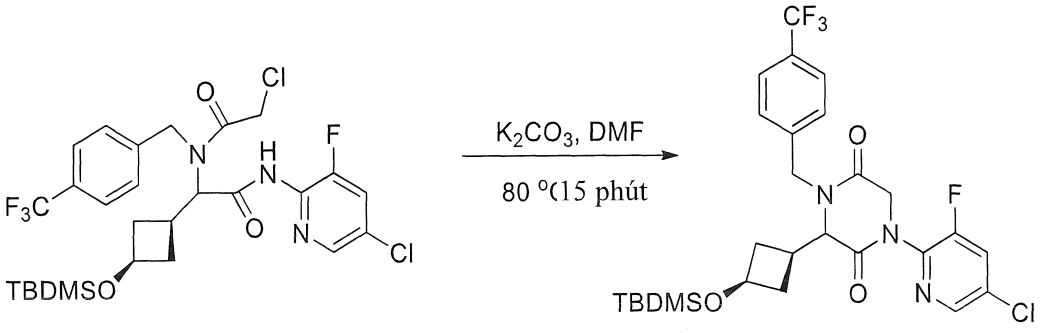
1. Tổng hợp chất trung gian 68-1



68-1

Khuấy hỗn hợp gồm (*1s,3s*)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutan-1-(680 mg, 3,17 mmol, 1,0 đương lượng) và (4-(triflometyl)phenyl)metanamin (556 mg, 3,17 mmol, 1,0 đương lượng) trong 2,2,2-trifloetanol (8,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (500 mg, 3,17 mmol, 1,0 đương lượng) và axit 2-cloaxetic (300 mg, 3,17 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, làm bay hơi, tinh chế bằng EA 20%/Hex thu được 933 mg (47%) 2-((*1s,3s*)-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutyl)-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)axetamit (Chất trung gian 68-1). LRMS (APCI) m/z 623,1 (M+H).

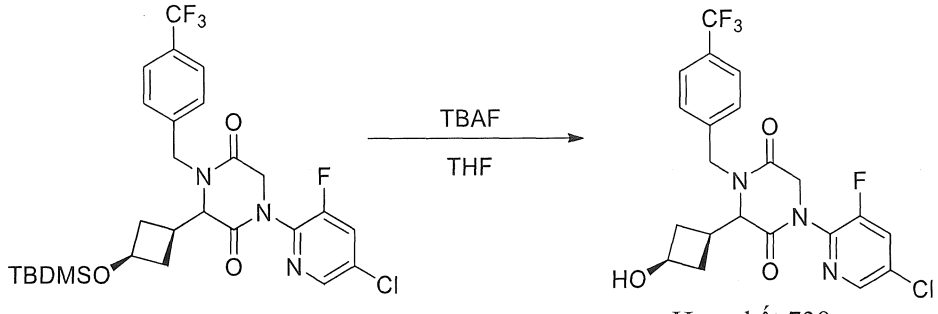
2. Tổng hợp chất trung gian 68-2



68-1 68-2

Thêm K_2CO_3 (626 mg, 4,5 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-((*1s*,*3s*)-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutyl)-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)axetamit (933 mg, 1,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (10 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 80 °C trong 15 phút, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EA (100 mL), rửa bằng nước (50 mL) ba lần và nước muối (50 mL) một lần, làm khô trên natri sulfat, và cô trong áp suất giảm thu được 760 mg (87%) 3-((*1s*,*3s*)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Chất trung gian 68-2) ở dạng bọt màu trắng. LRMS (APCI) m/z 586,1 (M+H).

3. Tổng hợp hợp chất 739

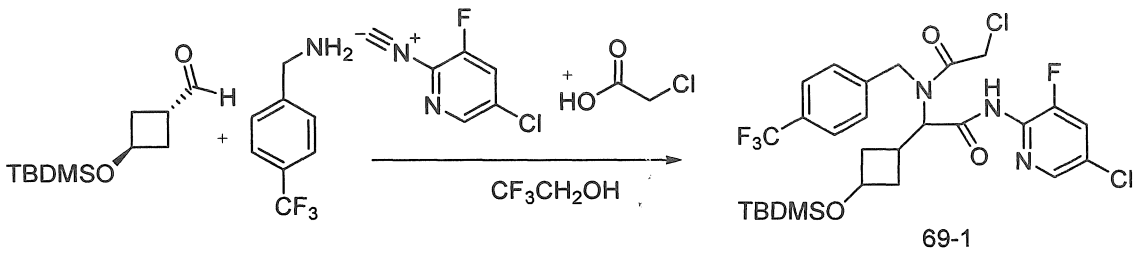


68-2 Hợp chất 739

Thêm TBAF (2,59 mL 1,0 M trong THF, 2,59 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-((*1s*,*3s*)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (760 mg, 1,30 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (10 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung natri bicacbonat bão hòa trong nước (30 mL), và pha loãng bằng DCM (125 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (75 mL), làm khô trên natri sulfat, cô *trong chân không*, và tinh chế bằng silica gel sử dụng gradien từ EA 0-100%/Hex thu được 420 mg (69%) 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Hợp chất 739) ở dạng bọt màu trắng. (LRMS (APCI) m/z 472,0 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,10 – 5,01 (m, 2H), 4,75 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 17,0, 13,5 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,92 – 3,81 (m, 1H), 2,35 – 2,14 (m, 3H), 1,76 (m, 2H).

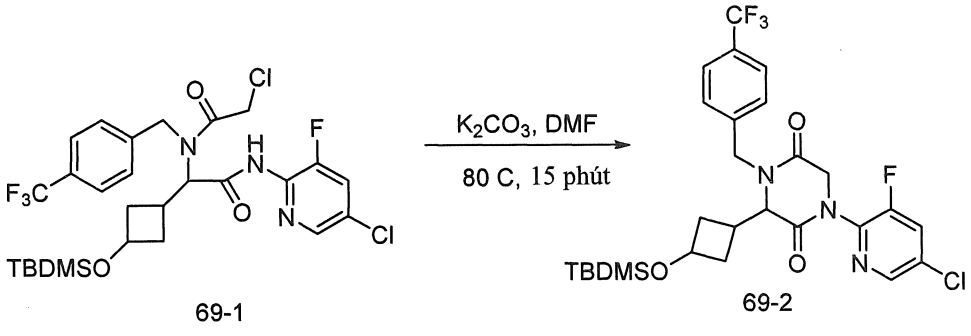
Ví dụ 69: Tổng hợp hợp chất 740

1. Tổng hợp chất trung gian 69-1



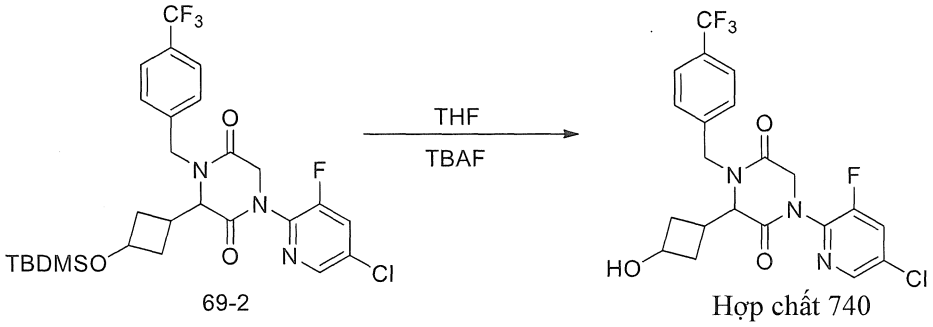
Khuấy hỗn hợp gồm (*1r,3r)*-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutan-1-carbaldehyt (680 mg, 3,17 mmol, 1,0 đương lượng) và (4-(triflometyl)phenyl)metanamin (556 mg, 3,17 mmol, 1,0 đương lượng) trong 2,2,2-trifloetanol (8,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (500 mg, 3,17 mmol, 1,0 đương lượng) và axit 2-cloaxetic (300 mg, 3,17 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, làm bay hơi, tinh chế bằng EA 20%/Hex thu được 1,2 g (59%) 2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutyl)-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-(2-clo-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)axetamit (Chất trung gian 69-1; raxemic hỗn hợp gồm đồng phần *cis* và *trans*) ở dạng bọt màu trắng. LRMS (APCI) m/z 623,1 (M+H).

2. Tổng hợp chất trung gian 69-2



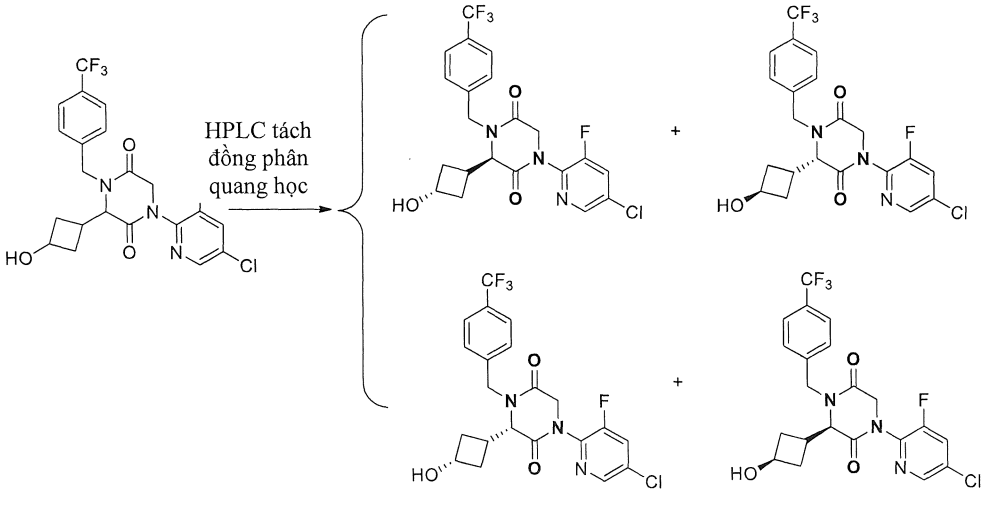
Thêm K_2CO_3 (781 mg, 5,6 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutyl)-*N*-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)axetamit (1,2 g, 2,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (10 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 80 °C trong 15 phút, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EA (100 mL), rửa bằng nước (50 mL) ba lần và nước muối (50 mL) một lần, làm khô trên natri sulfat, và cô trong áp suất giảm thu được 988 mg (90%) 3-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Chất trung gian 69-2; raxemic hỗn hợp gồm đồng phân *cis* và *trans*) ở dạng bọt màu trắng. LRMS (APCI) m/z 586,1 (M+H).

3. Tổng hợp hợp chất 740



Thêm TBAF (3,37 mL dung dịch 1,0 M trong THF, 3,37 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)xyclobutyl)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (988 mg, 1,69 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (10 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung natri bicacbonat bão hòa trong nước (30 mL), và pha loãng bằng DCM (125 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (75 mL), làm khô trên natri sulfat, cô *trong chân không*, và tinh chế bằng silica gel sử dụng gradien từ EA 0%/Hex đến EA 100%/Hex thu được 530 mg (66%) 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Hợp chất 740; 1:1 hỗn hợp gồm đồng phân *cis và trans*) ở dạng bọt màu trắng. LRMS (APCI) m/z 472,0 (M+H).

4. Tách đồng phân lập thể của hợp chất 740: Đồng phân lập thể 740A, 740B, 740C, và 740D



Tinh chế đồng phân lập thể của 1-(4-clo-2-flophenyl)-3-(3-hydroxyxyclobutyl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (796 mg) bằng HPLC phân tách các đồng phân

quang học điều chế có các điều kiện sau đây : Cột, CHIRALPAK IG, 2*25cm,5um; pha động, hexan (NH_3 8 mM/MeOH) và EtOH (giữ ở EtOH 35% trong 18 phút); Bộ dò, UV 254nm/220nm) thu được 150 mg Đồng phân lập thể 740C, 96 mg Đồng phân lập thể 740D, và 250 mg hỗn hợp gồm Đồng phân lập thể 740A và Đồng phân lập thể 740B, mà được tinh chế tiếp bằng HPLC tách đồng phân quang học với điều kiện sau đây; Cột CHIRALPAK IG 20*25cm,5um; pha động, hexan (NH_3 8 mM/MeOH) và EtOH (giữ ở EtOH 35% trong 18 phút); Bộ dò, UV 254nm/220nm)) thu được 63 mg Đồng phân lập thể 740B và 118 mg Đồng phân lập thể 740A ở dạng các chất rắn màu trắng.

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân lập thể 740A. LCMS (ES) m/z 472 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,12 – 5,00 (m, 2H), 4,74 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 16,3, 9,8 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,86 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,22 (dp, J = 17,1, 6,6 Hz, 3H), 1,73 (q, J = 9,4 Hz, 2H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 0,85 phút (CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=60:40 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân lập thể 740B. LCMS (ES) m/z 472 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,09 – 4,97 (m, 2H), 4,78 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,87 (td, J = 8,8, 4,4 Hz, 2). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 0,82 phút (CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=60:40 ở 1 ml/phút).

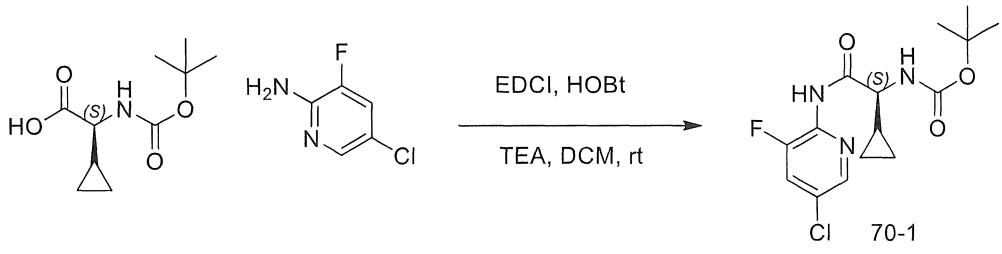
Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân lập thể 740C. LCMS (ES) m/z 472 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,11 – 5,00 (m, 2H), 4,74 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 16,3, 10,0 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,87 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 2,35 – 2,12 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,73 (q, *J* = 9,4 Hz, 2H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 1,56 phút (CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=60:40 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân lập thể 740D. LCMS (ES) m/z 472 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (dt, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H),

7,72 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,09 – 4,97 (m, 2H), 4,78 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 2H), 2,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 2H), 1,94 – 1,80 (m, 2H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 2,98 phút (CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=60:40 ở 1 ml/phút).

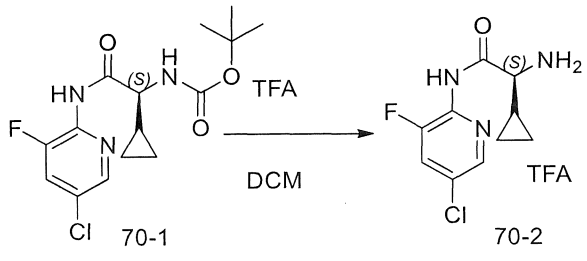
Ví dụ 70: Tổng hợp hợp chất 750

1. Tổng hợp chất trung gian 70-1



Thêm EDCI (1,8 g, 9,3 mmol, 2,0 đương lượng), HOBt (0,63 g, 4,6 mmol, 1,0 đương lượng), và TEA (1,3 mL, 9,3 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa axit (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-xyclopropylaxetic (1,0 g, 4,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (50,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, thêm 5-clo-3-flopyridin-2-amin (0,8 g, 5,6 mmol, 1,2 đương lượng) vào hỗn hợp này. Tiếp tục khuấy hỗn hợp này qua đêm, cô đến khô, pha loãng bằng EA, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng silica gel sử dụng EA/HE làm dung môi rửa giải thu được 730 mg (46%) *tert*-butyl (*S*)-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-xyclopropyl-2-oxoetyl)carbamat (Chất trung gian 70-1) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 344,1 (M+H).

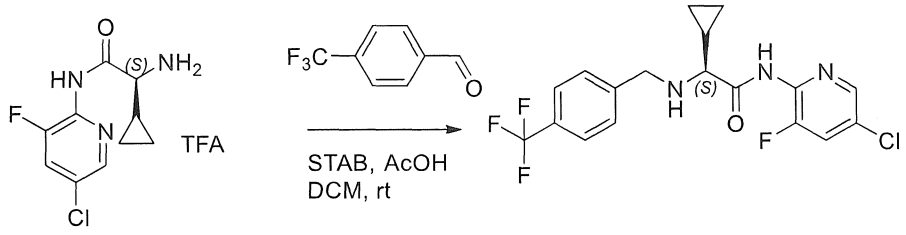
2. Tổng hợp chất trung gian 70-2



Thêm TFA (2,0 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*S*)-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-xyclopropyl-2-oxoetyl)carbamat (560 mg, 1,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (10,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng

trong 1 giờ và cô đến khô thu được 550 mg (98%) (*S*)-2-amino-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-xyclopropylaxetamit 2,2,2-trifloaxetat (Chất trung gian 70-2). LRMS (ES) m/z 244,0 (M+H).

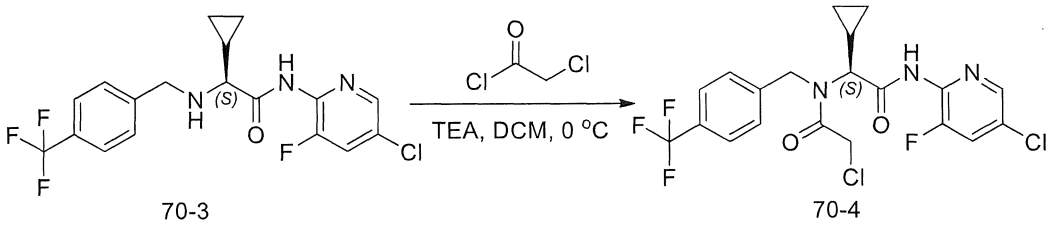
3. Tổng hợp chất trung gian 70-3



70-2 70-3

Thêm 4-(triflometyl)benzaldehyt (177 mg, 1,0 mmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch chứa (*S*)-2-amino-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-xyclopropylaxetamit 2,2,2-trifloaxetat (280 mg, 0,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, thêm STAB (497 mg, 2,3 mmol, 3,0 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl (1N) đến khi độ pH đạt đến 1-2, khuấy trong 10 phút, bazơ hóa đến độ pH 9-10 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng DCM năm lần. Làm khô các dịch chiết hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế bằng silica gel sử dụng gradien EA 20-100%/HE làm dung môi rửa giải thu được 300 mg (95%) (*S*)-*N*-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-xyclopropyl-2-((4-(triflometyl)benzyl)amino)axetamit (Chất trung gian 70-3). LRMS (ES) m/z 402 (M+H).

4. Tổng hợp chất trung gian 70-4

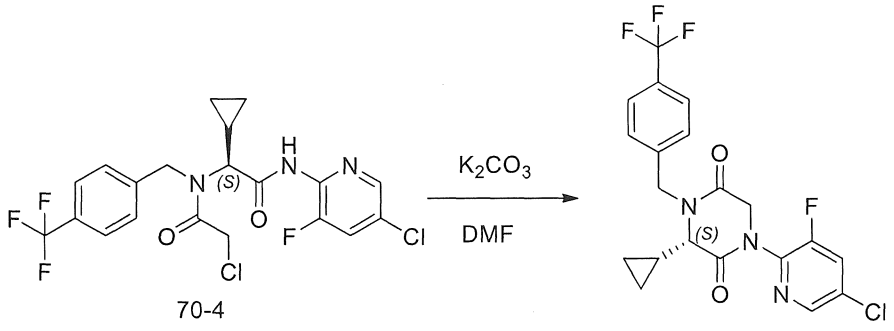


70-3 70-4

Thêm 2-cloaxetyl clorua (110 mg, 1,0 mmol, 1,3 đương lượng) và TEA (0,2 mL, 1,5 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (*S*)-*N*-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-xyclopropyl-2-((4-(triflometyl)benzyl)amino)axetamit (300 mg, 0,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (10,0 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa, và chiết bằng DCM hai lần. Làm khô các dịch chiết hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$ và cô thu được 350 mg

(*S*)-2-clo-*N*-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-xyclopropyl-2-oxoetyl)-N-(4-(triflometyl)benzyl)axetamit (Chất trung gian 70-4). LRMS (ES) m/z 478 (M+H).

5. Tổng hợp hợp chất 750



70-4 Hợp chất 750

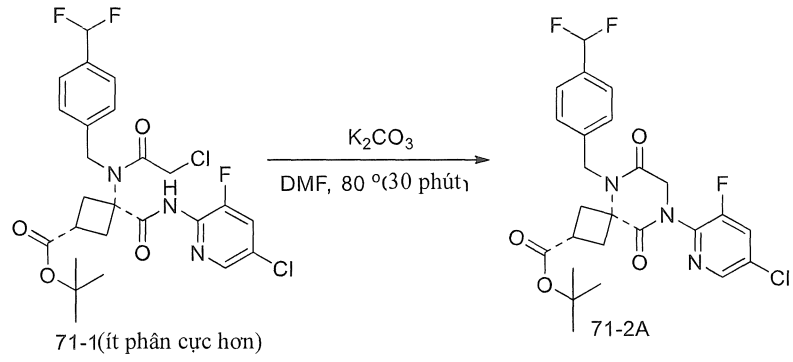
Thêm K_2CO_3 (204 mg, 1,5 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (*S*)-2-clo-*N*-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-xyclopropyl-2-oxoetyl)-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamit (350 mg, 0,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 1 giờ, làm lạnh, pha loãng bằng EA, lọc qua celite, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, gradien qua axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% trong 30 phút) thu được 34 mg (10% qua hai bước) (*S*)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-xyclopropyl-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Hợp chất 750). LRMS (ES) m/z 442 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,18 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,29 (m, 2H), 3,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,15 – 1,02 (m, 1H), 0,67 – 0,45 (m, 3H), 0,38 – 0,27 (m, 1H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự phương pháp được mô tả cho hợp chất 750:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
751	M+H=392,0

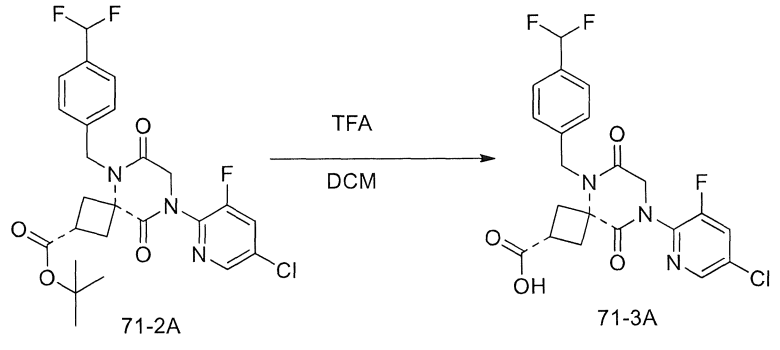
Ví dụ 71: Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang 875A

1. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-2A



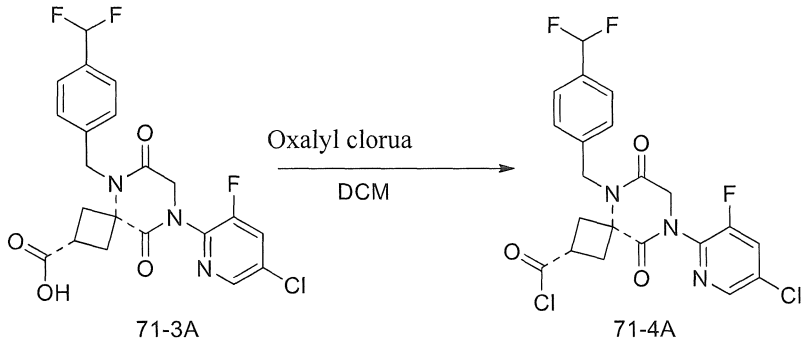
Thêm K_2CO_3 (397 mg, 2,9 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-1A (800 mg, 1,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (3,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 30 phút, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 40-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 510 mg, 68% của chất đồng phân không đối quang của *tert*-butyl 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-2A). LRMS (ES) m/z 468 (M+H-tBu). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

2. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-3A



Thêm TFA (1,0 mL) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-2A (510 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cô để thu được axit tương ứng là chất đồng phân không đối quang của axit 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylic (Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-3A), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

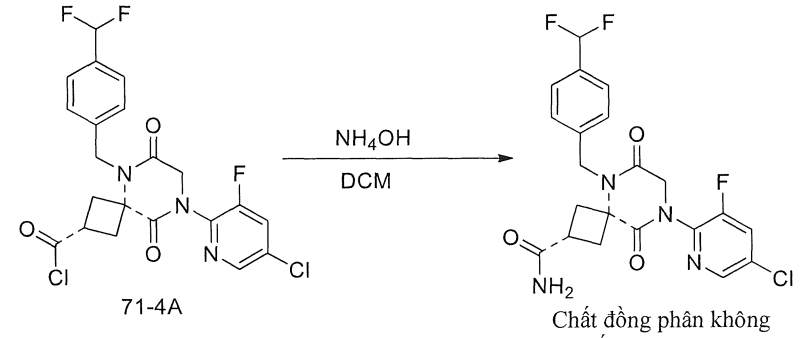
3. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-4A



71-3A 71-4A

Thêm oxalyl clorua (1,0 mL) và một giọt DMF vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-3A (455 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cô để thu được chất đồng phân không đối quang của 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carbonyl clorua (Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-4A), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

4. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang 875A



71-4A

Chất đồng phân không đối quang 875A

Thêm amoni hydroxit (1,0 mL, 30% trọng lượng) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-4A (472 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (10,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 121 mg (27% qua ba bước) chất đồng phân không đối quang của 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit (Chất đồng phân không đối quang 875A). LRMS (ES) m/z 467 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,36 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53

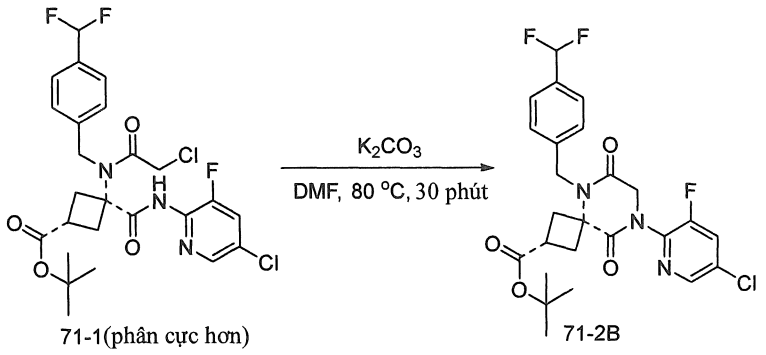
(d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,04 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 2,90-2,76 (m, 4H), 2,01 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Chất đồng phân không đối quang 875A:

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
870A	M+H=499	(400 MHz, Metylen Clorua-d2) δ 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,47 (br, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,05 – 2,69 (m, 8H).
871A	M+H=513	(400 MHz, Metylen Clorua-*d*2) δ 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,41 – 3,27 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H), 2,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 4H).
872A	M+H=451	(400 MHz, Metylen Clorua-d2) δ 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,43 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,03 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 7,3 Hz, 4H).
873A	M+H=465	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,23 (s, 1H), 7,57 – 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,84 – 2,68 (m, 3H), 2,71 – 2,59 (m, 5H).
874A	M+H=479	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,19 (p, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,78 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H).
876A	M+H=435,0	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,23 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,79 – 2,63 (m, 4H).

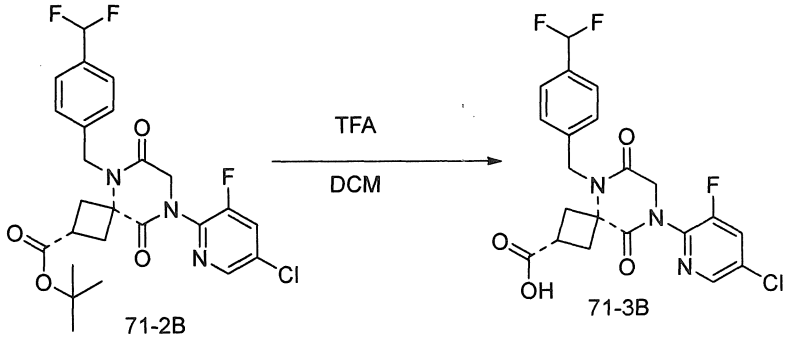
Ví dụ 72: Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang 875B

1. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-2B



Thêm K_2CO_3 (497 mg, 3,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-2B (1000 mg, 1,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (3,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 30 phút, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 40-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 680 mg, 72% của chất đồng phân không đối quang của *tert*-butyl 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-2B). LRMS (ES) m/z 524 (M+H). Như được sử dụng trong ví dụ này, liên kết gạch ngang --- chỉ ra rằng cấu hình hóa học lập thể của vật liệu ban đầu được duy trì trong hợp chất sản phẩm.

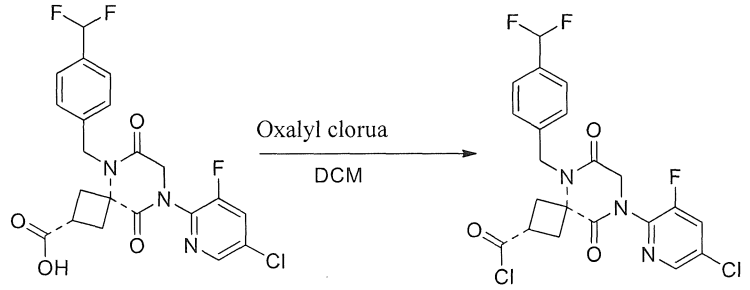
2. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-3B



Thêm TFA (1,0 mL) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-2B (680 mg, 1,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cô để thu

được axit tương ứng là chất đồng phân không đối quang của axit 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylic (Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-3B), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

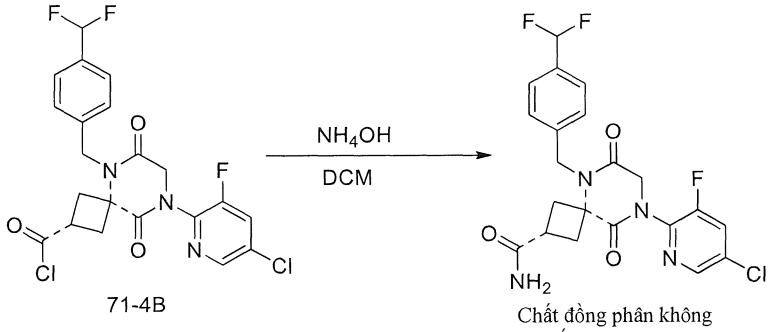
3. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-4B



71-3B 71-4B

Thêm oxalyl clorua (1,0 mL) và một giọt DMF vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-3B (606 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cô để thu được muối clorua của axit tương ứng là chất đồng phân không đối quang của 8-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carbonyl clorua (Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-4B), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

4. Tổng hợp Chất đồng phân không đối quang 875B



71-4B

Chất đồng phân không đối quang 875B

Thêm amoni hydroxit (1,5 mL, 30% trọng lượng) vào dung dịch chứa Chất đồng phân không đối quang của Chất trung gian 71-4B (626 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (10,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, axetonitril 10-100% trong nước cùng với gradien axit formic 0,1% qua 25 phút) thu được 340 mg (57% qua ba bước) chất đồng phân không đối quang của 8-(5-clo-3-

flopyridin-2-yl)-5-(4-(diflometyl)benzyl)-6,9-dioxo-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxamit (Chất đồng phân không đối quang 875B). LRMS (ES) m/z 467 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,71 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,22 – 3,11 (m, 2H), 3,10 – 2,96 (m, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 2H).

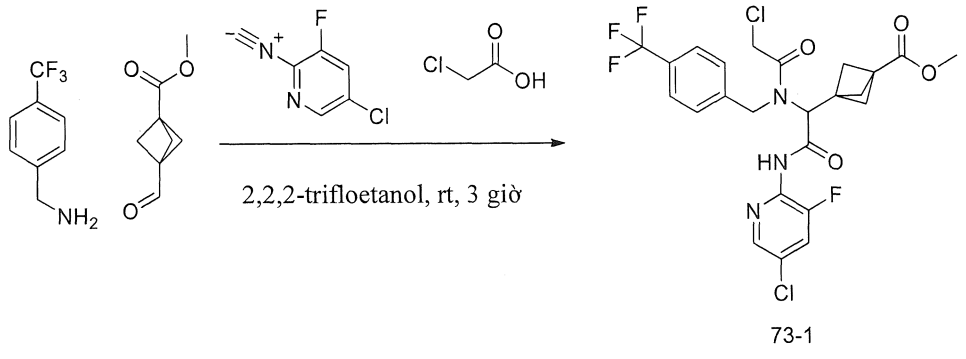
Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Chất đồng phân không đối quang 875B:

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
870B	M+H=499	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,79 – 2,65 (m, 5H).
871B	M+H=513	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,28 (dd, J = 13,8, 8,0 Hz, 2H), 3,00 (p, J = 8,9 Hz, 1H), 2,83 (br, 6H), 2,65 – 2,54 (m, 2H).
872B	M+H=451	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,41 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,08 – 2,98 (m, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,70 – 2,59 (m, 2H).
873B	M+H=465	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 2H), 3,04 – 2,90 (m, 1H), 2,79 – 2,66 (m, 5H).

Chất đồng phân không đối quang số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
874B	M+H=479	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,18 – 3,07 (m, 2H), 2,90 – 2,76 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,53 – 2,42 (m, 2H).
876B	M+H=435,0	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 5,3 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,36 (s, 0H), 4,95 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 3,07 – 2,93 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 2H).
877B	M+H=485	(400 MHz, Metylen Clorua-d2) δ 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 3H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,23 – 3,13 (m, 2H), 3,05 (qd, J = 10,3, 6,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 2H).

Ví dụ 73: Tổng hợp hợp chất 784

1. Tổng hợp chất trung gian 73-1

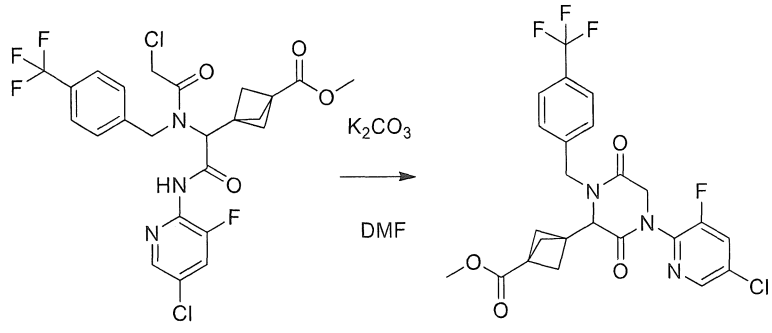


73-1

Thêm metyl 3-formylbixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (500 mg, 3,2 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (4-(triflometyl)phenyl)metanamin (568 mg, 3,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong 2,2,2-trifloetanol (5,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 10 phút, thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (511 mg, 3,2 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (337 mg, 3,6 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp thu được này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng EA/HE thu được 1,8 g (99%) metyl 3-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-2-oxoetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (Chất trung gian 73-1) ở dạng bọt. LRMS (ES) m/z 562 (M+H).

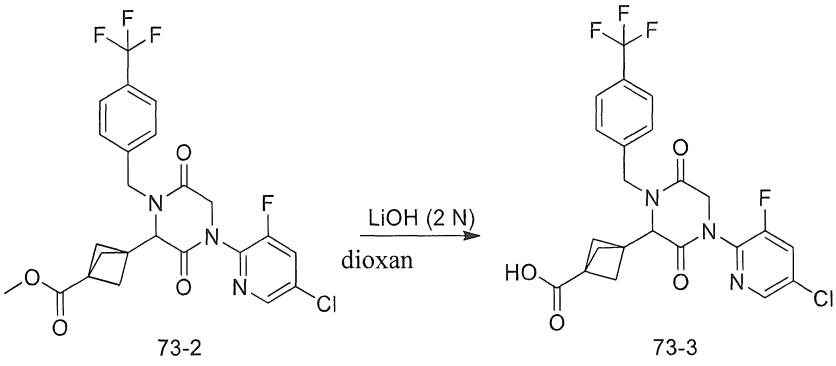
2. Tổng hợp chất trung gian 73-2



73-1 73-2

Thêm K_2CO_3 (0,9 g, 6,4 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-2-oxoetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (1,8 g, 3,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 30 phút, pha loãng bằng EA (20 mL), lọc, và cô. Nghiền nhỏ phần cặn với ACN thu được 1,2 g (71%) metyl 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (Chất trung gian 73-2). LRMS (ES) m/z 526,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 – 7,57 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,45 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 4,01 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,16 (s, 6H).

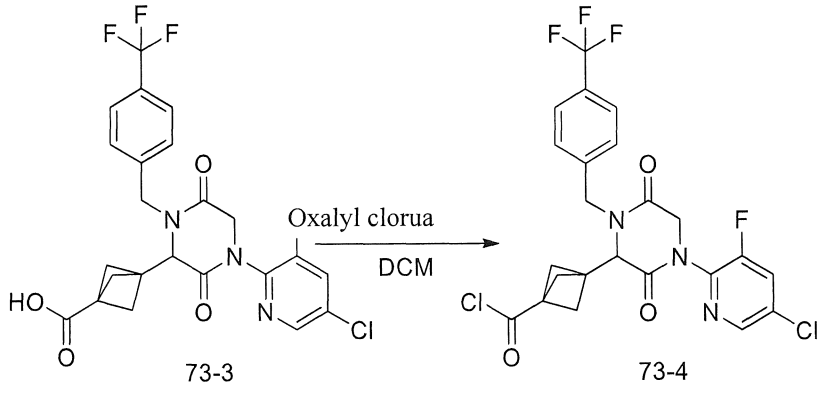
3. Tổng hợp chất trung gian 73-3



73-2 73-3

Thêm LiOH (2,3 mL, 2 N, 4,6 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (1,2 g, 2,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (2,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, axit hóa đến độ pH 1-3, và chiết bằng EA ba lần. Rửa các dịch chiết được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô thu được 1,16 g (99%) axit 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (Chất trung gian 73-3). LRMS (ES) m/z 512 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 8,23 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,43 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 6H).

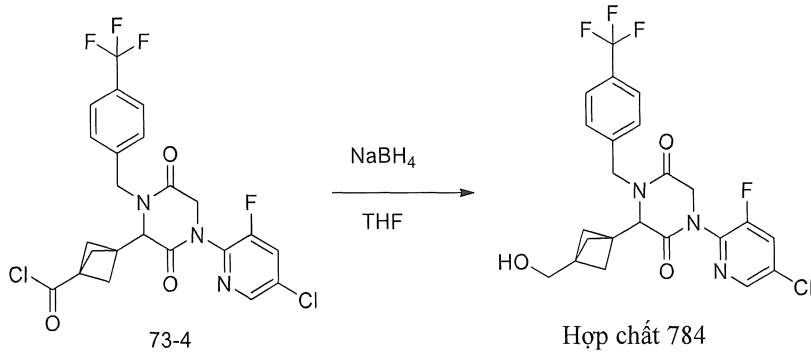
4. Tổng hợp chất trung gian 73-4



73-3 73-4

Thêm oxalyl clorua (0,5 mL) và một giọt DMF vào dung dịch chứa axit 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (80 mg, 0,16 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (6,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cô để thu được 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl clorua (Chất trung gian 73-4), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

5. Tổng hợp hợp chất 784

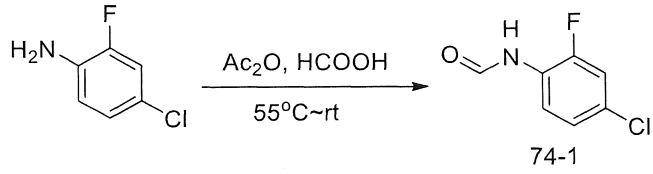


73-4 Hợp chất 784

Thêm natri borohydrua (12 mg, 0,31 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl clorua (0,16 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (6,0 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút, axit hóa đến độ pH 1-3 bằng HCl (1 N), và chiết bằng EA ba lần. Rửa các dịch chiết được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Phenomenex, gemini 5u C18 150 x 21,2 mm, gradien qua axetonitril 10-100% trong nước cùng với axit formic 0,1% trong 25 phút) thu được 14 mg (18% qua hai bước) 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Hợp chất 784). LRMS (ES) m/z 498,1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloform-*d*) δ 8,22 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,45 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 15,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,78 (s, 6H).

Ví dụ 74: Tổng hợp hợp chất 866

1. Tổng hợp chất trung gian 74-1

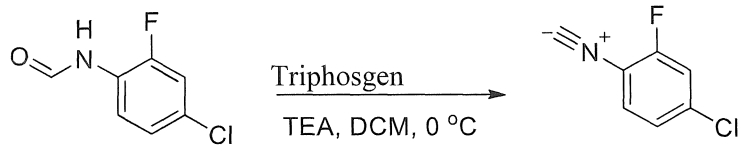


74-1

Khuấy hỗn hợp gồm Ac_2O (14 g, 137 mmol, 4,0 đương lượng) và axit formic (154 g, 154 mmol, 4,5 đương lượng) ở 55 °C trong 2 giờ. Thêm từng giọt 4-clo-2-floanilin (5 g, 34,4 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô trong áp suất giảm, và nghiền nhỏ với Et_2O thu được 5,3 g (84%) *N*-(4-clo-2-flophenyl)formamit (Chất trung gian 74-1) ở dạng chất rắn

màu trắng. LRMS (ES) m/z 174 (M+H). ^{1}H NMR (NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,36 (m, 1H), 7,25 (ddd, J = 8,8, 2,4, 1,3 Hz, 1H).

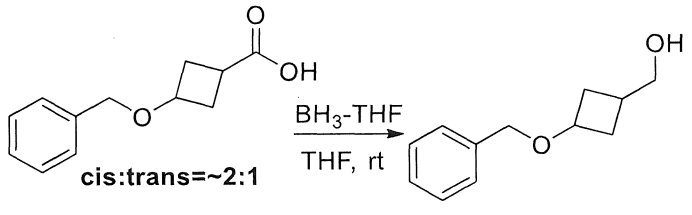
2. Tổng hợp chất trung gian 74-2



74-1 74-2

Thêm từng giọt triphosgen (3,8 g, 12,6 mmol, 0,43 đương lượng) trong DCM (20 mL) vào dung dịch được khuấy chứa *N*-(4-clo-2-flophenyl)formamit (5,1 g, 29,4 mmol, 1,0 đương lượng) và TEA (9,0 g, 87,9 mmol, 6 đương lượng) trong DCM (100 mL) được làm lạnh đến 0 °C trong khoảng thời gian 10 phút. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, làm lạnh đến 0 °C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng silica gel sử dụng PE/EA (10/1) làm dung môi rửa giải thu được 13 g (27% tinh khiết) 4-clo-2-flo-1-isoxyanobenzen (Chất trung gian 74-2) ở dạng chất rắn màu vàng. LRMS (ES) m/z 156 (M+H).

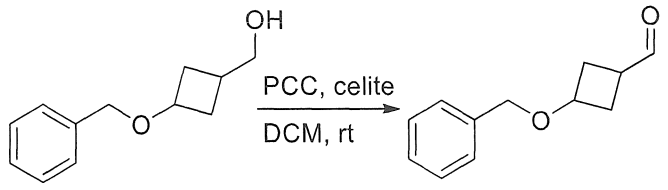
3. Tổng hợp chất trung gian 74-3



74-3

Thêm từng giọt BH_3-THF (1 M trong THF, 157,6 mL, 157,6 mmol, 5,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-(benzyloxy)xyclobutan-1-carboxylic (6,5 g, 31,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (50 mL) được làm lạnh đến 0 °C trong khoảng thời gian 1 giờ. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, làm lạnh đến 0 °C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH, và cô trong áp suất giảm thu được 6,9 g (3-(benzyloxy)xyclobutyl)metanol (Chất trung gian 74-3) ở dạng chất rắn màu vàng. LRMS (ES) m/z 193 (M+H).

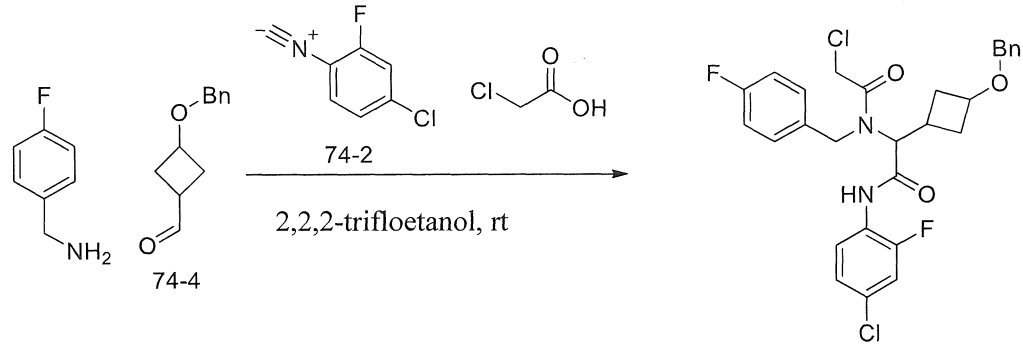
4. Tổng hợp chất trung gian 74-4



74-3 74-4

Thêm celite (13 g, 216,3 mmol, 6,1 đương lượng) vào dung dịch chứa PCC (11,4 g, 53,1 mmol, 1,5 đương lượng) trong DCM (70 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, thêm (3-(benzyloxy)xyclobutyl)metanol (6,8 g, 35,3 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng Et_2O (140 mL), lọc bỏ chất rắn, và cô trong áp suất giảm thu được 6 g 3-(benzyloxy)xyclobutan-1-carbaldehyt (Chất trung gian 74-4) ở dạng chất rắn màu vàng. LRMS (ES) m/z 191 (M+H).

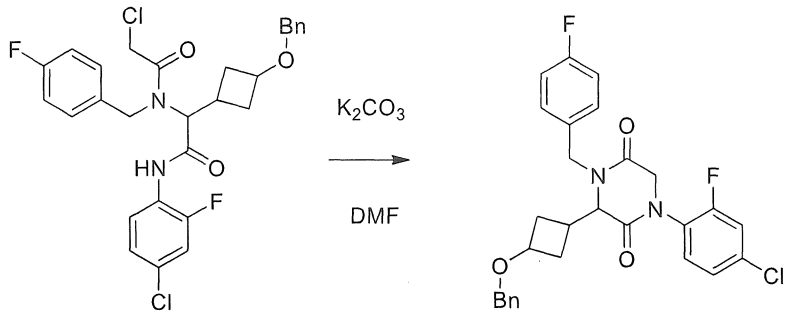
5. Tổng hợp chất trung gian 74-5



74-5

Thêm 3-(benzyloxy)xyclobutan-1-carbaldehyt (673 mg, 3,5 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-flophenylmetanamin (441 mg, 3,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong 2,2,2-trifloetanol (10,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm 4-clo-2-flo-1-isoxyanobenzen (1,85 g, 27% tinh khiết, 3,2 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (331 mg, 3,5 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp thu được này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng EA/PE (1/6) thu được 1,1 g 2-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-*N*-(4-clo-2-flophenyl)-2-(2-clo-*N*-(4-flobenzyl)axetamido)axetamit (Chất trung gian 74-5) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 562 (M+H).

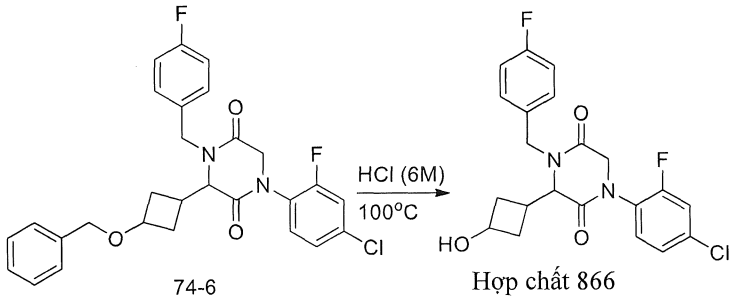
6. Tổng hợp chất trung gian 74-6



74-5 74-6

Thêm K_2CO_3 (555 mg, 4,0 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-*N*-(4-clo-2-flophenyl)-2-(2-clo-*N*-(4-flobenzyl)axetamido)axetamit (1,1 g, 2,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (15,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, pha loãng bằng nước (30 mL), và chiết bằng EA (30 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (30 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong áp suất giảm thu được 1 g 3-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-flobenzyl)piperazin-2,5-dion (Chất trung gian 74-6). LRMS (ES) m/z 511 (M+H).

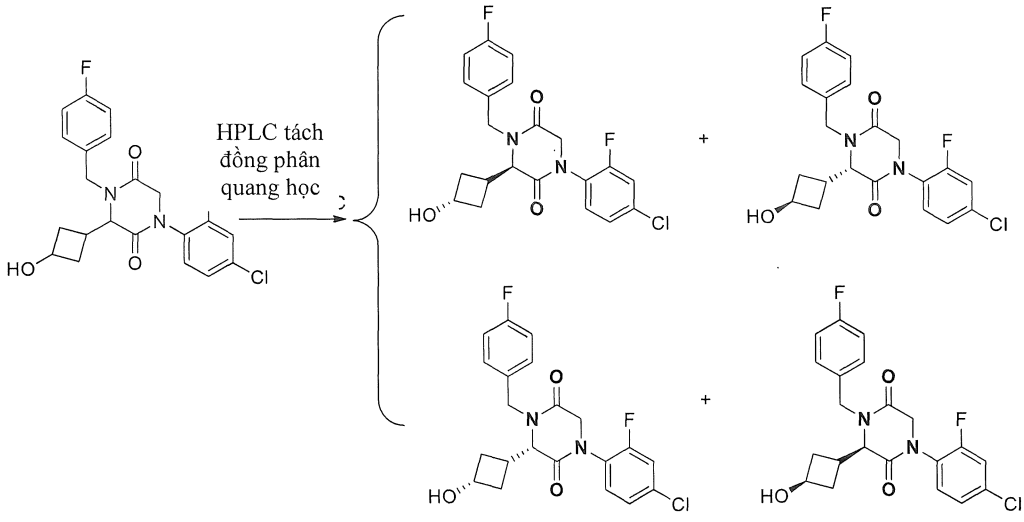
7. Tổng hợp hợp chất 866



74-6 Hợp chất 866

Khuấy dung dịch chứa 3-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-flobenzyl)piperazin-2,5-dion (700 mg, 1,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong HCl (6 N, 15 mL) ở 100 °C qua đêm, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cô trong áp suất giảm, pha loãng bằng nước, điều chỉnh độ pH đến 9 bằng natri bicacbonat, và chiết bằng EA (20 mL) hai lần. Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây: (SHIMADZU (HPLC-01)): Cột, Cột XBridge Prep C18 OBD , 5um,19*150 mm; pha động, Nước (NH_4HCO_3 10mM) và ACN (gradien 25% đến 50% trong 8 phút); Bộ dò UV 254 nm) thu được 230 mg 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-flobenzyl)-3-(3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion (Hợp chất 866). LRMS (ES) m/z 421 (M+H).

8. Tách đồng phân lập thể của hợp chất 866: các chất đồng phân lập thể 866A, 866B, 866C, và 866D



Tinh chế các chất đồng phân lập thể của 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-(4-flobenzyl)-3-(3-hydroxyxyclobutyl)piperazin-2,5-dion (230 mg, 0,55 mmol, 1,0 đương lượng) bằng HPLC phân tách các đồng phân quang học điều chế có các điều kiện sau đây : Cột, CHIRALPAK IF, 2*25cm,5um; pha động, MTBE (NH_3 10 mM/MeOH) và EtOH (giữ ở EtOH 5% trong 13 phút); Bộ dò, UV 254nm/220nm) thu được 86 mg Đồng phân lập thể 866A, 23 mg Đồng phân lập thể 866D, và 100 mg hỗn hợp gồm Đồng phân lập thể 866B và Đồng phân lập thể 866C, mà được tinh chế tiếp bằng HPLC tách đồng phân quang học với điều kiện sau đây; Cột CHIRALPAK IG 20*25cm,5um; pha động, MTBE (NH_3 10 mM/MeOH) và EtOH (giữ ở EtOH 30% trong 10 phút); Bộ dò, UV 254nm/220nm) thu được 68 mg Đồng phân lập thể 866B và 18 mg Đồng phân lập thể 866C ở dạng các chất rắn màu trắng.

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân lập thể 866A. LCMS (ES) m/z 421 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,13 – 4,98 (m, 2H), 4,72 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,75 (s, 2H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 0,90 phút (CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=70:30 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân lập thể 866B. LCMS (ES) m/z 421 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,1 Hz, 1H),

4,21 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,27 – 2,17 (m, 3H), 1,74 (s, 2H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 1,5 phút (CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=70:30 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân lập thể 866C. LCMS (ES) m/z 421 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 – 7,49 (m, 2H), 7,44 – 7,29 (m, 3H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 5,06 – 4,94 (m, 2H), 4,77 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,08 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,94 (dq, J = 9,2, 4,7, 2,8 Hz, 1H), 2,23 (qd, J = 8,0, 6,6, 4,7 Hz, 2H), 1,88 (td, J = 8,8, 4,5 Hz, 2H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 0,89 phút (CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=70:30 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân lập thể 866D. LCMS (ES) m/z 421 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,29 (m, 3H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 5,07 – 4,94 (m, 2H), 4,77 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,95 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,23 (qd, J = 8,2, 6,6, 4,5 Hz, 2H), 1,87 (ddd, J = 13,0, 8,9, 4,2 Hz, 2H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 1,86 phút (CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=70:30 ở 1 ml/phút).

Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho các chất đồng phân lập thể 866A, 866B, 866C, và 866D:

Số hiệu	**CÁC ĐIỀU KIỆN HPLC**
Q	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
V	CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=70:30 ở 1 ml/phút
W	CHIRALPAK IG-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=60:40 ở 1 ml/phút

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
889A	M+H=530,0	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,44 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,39 (m, 2H), 4,21 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 3,74 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,24 – 3,19 (m, 3H), 2,56 – 2,23 (m, 3H), 1,91 (q, J = 10,2 Hz, 2H).
889B	M+H=530,0	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,36 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,69 – 4,45 (m, 2H), 4,25 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,05 (h, J = 8,4 Hz, 1H), 2,38 – 2,09 (m, 4H).
890A	M+H=436,1	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 5,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,69 – 4,42 (m, 2H), 4,13 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,11 – 2,95 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 2H), 2,23 – 2,07 (m, 2H).
890B	M+H=436,0	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,10 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,65 – 4,43 (m, 2H), 4,12 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,73 (tt, J = 7,9, 6,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,51 – 2,33 (m, 2H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 2H).

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
891A	M+H=468,1	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,71 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,66 – 4,46 (m, 2H), 4,22 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,12 – 2,92 (m, 1H), 2,54 – 2,07 (m, 4H).
891B	M+H=468,1	(400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,71 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,66 – 4,46 (m, 2H), 4,22 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,12 – 2,92 (m, 1H), 2,54 – 2,07 (m, 4H).
740A	M+H=472	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,12 – 5,00 (m, 2H), 4,74 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 16,3, 9,8 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,86 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,43 – 2,12 (m, 3H), 1,73 (q, J = 9,4 Hz, 2H).
740B	M+H=472	(300 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,09 – 4,97 (m, 2H), 4,78 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,97-2,94 (,m 1H), 2,26-2,28 (m, 2H), 1,87 (td, J = 8,8, 4,4 Hz, 2H).

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
740C	M+H=472	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,11 – 5,00 (m, 2H), 4,74 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 16,3, 10,0 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,87 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 2,37 – 2,04 (m, 3H), 1,73 (q, J = 9,4 Hz, 2H).
740D	M+H=472	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (dt, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,09 – 4,97 (m, 2H), 4,78 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 2H), 2,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 2H), 1,94 – 1,80 (m, 2H).
892A	M+H=422	(300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,17 – 7,04 (m, 2H), 5,20 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 26,0, 6,9 Hz, 2H), 2,50 – 2,26 (m, J = 6,5 Hz, 3H), 1,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H).
892B	M+H=422	(300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,18 – 7,04 (m, 2H), 5,16 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 2H), 4,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,19 – 3,00 (m, 1H), 2,38 (dtt, J = 13,3, 6,6, 3,1 Hz, 2H), 2,15 – 1,96 (m, 2H).

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
892C	M+H=422	(300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,09 – 3,92 (m, 2H), 2,39 (dh, J = 14,1, 7,4, 6,9 Hz, 3H), 1,94 – 1,80 (m, 2H).
892D	M+H=422	(300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 5,16 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 2H), 4,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,08 (dq, J = 15,5, 8,3, 7,7 Hz, 1H), 2,39 (dtt, J = 12,3, 6,0, 3,3 Hz, 2H), 2,05 (dtt, J = 13,1, 8,9, 4,1 Hz, 2H).
893A	M+H=438	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 23,0, 16,1 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 15,7, 9,6 Hz, 3H), 1,79 – 1,67 (m, 2H).
893B	M+H=438	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 5,07 – 4,90 (m, 2H), 4,77 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 16,3, 8,1 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,06 – 2,81 (m, 1H), 2,22 (dt, J = 12,3, 6,6 Hz, 2H), 1,94 – 1,77 (m, 2H).

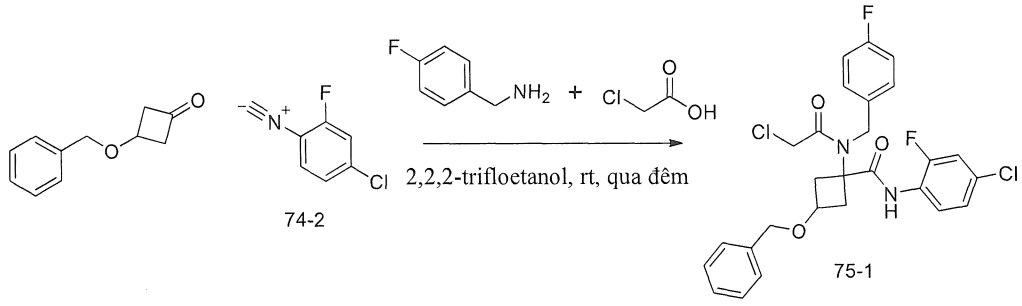
Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
893C	M+H=438	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,86 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,32 – 2,12 (m, 3H), 1,72 (q, J = 9,0 Hz, 2H).
893D	M+H=438	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 5,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 16,3, 8,1 Hz, 2H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 4,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 22,1 Hz, 1H), 2,22 (dt, J = 12,3, 6,5 Hz, 2H), 1,86 (td, J = 11,9, 11,2, 4,2 Hz, 2H).
894A	M+H=418	(300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 5,25 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,50 – 2,35 (m,3H), 2,34 (s, 3H), 1,88 (t, J = 8,7 Hz, 2H).
894B	M+H=418	(300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 5,22 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,36 – 4,18 (m, 2H), 3,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,09 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 – 1,95 (m, 2H).

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z	^{1}H NMR
894C	M+H=418	(300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 5,25 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,49-2,29 (m, 6H), 1,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H).
894D	M+H=418	(300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 4H), 5,22 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,36 – 4,18 (m, 2H), 3,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,09 (h, J = 8,3 Hz, 1H), 2,37 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 5H), 2,16 – 1,93 (m, 2H).

Hợp chất số	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện HPLC
740A	0,85	W
740B	0,82	W
740C	1,56	W
740D	2,98	W
892A	0,95	Q
892B	0,98	Q
892C	1,49	Q
892D	1,88	Q
893A	1,37	T
893B	1,40	T
893C	2,00	T
893D	2,80	T
894A	2,73	V
894B	3,86	V
894C	1,16	V
894D	1,17	V

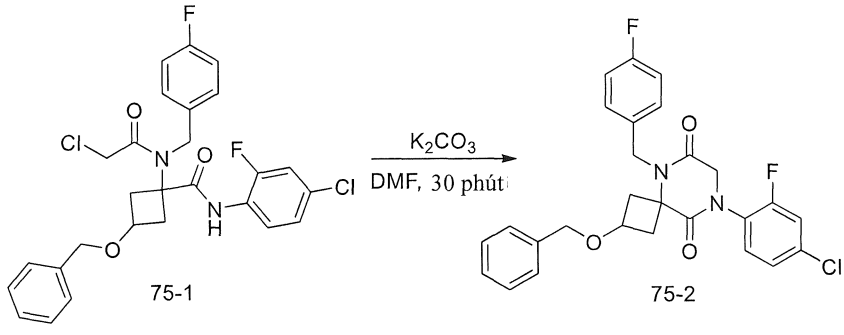
Ví dụ 75: Tổng hợp hợp chất 867

1. Tổng hợp chất trung gian 75-1



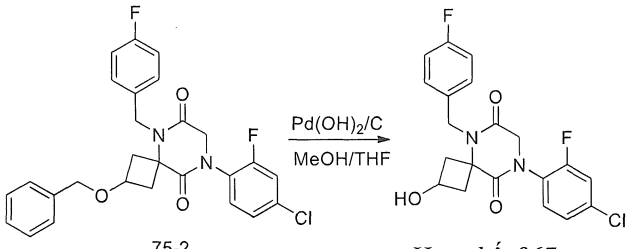
Thêm 3-(benzyloxy)xyclobutan-1-on (500 mg, 2,8 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-flophenylmetanamin (355 mg, 2,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong 2,2,2-trifloetanol (10,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm 4-clo-2-flo-1-isoxyanobenzen (1,5 g, hỗn hợp chưa tinh chế) và axit cloaxetic (266 mg, 2,8 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp thu được này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng EA/PE (1/5) thu được 1,1 g (21%) 3-(benzyloxy)-*N*-(4-clo-2-flophenyl)-1-(2-clo-*N*-(4-flobenzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxamit (Chất trung gian 75-1) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 533 (M+H).

2. Tổng hợp chất trung gian 75-2



Thêm K_2CO_3 (285 mg, 2,0 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)-*N*-(4-clo-2-flophenyl)-1-(2-clo-*N*-(4-flobenzyl)axetamido)xyclobutan-1-carboxamit (546 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (8,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, pha loãng bằng nước (20 mL), và chiết bằng EA (60 mL) ba lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (30 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong áp suất giảm thu được 550 mg 2-(benzyloxy)-8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-flobenzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (Chất trung gian 75-2). LRMS (ES) m/z 497 (M+H).

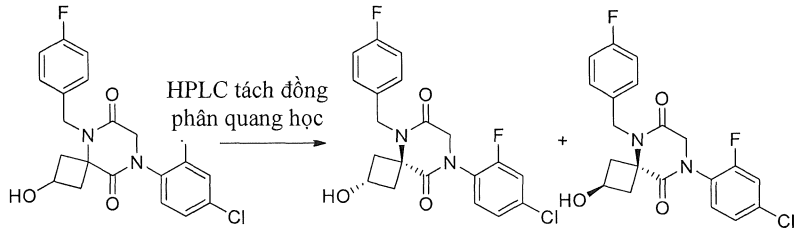
3. Tổng hợp hợp chất 867



75-2 Hợp chất 867

Thêm $Pd(OH)_2/C$ (132 mg) trong các phần nhỏ vào dung dịch được khuấy chứa 2-(benzyloxy)-8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-flobenzyl)-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (660 mg, 1,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (7 mL) và THF (7 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong khí hydro (bình cầu), lọc bỏ chất rắn, cô, và tinh chế bằng HPLC điều chế có các điều kiện sau đây: (SHIMADZU) Cột, Cột XBridge Prep C18 OBD, 5um,30*150 mm; pha động, Nước (NH_4HCO_3 10 mM) và ACN (gradien 25% lên đến 50% trong 8 phút); Bộ dò UV 254 nm) thu được 150 mg (27%) 8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-flobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (Hợp chất 867). LRMS (ES) m/z 407 (M+H).

4. Tách các đồng phân không đối quang của hợp chất 867: Các chất đồng phân không đối quang 867A và 867B



Tinh chế hợp chất raxemic của 8-(4-clo-2-flophenyl)-5-(4-flobenzyl)-2-hydroxy-5,8-diazaspiro[3.5]nonan-6,9-dion (150 mg, 0,37 mmol, 1,0 đương lượng) bằng HPLC phân tách các đồng phân quang học điều chế có các điều kiện sau đây: Cột, CHIRALPAK IF-3, 2*25mm, 5um; pha động, Hex (8 mM, NH_3 trong MeOH) và EtOH (60/40); Bộ dò, UV254nm) thu được 89 mg pic rửa giải thứ nhất (Chất đồng phân không đối quang 867A) và 31 mg pic rửa giải thứ hai (Chất đồng phân không đối quang 867B) ở dạng các chất rắn màu trắng

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 867A. LCMS (ES) m/z 407 (M+H). ^1H NMR (NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,67 – 7,50 (m, 2H), 7,40 (ddd, J = 8,6, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,75 – 2,55

(m, 1H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 1,79 phút (CHIRALPAK IF-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; HEX (DEA 0,1%): EtOH=60:40 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của Chất đồng phân không đối quang 867B. LCMS (ES) m/z 407 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,31 – 7,13 (m, 4H), 5,32 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,93 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,31 (d, J = 9,7 Hz, 2H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 2,66 phút (CHIRALPAK IF-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; HEX (DEA 0,1%): EtOH=60:40 ở 1 ml/phút).

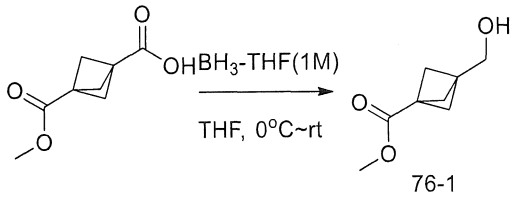
Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Các chất đồng phân không đối quang 867A và 867B:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/Z	^{1}H NMR
764	M+H=408,0	^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,28 – 8,20 (m, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 7,03 – 6,93 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,42 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,29 – 4,04 (m, 1,5H), 3,22 (s, 0,3H), 2,91 (ddd, J = 10,1, 7,0, 3,0 Hz, 1H), 2,86 – 2,72 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 14,9, 3,8 Hz, 1H), 2,31 (ddd, J = 10,0, 6,8, 3,0 Hz, 1H), 0,83 (s, 0H).
764A	M+H=408,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 2H), 2,40 – 2,31 (m, 2H).
764B	M+H=408,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,18 – 4,06 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,69 – 2,58 (m, 2H).

Hợp chất số	LRMS (ES) m/Z	^{1}H NMR
868A	M+H=404,0	^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (q, J = 8,1 Hz, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,23 – 4,11 (m, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,91 (s, 1H).
868B	M+H=404,0	^{1}H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d_2) δ 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,11 – 6,98 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,21 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 14,8, 3,8 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H).
869A	M-H=422	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 5,35 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,08 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 2H), 2,65 – 2,53 (m, 2H).
869B	M+H=424	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,94 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 2,31 (dd, J = 11,3, 8,1 Hz, 2H).

Ví dụ 76: Tổng hợp hợp chất 838

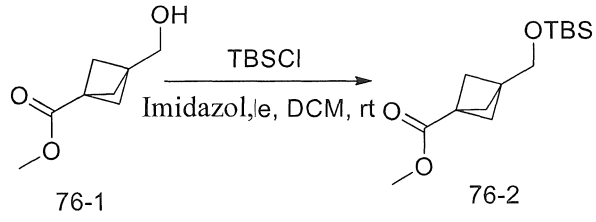
1. Tổng hợp chất trung gian 76-1



76-1

Thêm từng giọt BH_3-THF (1 M/THF, 162 mL, 162 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa axit metyl 3-(metoxycarbonyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (23,0 g, 135,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (400,0 mL) ở 0 °C trong khoảng thời gian 1 giờ. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, làm lạnh đến 0 °C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH, và cô trong áp suất giảm thu được 21 g (99%) metyl 3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (Chất trung gian 76-1) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 157 (M+H).

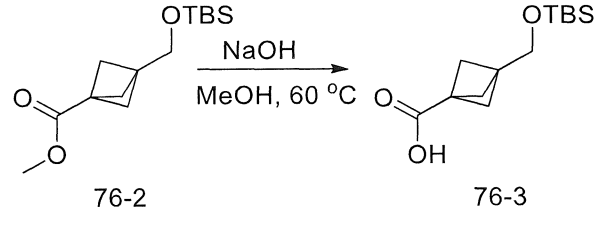
2. Tổng hợp chất trung gian 76-2



76-1 76-2

Thêm TBSCl (19,0 g, 126,1 mmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (15,0 g, 96,0 mmol, 1,0 đương lượng) và imidazol (18,0 g, 264,4 mmol, 2,75 đương lượng) trong DCM (300,0 mL) được làm lạnh đến 0 °C . Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và lọc qua nút celite. Cô dịch lọc trong áp suất giảm, hòa tan lại trong EA (300mL), và thêm nước (300 mL) vào hỗn hợp này. Chiết lớp nước bằng EA (300 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (300 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel sử dụng PE/EA (20/1) làm dung môi rửa giải thu được 28 g (86%) metyl 3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (Chất trung gian 76-2) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 271 (M+H).

3. Tổng hợp chất trung gian 76-3

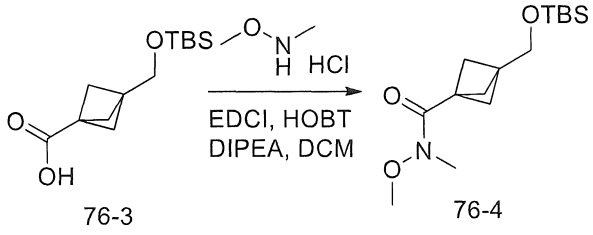


76-2 76-3

Thêm NaOH (4,6 g, 115,0 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (28,0 g, 103,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (250,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 1 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, axit hóa đến độ pH 4 bằng HCl (4 N/nước), cô

trong áp suất giảm, thêm nước (300 mL) vào hỗn hợp này, và chiết bằng EA (300 mL) hai lần. Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (300 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong áp suất giảm thu được 24 g (90%) axit 3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (Chất trung gian 76-3) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 257 (M+H).

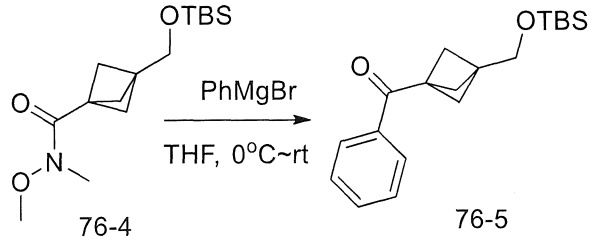
4. Tổng hợp chất trung gian 76-4



76-3 76-4

Thêm EDCI (23,3 g, 121,7 mmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (24,0 g, 93,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (400,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm HOBt (2,4 g, 17,8 mmol, 0,19 đương lượng), DIEA (38,7 g, 299,5 mmol, 3,2 đương lượng), và *N*,*O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (18,0 g, 184,4 mmol, 2,0 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, rửa bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa (300 mL) một lần và nước muối (300 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong áp suất giảm thu được 28 g (độ tinh khiết 90%) 3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-metoxy-*N*-metylbixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit (Chất trung gian 76-4) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 300 (M+H).

5. Tổng hợp chất trung gian 76-5

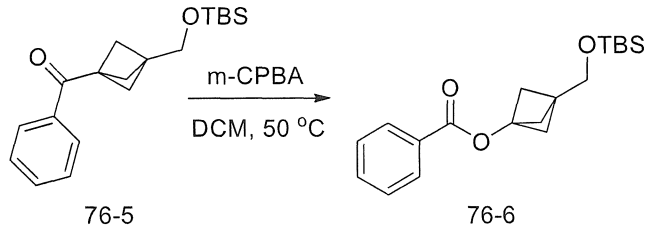


76-4 76-5

Thêm từng giọt phenylmagie bromua (3 M. 38 mL, 114 mmol, 1,22 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-*N*-metoxy-*N*-metylbixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit (28,0 g, 93,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (280,0 mL) được làm lạnh đến 0 °C qua khoảng thời gian 30 phút trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, làm lạnh đến 0 °C, dập tắt phản

ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (300 mL), và chiết bằng EA (400 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (400 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cột sắc ký silica gel rửa giải bằng PE/EA (10/1) thu được 17 g (57%) (3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)(phenyl)metanon (Chất trung gian 76-5) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 317 (M+H).

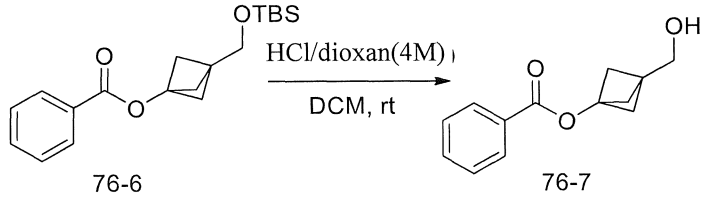
6. Tổng hợp chất trung gian 76-6



76-5 76-6

Thêm m-CPBA (24,0 g, 118,2 mmol, 2,2 đương lượng, độ tinh khiết 85%) vào dung dịch chứa (3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)(phenyl)metanon (17,0 g, 53,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (340,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 2 ngày, làm lạnh đến 0 °C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHSO_3$ bão hòa (200 mL), và chiết bằng EA (200 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa (200 mL) một lần và nước muối (200 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong áp suất giảm thu được 18 g (độ tinh khiết 90%, 90%) 3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl benzoat (Chất trung gian 76-6) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 333 (M+H).

7. Tổng hợp chất trung gian 76-7

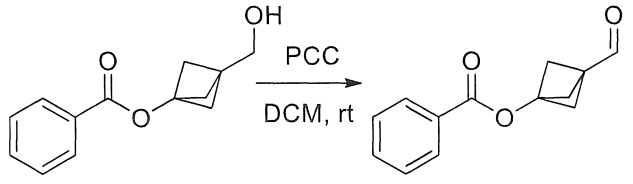


76-6 76-7

Thêm HCl (4 N/dioxan, 45 mL, 180 mmol) vào dung dịch chứa 3-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl benzoat (18,0 g, 54,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (180,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, cô trong áp suất giảm, pha loãng bằng nước (200 mL), và chiết bằng EA (200 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cột sắc ký silica gel rửa giải bằng PE/EA

(3/1) thu được 6,2 g (52%) 3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl benzoat (Chất trung gian 76-7) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 219 (M+H).

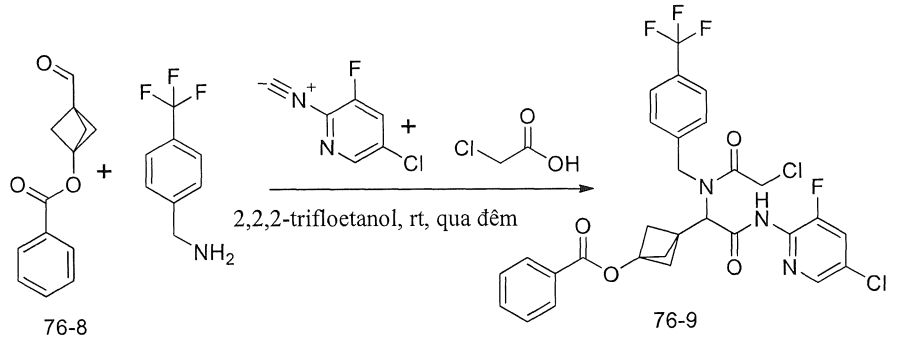
8. Tổng hợp chất trung gian 76-8



76-7 76-8

Thêm PCC (7,35 g, 34,1 mmol, 1,2 đương lượng) trong các phần nhỏ vào dung dịch chứa 3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl benzoat (6,2 g, 28,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (60,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng ete (120 mL), khuấy trong 20 phút, lọc bỏ chất rắn, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cột sắc ký silica gel rửa giải bằng PE/EA (10/1) thu được 2,7 g (độ tinh khiết 65%) 3-formylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl benzoat (Chất trung gian 76-8) ở dạng chất rắn màu vàng. LRMS (ES) m/z 217 (M+H).

9. Tổng hợp chất trung gian 76-9

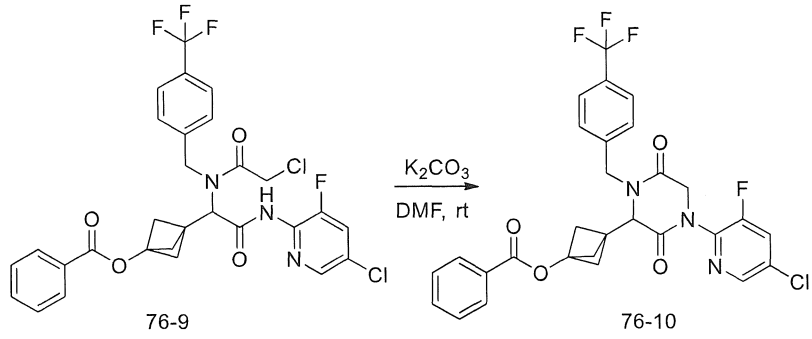


76-8 76-9

Thêm 3-formylbixyclo[1.1.1]pentan-1-yl benzoat (420 mg, 1,3 mmol, 1,1 đương lượng, độ tinh khiết ~65%) vào dung dịch chứa (4-(triflometyl)phenyl)metanamin (221,5 mg, 1,3 mmol, 1,1 đương lượng) trong trifloetanol (5,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (180 mg, 1,15 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (119,5 mg, 1,3 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cột sắc ký silica gel, rửa giải bằng PE/EtOAc (5:1) thu được 640 mg (89%) 3-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-2-

oxoetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl benzoat (Chất trung gian 76-9) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 624 (M+H).

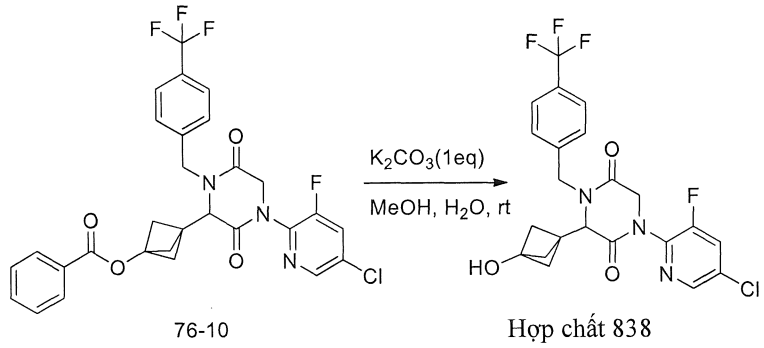
10. Tổng hợp chất trung gian 76-10



76-9 76-10

Thêm kali cacbonat (283 mg, 2,0 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-2-oxoetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl benzoat (640 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (10,0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, pha loãng bằng nước (20 mL), và chiết bằng EA (20 mL) hai lần. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong áp suất giảm thu được 600 mg (99%) 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl benzoat (Chất trung gian 76-10) ở dạng dầu màu nâu. LRMS (ES) m/z 588 (M+H).

11. Tổng hợp hợp chất 838

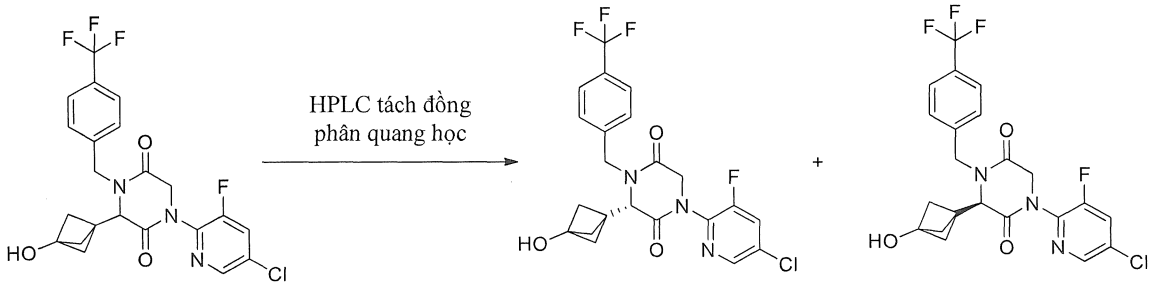


76-10 Hợp chất 838

Thêm kali cacbonat (105,8 mg, 0,77 mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3,6-dioxo-1-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl benzoat (450 mg, 0,77 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm MeOH và nước (5/1, 12 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng RP-HPLC sử dụng điều kiện sau đây: Cột XBridge Prep OBD C18 3*15cm, 5 um; pha động axetonitril trong nước (NH_4HCO_3 10 mM) gradien

từ 45 đến 75% trong 8 phút; bộ dò, UV254 nm thu được 190 mg 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (Hợp chất 838) ở dạng dầu màu trắng. LRMS (ES) m/z 484 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,12 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,50 (dd, J = 16,8, 8,9 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,43 (s, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 1,36 (s, 3H).

12. Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 838: Các chất đồng phân đối ảnh 838A và 838B



Hợp chất raxemic 1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-3-(3-hydroxybixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4-(4-(triflometyl)benzyl)piperazin-2,5-dion (140 mg) được phân tách bởi HPLC tách đồng phân quang học có các điều kiện sau đây (Cột, CHIRALPAK ID-2, 2*25cm,5um ; pha động, MTBE 50% (NH_3 10 mM trong MeOH) trong EtOH; tốc độ dòng : 13 mL/phút; bộ dò, UV 220/254 nm) thu được 60 mg (pic rửa giải thứ nhất) của chất đồng phân đối ảnh 838A và 60 mg (pic rửa giải thứ hai) của chất đồng phân đối ảnh 838B ở dạng các chất rắn màu trắng.

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 838A. LCMS (ES) m/z 484 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,12 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,50 (dd, J = 16,8, 9,0 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 0,89 phút (CHIRALPAK ID-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE (DEA 0,1%): EtOH=50:50 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 838B. LCMS (ES) m/z 484 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,12 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,73 (d, J =

17,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,50 (dd, J = 16,8, 9,0 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 1,75 phút (CHIRALPAK ID-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE (DEA 0,1%): EtOH=50:50 ở 1 ml/phút).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 838:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
841	M+H=450
844	M+H=434
849	M+H=466
852	M+H=430

Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Các chất đồng phân đối ảnh 838A và 838B:

Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC

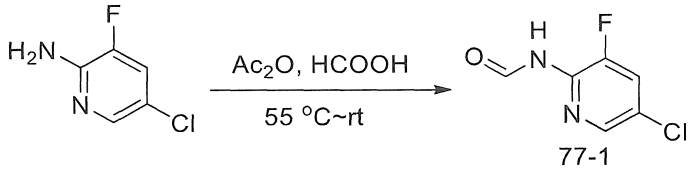
Số hiệu	**CÁC ĐIỀU KIỆN HPLC**
X	CHIRALPAK ID-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro;MtBE(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
Y	CHIRALPAK IA-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro;MtBE(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
Z	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro;(Hex:DCM=3:1)(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút

Chất đồng phân đối ảnh số	LRMS (ES) m/z	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC

841A	M+H=450	1,06	X
841B	M+H=450	2,38	X
844A	M+H=434	1,46	Y
844B	M+H=434	2,27	Y
849A	M+H=466	1,60	Z
849B	M+H=466	2,32	Z
852A	M+H=430	1,58	Y
852B	M+H=430	2,11	Y

Ví dụ 77: Tổng hợp chất trung gian 77-2 (5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin)

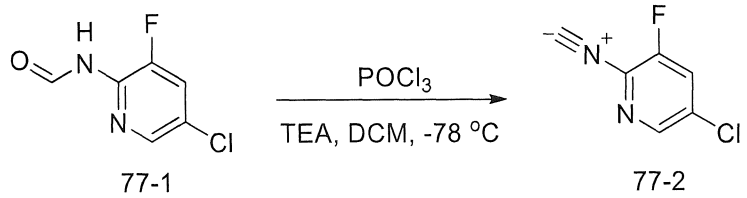
1. Tổng hợp chất trung gian 77-1



77-1

Khuấy hỗn hợp gồm Ac_2O (280 g, 2,7 4mol, 4,0 đương lượng) và axit formic (140 g, 3,43 mol, 4,5 đương lượng) ở 55 °C trong 2 giờ. Thêm từng giọt 5-clo-3-flopyridin-2-amin (100 g, 682 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô trong áp suất giảm, và nghiền nhỏ với Et_2O thu được 100 g (84%) *N*-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)formamit (Chất trung gian 77-1) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 175 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H).

2. Tổng hợp chất trung gian 77-2



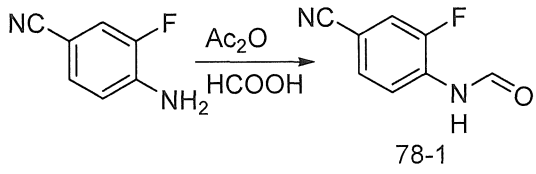
77-1 77-2

Thêm từng giọt $POCl_3$ (40,4 g, 263,5 mmol, 1,15 đương lượng) trong DCM (100 mL) vào dung dịch được khuấy chứa *N*-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)formamit (40 g) và TEA (140,1 g, 1,38 mol, 6 đương lượng) trong DCM (400 mL) được làm lạnh đến -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, làm lạnh đến 0 °C, dập tắt phản ứng

bằng cách bổ sung MeOH (32 mL), cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng silica gel sử dụng PE/EA (10/1) làm dung môi rửa giải thu được 11 g (31%) 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (Chất trung gian 77-2) ở dạng chất rắn màu vàng. LRMS (ES) m/z 156 (M+H).

Ví dụ 78: Tổng hợp hợp chất 202

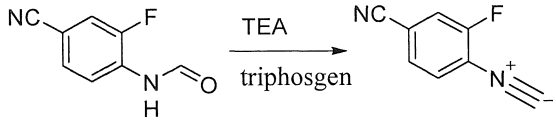
1. Tổng hợp chất trung gian 78-1



78-1

Khuấy hỗn hợp gồm Ac_2O (500 mL) và FA (200 mL) ở 60 °C trong 2 giờ và làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Thêm 4-amino-3-flobenzonitril (120,0 g, 0,88 mol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm. Nghiền nhỏ chất rắn này với Et_2O (2 L) thu được 124 g *N*-(4-xyano-2-flophenyl)formamit (Chất trung gian 78-1) ở dạng chất rắn màu trắng.

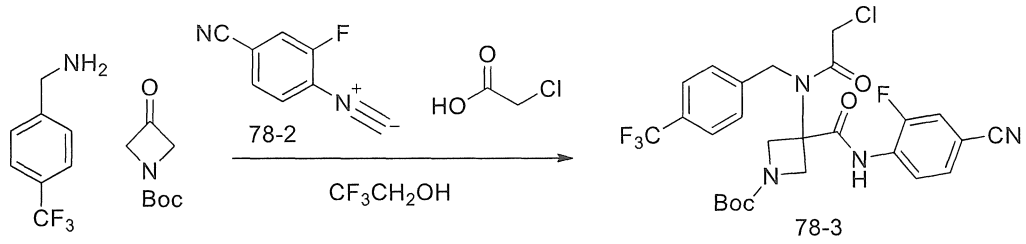
2. Tổng hợp chất trung gian 78-2



78-1 78-2

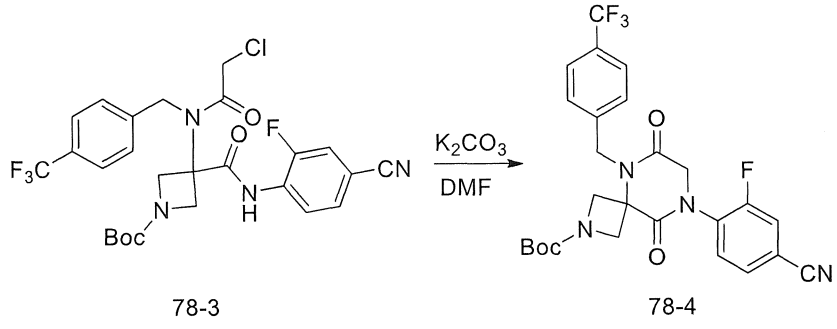
Thêm từng giọt TEA (135 g, 1334,8 mmol, 3,1 đương lượng) và dung dịch chứa triphosgen (54,4 g, 183,4 mmol, 0,43 đương lượng) trong DCM (300 mL) vào dung dịch chứa *N*-(4-xyano-2-flophenyl)formamit (70,0 g, 426,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (800 mL) được làm lạnh đến 0 °C qua khoảng thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, làm lạnh đến 0 °C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH (200 mL), cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cột sắc ký silica gel, rửa giải bằng PE/DCM (5/1) thu được 54 g (87%) 3-flo-4-isoxyanobenzonitril (Chất trung gian 78-2) ở dạng chất rắn màu vàng.

3. Tổng hợp chất trung gian 78-3



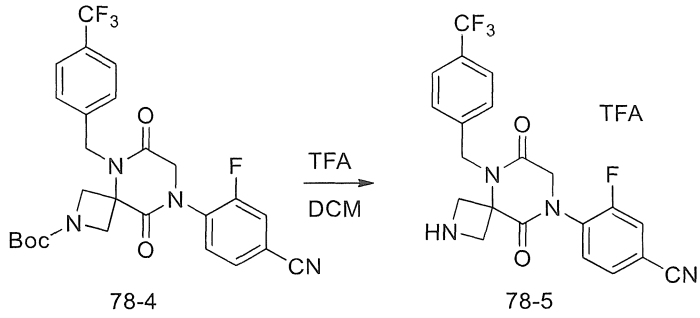
Thêm *tert*-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (69,6 g, 406,5 mmol, 1,1 đương lượng)) vào dung dịch chứa 1-[4-(triflometyl)phenyl]metanamin (71,2 g, 406,5 mmol, 1,1 đương lượng) trong trifloetanol (1 L). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm 3-flo-4-isoxyanobenzonitril (54 g, 369,5 mmol, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (38,4 g, 406,5 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và nghiền nhỏ với MeOH (500 mL) thu được 113 g (54%) *tert*-butyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-3-((4-xyano-2-flophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (Chất trung gian 78-3) ở dạng chất rắn màu vàng.

4. Tổng hợp chất trung gian 78-4



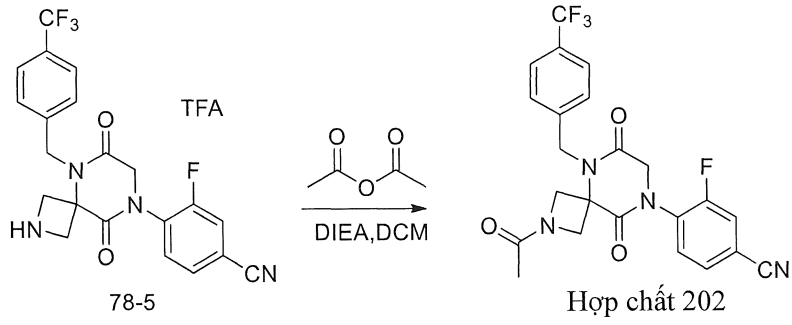
Thêm K_2CO_3 (88 g, 630 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(2-clo-*N*-(4-(triflometyl)benzyl)axetamido)-3-((4-xyano-2-flophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (113g, 210 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (550 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút ở 60°C trong môi trường khí agon, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng nước (1000 mL). Gom các kết tủa bằng cách lọc và làm khô bằng lò dưới 45 °C thu được 106 g (95%) *tert*-butyl 8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (Chất trung gian 78-4) ở dạng chất rắn màu trắng.

5. Tổng hợp chất trung gian 78-5



Thêm axit 2,2,2-trifloaxetic (200 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa *tert*-butyl 8-(4-xyano-2-flophenyl)-6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat (106 g, 200 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1000 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô trong áp suất giảm thu được 106 g (95%) 4-(6,9-dioxo-5-(4-(triflometyl)benzyl)-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril 2,2,2-trifloaxetat (Chất trung gian 78-5) ở dạng dầu màu nâu.

5. Tổng hợp hợp chất 202



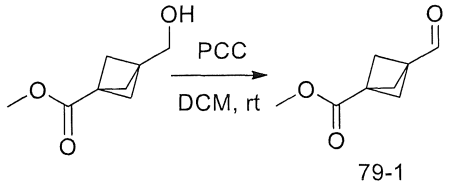
Thêm TEA (7 g, 69,2 mmol, 3,0 đương lượng) và axetyl axetat (3,5 g, 34,3 mmol, 1,5 đương lượng) ở 0 °Cvào dung dịch chứa 4-(6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril(150 g sản phẩm được mô tả trên đây) trong DCM (1000 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký nhanh pha đảo có các điều kiện sau đây: cột, C18 silica gel; pha động, A:nước (NH_4HCO_3 10 mM), B:ACN gradien từ 35% đến 45% (B/A) trong 20 phút; bộ dò, UV 210/254 nm thu được 75 g (71%) 4-(2-axetyl-6,9-dioxo-5-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2,5,8-triazaspiro[3.5]nonan-8-yl)-3-flobenzonitril (Hợp chất 202) ở dạng chất rắn màu trắng. LRMS (ES) m/z 475 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, ppm) δ 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 4H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,75 – 4,68 (m, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 2H), 4,55 – 4,47 (m, 2H), 4,25 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 202 như được mô tả trong Ví dụ 78:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
641	M+H=514,1
642	M+H=480
643	M+H=499
644	M+H=465
653	M+H=495,1
785	M+H=434
825	M+H=525,0
826	M+H=507,1
827	M+H=475,1
828	M+H=461,0
829	M+H=371,1
830	M+H=457,1
831	M+H=493,0
832	M+H=379,0

Ví dụ 79: Tổng hợp hợp chất 835

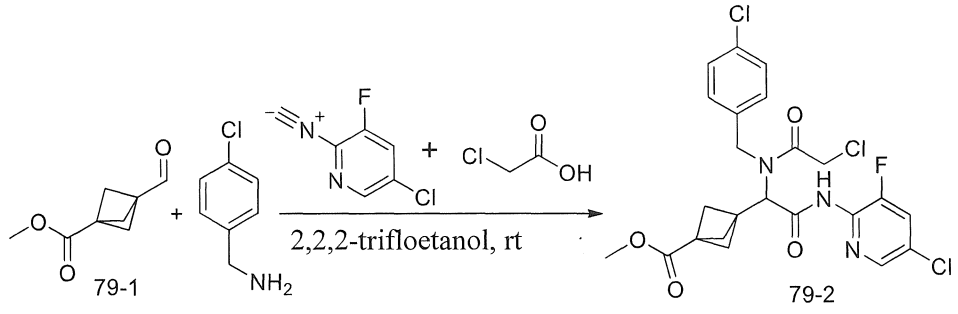
1. Tổng hợp chất trung gian 79-1



79-1

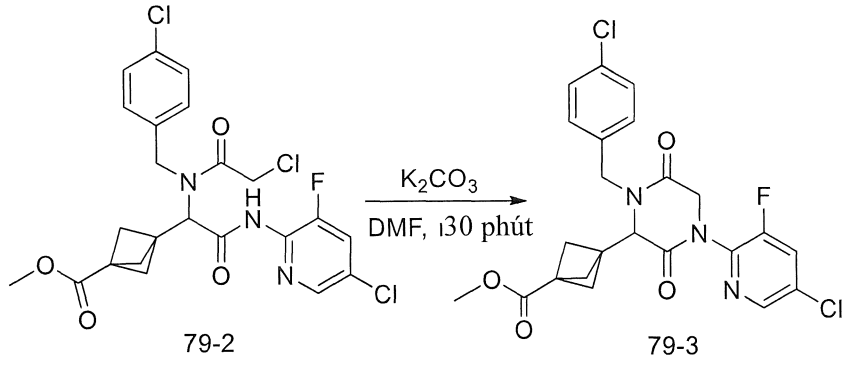
Thêm PCC (4,1 g, 19,21 mmol, 1,5 đương lượng) trong các phần nhỏ vào dung dịch chứa metyl 3-(hydroxymetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (2,0 g, 12,81 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (68,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng ete (180 mL), khuấy trong 20 phút, lọc bỏ chất rắn, cô trong áp suất giảm thu được 1,9 g (96%) metyl 3-formylbixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (Chất trung gian 79-1) ở dạng chất rắn màu nâu.

2. Tổng hợp chất trung gian 79-2



Thêm metyl 3-formylbixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (541 mg, 3,5 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa (4-clophenyl)metanamin (498 mg, 3,5 mmol, 1,1 đương lượng) trong trifloetanol (5,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, thêm 5-clo-3-flo-2-isoxyanopyridin (500 mg, 1,0 đương lượng) và axit cloaxetic (332 mg, 3,5 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng cột sắc ký silica gel, rửa giải bằng PE/EtOAc (3:1) thu được 600 mg (36%) metyl 3-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido)-2-oxoetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (Chất trung gian 79-2) ở dạng dầu màu vàng. LRMS (ES) m/z 528 (M+H).

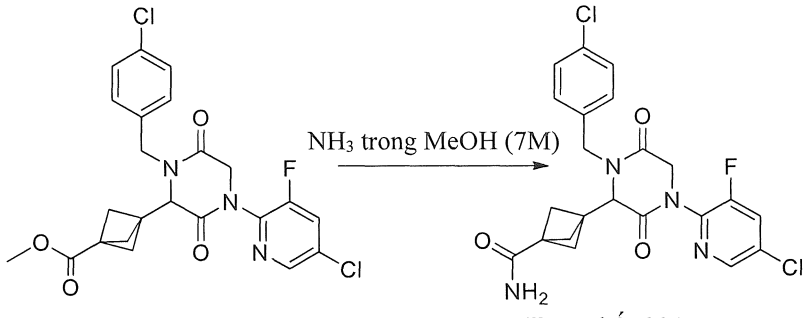
3. Tổng hợp chất trung gian 79-3



Thêm kali cacbonat (305 mg, 2,2 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-(2-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-(2-clo-*N*-(4-clobenzyl)axetamido)-2-oxoetyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (580 mg, 1,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (6,0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm, hòa tan lại trong EA (20 mL), rửa bằng nước muối (10 mL) hai lần, làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong áp suất giảm thu được 500 mg (93%) metyl 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-clobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-

yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (Chất trung gian 79-3) ở dạng dầu màu nâu. LRMS (ES) m/z 492 (M+H).

4. Tổng hợp hợp chất 835



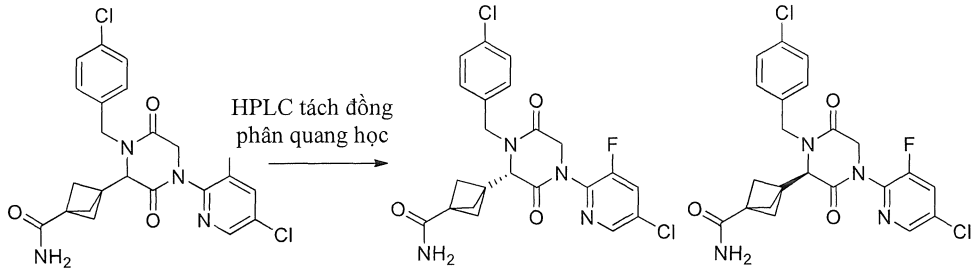
79-3 Hợp chất 835

Khuấy dung dịch chứa metyl 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-clobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat (490 mg, 1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong dung dịch NH_3 (7 N trong MeOH) ở nhiệt độ trong phòng trong 3, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng RP-HPLC sử dụng điều kiện sau đây: C18 silica gel; pha động axetonitril trong nước (cùng với NH_4HCO_3 0,5%) gradien từ 40 đến 50% trong 10 phút; bộ dò, UV254 nm thu được 350 mg (74%) 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-clobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit (Hợp chất 835) ở dạng dầu màu nâu. LRMS (ES) m/z 477 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,05 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,12 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,94 (qd, J = 9,5, 1,6 Hz, 6H).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho hợp chất 835:

Hợp chất số	LRMS (ES) m/z
778	M+H=528,1
779	M+H=508,0
780	M+H=476,0
781	M+H=472,1
782	M+H=540,0
783	M+H=511,0
790	M+H=493,0
791	M+H=461,1
792	M+H=457,0

5. Tách các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 835: Các chất đồng phân đối ảnh 835A và 835B



Hợp chất raxemic của 3-(4-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1-(4-clobenzyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamit (270 mg) được phân tách bởi HPLC tách đồng phân quang học có các điều kiện sau đây (Cột, CHIRALPAK IF, 2*25cm,5um ; pha động, MTBE 50% (NH_3 10 mM trong MeOH) trong EtOH; tốc độ dòng : 13 ml/phút; bộ dò, UV 220/254 nm) thu được 123 mg (pic rửa giải thứ nhất) của chất đồng phân đối ảnh 835A và 123 mg (pic rửa giải thứ hai) của chất đồng phân đối ảnh 835B ở dạng các chất rắn màu trắng.

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 835A. LCMS (ES) m/z 477 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,04 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,11 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 6H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 1,09

phút (CHIRALPAK IF-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE (DEA 0,1%): EtOH=50:50 ở 1 ml/phút).

Mô tả đặc điểm của chất đồng phân đối ảnh 835B. LCMS (ES) m/z 477 (M+H). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,04 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,10 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 6H). HPLC tách đồng phân quang học phân tích RT: 1,82 phút (CHIRALPAK IF-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE (DEA 0,1%): EtOH=50:50 ở 1 ml/phút).

Các hợp chất sau đây được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Các chất đồng phân đối ảnh 835A và 835B:

Số hiệu	**Các điều kiện HPLC**
J	CHIRALPAK ID-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; Hex(DEA 0,1%):EtOH=50:50 ở 1 ml/phút
AA	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; MtBE(DEA 0,1%):EtOH=60:40 ở 1 ml/phút
BB	CHIRALPAK IE-3; 0,46 cmx5 cm; 3 micro; (Hex:DCM=3:1)(DEA 0,1%):EtOH=70:30 ở 1 ml/phút

Chất đồng phân đối ảnh số	LRMS (ES) m/z	Thời gian lưu (phút)	Điều kiện phân tách bằng kỹ thuật HPLC
783A	M+H=511	1,01	AA
783B	M+H=511	1,37	AA
791A	M+H=461	2,15	J
791B	M+H=461	3,13	J
790A	M+H=493	2,03	BB
790B	M+H=493	2,53	BB
792A	M+H=457	1,19	AA
792B	M+H=457	1,64	AA

Ví dụ sinh học B-1: Thử nghiệm tơ cơ

Để đánh giá hiệu quả của các hợp chất đối với hoạt tính ATPaza có chiều dài đầy đủ myosin của tim trong trường hợp sarcomere nguyên thể, các thử nghiệm tơ cơ được tạo màng đã được thực hiện. Các tơ cơ ở tim bò thu được bằng cách làm đồng nhất mô thất trái của bò với sự có mặt của chất tẩy rửa như triton X-100. Việc xử lý như vậy sẽ loại bỏ màng và phần lớn các protein hòa tan trong tế bào chất nhưng vẫn giữ nguyên bộ máy acto-myosin đốt cơ của tim. Các chế phẩm tơ cơ giữ được khả năng thủy phân ATP theo cách điều hòa Ca^{2+}. Hoạt tính ATPaza của các chế phẩm tơ cơ như vậy khi có mặt và không có hợp chất được thử nghiệm ở nồng độ Ca^{2+} hoạt hóa đến mức xác định so với tỷ lệ tối đa (tức là, 25%, 75%). Các tác nhân phân tử nhỏ được đánh giá về khả năng ức chế hoạt tính ATPaza ở trạng thái ổn định của tơ cơ tim bò bằng cách sử dụng pyruvat kinaza và hệ thống enzym liên hợp với lactat dehydrogenza (PK/LDH). Thử nghiệm này tái tạo ADP do myosin tạo ra thành ATP bằng cách oxy hóa NADH, tạo ra sự thay đổi mức độ hấp thụ ở bước sóng 340 nm. Trước khi thử nghiệm các tác nhân phân tử nhỏ, các tơ cơ tim bò đã được đánh giá về khả năng đáp ứng với canxi của chúng và nồng độ canxi để đạt được mức hoạt hóa hệ thống tơ cơ 50% (pCa_{50}) hoặc 75% (pCa_{75}) được chọn làm điều kiện cuối để đánh giá hoạt tính ức chế của các tác nhân phân tử nhỏ. Tất cả các mức hoạt tính của enzym

được đo trong dung dịch đệm có chứa PIPES 12 mM (piperazin-N, N′-bis (axit 2-etansulfonic), magie clorua 2 mM ở độ pH 6,8 (đệm PM 12). Điều kiện thử nghiệm cuối cùng bằng 1 mg/mL của tơ cơ ở tim bò, pyruvat kinaza 4 U/mL, lactat dehydrogenaza 6 U/mL, ATP 50 µM, BSA 0,1 mg/mL (albumin huyết thanh của bò), chất chống tạo bọt 10 ppm, DTT 1 mM, NADH 0,5 mM, PEP 1,5 mM, EGTA 0,6 mM và một lượng $CaCl_2$ đủ để đạt được mức hoạt hóa tơ cơ ATPaza 50% hoặc 75%. Kết quả cho các hợp chất được thử nghiệm được đưa ra trong Bảng A. Các hợp chất được thử nghiệm được điều chế theo quy trình tổng hợp được mô tả ở đây.

Bảng A

Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)
1	9,5	199	2,3	475B	0,6	717A	4,0
2	1,8	200	0,9	477B	0,4	717B	33,2
3	1,7	201	5,1	479B	2,8	720	9,2
4	2,5	202	0,8	481B	3,7	720A	5,4
5	1,9	203	0,6	483A	0,4	720B	>39
6	0,9	204	0,2	483B	0,7	723	7,1
7	1,9	205	0,7	484A	0,5	724	13,8
8	3,3	206	0,5	484B	0,6	724A	8,7
9	2,4	207	4,8	485A	2,1	724B	>39
10	5,2	208	3,6	485B	0,7	727	3,2
11	17,4	209	0,5	486A	12,7	727A	1,5
12	6,6	210	1,7	486B	0,7	727B	24,3
13	7,1	211	0,4	487A	3,2	730	3,4
14	6,0	212	0,9	487B	0,61	730A	1,6
15	2,7	213	0,4	488B	0,2	730B	19,1
16	2,7	214	0,5	492B	0,4	733	11,8
17	1,7	215	1,3	494B	0,4	733A	7,2
18	3,1	216	0,3	496A	>39	733B	>39

Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)
19	5,7	217	0,9	496B	17,7	736	2,0
20	7,5	218	0,4	498B	29,8	739	2,2
21	2,6	219	0,4	500B	35,5	740	2,3
22	4,1	220	0,8	502B	15,2	740A	1,1
23	2,2	221	4,1	504A	21,9	740B	0,97
24	5,7	222	0,7	528	2,9	740C	>39
25	8,8	223	2,3	529	5,5	740D	>39
26	3,0	224	12,1	530	4,7	747	3,7
27	8,6	225	29,6	531	5,0	747A	1,6
28	3,1	249B	0,2	532	0,2	747B	10,8
29	5,6	266	0,7	533	0,3	750	1,0
30	21,1	269	1,2	534	0,2	751	1,3
31	2,7	270	1,9	535	0,3	756	5,0
32	9,6	271	0,6	536	0,2	757	7,2
33	5,4	272	0,5	537	0,3	758	19,4
34	10,4	273	1,8	538	0,2	758A	8,3
35	14,6	274	1,0	539	0,2	758B	>39
36	24,5	275	6,0	540	0,2	761	16,3
37	6,0	276	3,0	541	0,2	761A	8,4
38	12,4	277	32,7	542	0,2	761B	>39
39	3,9	278	0,5	543	0,3	764	1,6
40	7,2	279	1,2	544	0,3	764A	1,4
41	7,0	280	0,9	545	0,2	764B	2,5
42	5,4	281	4,3	546	1,0	768	4,3
43	3,3	281A	1,7	547	0,4	769	7,9
44	2,4	281B	11,8	550	0,8	769A	4,1
45	12,8	282	3,8	551	2,48	769B	>39

Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)
46	0,9	283	0,6	552	0,5	772	7,7
47	3,7	284	0,5	553	1,4	772A	4,2
48	1,6	285	8,3	554	0,4	772B	>39
49	9,3	286	0,7	555	0,9	775	8,0
50	5,8	287	3,2	556	2,7	775A	3,7
51	5,7	288	1,8	558	7,04	775B	>39
52	17,8	288A	0,8	559	25,1	778	2,4
53	14,7	288B	>39	560	8,6	779	2,9
54	7,8	293	36,0	561	19,8	780	3,6
55	6,7	293A	>39	562	29,0	781	4,0
56	18,3	293B	15,4	563	2,2	782	3,6
57	33,3	294	33,3	564	13,0	783	3,08
58	4,1	297	11,6	565	17,8	783A	2,35
59	23,4	297A	6,5	566	4,0	783B	>39
60	14,3	297B	>39	567	1,2	784	6,8
61	22,9	298	5,4	568	1,2	785	5,0
62	1,8	299	7,0	569	2,6	790	4,9
63	5,1	300	28,3	570	2,2	791	2,7
64	23,6	301	18,6	571	2,0	791A	1,8
65	9,8	302	15,2	572	7,4	791B	>39
66	17,6	303	3,7	573	6,5	792	3,8
67	6,0	304	16,4	573A	2,5	799	3,9
68	9,2	305	6,0	573B	>39	813	0,4
69	15,4	306	27,0	574	0,3	814	0,8
70	9,5	307	36,7	575	1,5	815	0,7
71	4,8	308	22,7	576	2,2	816	0,9
72	9,0	309	2,8	577	0,9	821	2,1

Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)
73	5,7	310	13,1	592	1,3	822	>39
74	4,2	311	5,9	593	2,3	823	2,3
75	1,1	312	4,9	610	1,7	824	>39
76	2,2	313	3,9	612	13,6	825	0,7
77	13,0	314	8,4	612A	6,27	826	1,26
78	4,1	315	28,9	612B	>39	827	2,68
79	3,8	316	14,3	615	1,3	828	1,37
80	1,7	317	2,3	616	11,85	829	2,19
81	1,4	318	7,3	619	14,7	830	1,75
82	8,1	319	24,0	620	1,8	831	0,53
83	1,3	320	17,8	623	3,0	832	0,48
84	4,0	321	22,1	624	2,0	835	1,64
85	14,3	322	10,8	625	14,5	836	1,42
86	8,6	323	6,4	626	>39	837	>39
87	1,9	324	11,5	629	32,4	838	3,8
88	4,0	325	22,8	630	18,7	838A	2,3
89	3,3	326	23,7	630A	9,7	838B	>39
90	1,7	327	9,8	630B	>39	841	2,7
91	1,1	328	19,3	631	17,3	841A	1,5
92	1,0	329	9,3	632	31,7	842B	>39
93	19,7	330	10,7	633	1,3	844	8,6
94	36,1	331	30,9	633A	0,7	844A	4,3
95	5,0	332	16,6	633B	5,0	844B	>39
96	4,5	333	16,6	636	1,3	849	5,7
97	3,1	334	8,0	636A	0,6	849B	1,8
98	2,4	335	12,2	636B	>39	849A	>39
107	12,7	336	1,1	639	1,4	852	6,5

Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)
108	9,4	337	1,63	639A	1,0	852A	3,1
109	8,3	338	1,51	639B	>39	852B	>39
110	34,4	339	0,5	640	1,6	857A	5,3
111	19,8	340	0,7	640A	0,9	857B	>39
112	33,0	341	5,4	640B	>39	858A	7,79
113	18,5	347	26,4	641	12,2	858B	3,7
114	7,9	348	0,7	642	10,9	858C	2,9
115	10,2	349	0,9	643	5,8	858D	5,2
116	7,2	350	5,5	643A	3,2	859A	0,6
117	16,6	351A	>39	644	6,8	859B	0,3
118	14,0	351B	2,3	644A	3,2	860A	0,7
119	10,8	353A	>39	645	5,8	860B	0,2
120	18,3	353B	2,0	645A	3,3	861A	1,0
121	9,9	355A	0,5	646	3,3	861B	5,8
122	20,5	355B	>39	646A	1,4	862A	3,2
123	11,2	357A	0,6	646B	>39	862B	>39
127	0,8	357B	>39	647	2,1	863A	0,3
128	0,8	359A	>39	647A	1,2	863B	>39
129	4,6	359B	1,7	647B	28,0	864A	6,2
138	7,0	361A	>39	648	2,0	864B	>39
139	14,8	361B	2,1	648A	0,8	865A	10,2
140	4,4	363A	>39	648B	8,1	866A	4,4
141	10,7	363B	0,8	649	2,9	866B	>39
142	0,8	365A	>39	649A	1,5	866C	2,3
145	3,8	365B	2,1	649B	7,3	866D	>39
146	1,2	367A	8,8	650	2,5	867A	2,1
147	8,1	367B	>39	650A	1,7	867B	1,7

Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)
148	2,3	369A	8,5	650B	10,1	868A	1,6
149	8,9	369B	>39	651	7,3	868B	3,8
150	1,1	371A	8,2	652	9,0	869A	1,04
151	12,2	371B	>39	653	19,9	869B	0,59
152	2,8	373A	0,4	654	5,3	870A	12,7
153	6,4	373B	>39	654A	2,9	870B	0,6
154	19,8	375A	>39	654B	38,8	871A	4,2
155	0,6	375B	0,4	655	7,0	871B	1,4
156	7,1	377A	>39	656	9,9	872A	0,99
157	5,5	377B	2,8	657	1,4	872B	1,3
158	9,7	379A	4,8	657A	0,7	873A	15,3
159	3,2	379B	>39	657B	>39	873B	0,7
160	7,1	381A	6,7	660	0,84	874A	4,0
161	4,7	381B	>39	661	17,0	874B	1,1
162	0,4	383	>39	662	16,4	875A	2,2
163	7,3	383A	18,0	663	7,3	875B	3,2
164	1,6	383B	>39	664	2,9	876A	2,7
165	1,4	385	>39	664A	1,7	876B	2,7
166	2,4	385A	20,1	664B	23,7	877A	1,1
167	1,3	385B	>39	665	7,3	877B	1,1
168	0,3	387	>39	666	2,3	878B	3,4
169	0,2	387A	24,2	666A	26,9	879B	9,3
170	2,9	387B	>39	666B	1,3	880A	>39
171	2,0	389A	3,1	667	1,1	880B	1,9
172	18,5	389B	22,3	667A	0,9	881B	9,3
173	0,6	429A	33,1	667B	8,7	881A	>39
174	8,0	429B	0,2	668	1,4	882	0,3

Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)	Hợp chất số	CDMF75 IC_{15} (µM)
175	1,2	430B	0,4	668A	0,7	883	0,4
176	8,5	432B	0,5	668B	8,4	884	0,5
177	1,8	434B	0,4	687	6,2	885	0,5
178	0,8	436B	0,3	688	3,7	886	0,7
179	0,3	438B	0,4	689	27,9	887	0,9
180	1,6	440B	0,2	691	27,6	888A	>39
181	6,2	442B	0,4	691A	12,06	889A	5,9
182	2,9	444B	0,2	691B	>39	889B	1,9
183	4,6	446B	0,9	700	3,4	890A	18,7
184	25,5	448B	0,8	701	3,9	890B	5,4
185	3,2	450B	0,3	702	25,5	891A	14,6
186	15,8	452B	0,3	703	10,1	891B	5,7
187	15,9	454B	0,1	703A	4,0	892A	3,6
188	2,6	456B	0,3	703B	37,2	892B	2,9
189	1,4	548	0,6	706	4,5	892C	>39
190	4,0	458B	0,4	707	2,9	892D	>39
191	14,3	459	4,5	708	1,4	893A	1,2
192	0,6	462A	0,2	711	24,6	893B	1,0
193	1,7	462B	0,4	711A	10,1	893C	>39
194	0,4	463B	0,4	711B	>39	893D	>39
195	0,4	465B	0,3	714	12,4	894A	>39
196	0,4	467B	0,8	714A	6,8	894B	>39
197	2,7	469B	0,6	714B	>39	894C	3,3
198	0,5	473B	0,2	717	7,3	894D	3,0

Ví dụ sinh học B-2: Thử nghiệm tế bào cơ

(i) CHUẨN BỊ CÁC TẾ BÀO CƠ TIM CỦA TÂM THẤT CỦA CHUỘT TRƯỞNG THÀNH.

Gây mê cho chuột Sprague-Dawley giống đực trưởng thành và nhanh chóng cắt mô tim của chúng, rửa sạch và luồn ống thông vào động mạch chủ đi lên. Bắt đầu truyền ngược dòng liên tục lên tim với áp lực truyền là 60 cm H_2O. Đầu tiên, tim được truyền dung dịch Krebs cải biến không chứa Ca^{2+} lượng nhỏ không đáng kể có thành phần sau: NaCl 113 mM, KCl 4,7 mM, KH_2PO_4 0,6 mM, Na_2HPO_4 0,6 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, $NaHCO_3$ 12 mM, $KHCO_3$ 10 mM, taurin 30 mM, glucoza 5,5 mM và Hepes 10 mM (tất cả có được từ hãng Sigma). Môi trường này không được tái tuần hoàn và được sục liên tục hỗn hợp O_2 95%/CO_2 5%. Sau khoảng 3 phút, tim được truyền chất đệm Krebs cải biến có bổ sung collagenaza (Worthington) và nồng độ canxi cuối bằng 12,5 µM. Tim được lấy ra khỏi ống thông sau khi tim có vẻ nhợt nhạt và mềm. Tâm nhĩ và các mạch máu được loại bỏ và tâm thất được tách nhẹ nhàng thành các mẩu nhỏ hơn bằng kẹp. Mô được làm đồng nhất bằng cách nghiền nhỏ pipet lặp lại và phản ứng tạo collagenaza được cho dừng lại bởi huyết thanh bê bò 10% (BCS), lắng và tái tạo hỗn dịch trong dịch đệm truyền chứa BCS 5% và $CaCl_2$ 12,5uM. Các tế bào cơ được thử nghiệm khả năng dung nạp canxi bằng cách bổ sung từng bước dung dịch $CaCl_2$ đến nồng độ cuối bằng 1,2mM. Sau đó, các tế bào được rửa sạch và tạo hỗn dịch lại trong đệm Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 3,7 mM, MgCl 0,5 mM, glucoza 11 mM, Hepes 4 mM và $CaCl_2$ 1,2 mM, độ pH 7,4). Tế bào được giữ trong 60 phút ở 37°C trước khi bắt đầu các thí nghiệm và được sử dụng trong vòng 5 giờ sau khi phân lập. Chế phẩm tế bào chỉ được sử dụng nếu tế bào lần đầu tiên vượt qua các tiêu chuẩn QC bằng cách chứng minh phản ứng co bóp đối với việc xử lý tiêu chuẩn (> 150% mức cơ sở) và isoproterenol (ISO;> 250% mức cơ sở). Ngoài ra, chỉ những tế bào có độ co mức cơ sở từ 3 đến 8% mới được sử dụng trong các thí nghiệm tiếp theo với các hợp chất.

(ii) THÍ NGHIỆM VỀ ĐỘ CO TẾ BÀO CƠ TÂM THẤT CỦA NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH.

Các phần phân ước của các tế bào cơ trong đệm Tyrode được đặt trong các buồng truyền dịch (series 20 RC-27NE; Warner Instruments) hoàn chỉnh với các bệ gia nhiệt. Các tế bào tim được cho phép gắn, các buồng này được làm nóng đến 37°C, và các tế bào được truyền đệm Tyrode 37°C. Các tế bào cơ được kích thích trường ở tần số 1 Hz với các điện cực bạch kim (20% trên ngưỡng). Chỉ những tế bào có các đường vân trong và không hoạt động trước khi tạo nhịp mới được sử dụng cho các thí nghiệm về sự co. Để xác định độ co

mức cơ sở, các tế bào cơ được chụp ảnh thông qua vật kính 40x. Sử dụng máy ảnh tích hợp điện tích có tốc độ khung hình thay đổi (60-240 Hz), hình ảnh được số hóa và hiển thị trên màn hình máy tính ở tốc độ lấy mẫu 240 Hz (IonOptix Milton, MA). Khi sự co của tế bào ổn định theo thời gian, các hợp chất thử nghiệm (0,01 - 15 μM) được truyền vào các khoang trên tế bào cơ trong 5 phút. Sau đó, mức độ co của các tế bào cơ và vận tốc co và giãn được ghi lại bằng cách sử dụng tính năng phát hiện biên.

(iii) PHÂN TÍCH ĐỘ CO.

Năm tế bào cơ riêng lẻ hoặc nhiều hơn được thử nghiệm cho mỗi hợp chất trong hai chế phẩm tế bào cơ khác nhau hoặc nhiều hơn. Đối với mỗi tế bào, hai mươi lần co bóp thoáng qua hoặc nhiều hơn ở mức cơ sở (được định nghĩa bằng 1 phút trước khi truyền hợp chất) và sau khi thêm hợp chất (được định nghĩa là 5 phút sau khi bắt đầu truyền hợp chất), được tính trung bình và được so sánh. Những lần co bóp thoáng qua trung bình này được phân tích bằng phần mềm IonWizard (IonOptix) để xác định sự thay đổi về độ dài tâm trương và phân suất co rút. Phân suất co rút được tính là: ((độ dài nghỉ - độ dài lúc co cực đại) chia cho độ dài nghỉ). Phần trăm thay đổi phân suất co rút so với ban đầu được tính như sau: ((phân suất co rút sau liều/phân suất co rút mức cơ sở)*100). Mức giảm phân suất co rút tính theo phần trăm so với đường cơ sở được tính như sau: (100 - phần trăm thay đổi về phân suất co rút so với đường cơ sở). Vận tốc co và giãn tối đa (um/giây) cũng được xác định. Kết quả từ các tế bào riêng lẻ được tính trung bình và SEM được tính.

Tác động của các hợp chất đối với quá trình phân suất co rút (FS) của tế bào cơ được thể hiện trong Bảng B.

BẢNG B

Hợp chất số	**Nồng độ (μM)**	**%FS (mức giảm theo % so với đường cơ sở) ± SEM**	**# tế bào được thử nghiệm**
206	10	95,1±1,6	6
202	5	68,4±9,5	7
373A	10	76,6±8,8	5
288A	5	64,4 ±9,7	6
861A	5	88,0 ± 3,31	5
633A	1	77,5 ± 5,26	6

% FS giảm = 100 - (trung bình của mỗi tế bào (FS liều sau/FS trước liều) x 100)

Ví dụ sinh học B-3: Đánh giá bằng siêu âm tim về tác dụng dược lực học cấp tính về mức độ co bóp tim ở chuột

Việc đánh giá chức năng tim in vivo qua siêu âm tim được thực hiện ở chuột đực Sprague Dawley được gây mê bằng isofluran (1-3%). Hình ảnh 2-D siêu âm kiểu M (M-mode) của thất trái thu được là mặt cắt ngang cạnh ức trước, trong và sau khi sử dụng các hợp chất bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục hoặc đưa qua ống thông qua đường miệng. Phân suất co rút *in vivo* được xác định bằng phương pháp phân tích hình ảnh kiểu M với phép tính sau: ((Đường kính cuối tâm trương - đường kính cuối tâm thu)/đường kính cuối tâm trương x 100). Đối với các thí nghiệm truyền tĩnh mạch liên tục, ba hình ảnh kiểu M đáy trước liều được chụp cách nhau 1 phút trước khi truyền hợp chất. Các hợp chất được bào chế trong Propylen Glycol 50% (PG): Captisol 16%: dimethylaxetamit 10% (DMA) và được phân phối qua ống thông tĩnh mạch cảnh với tốc độ 1 mL/kg/giờ. Trong quá trình truyền, hình ảnh kiểu M được chụp cách nhau 5 phút. Việc truyền bị dừng lại khi phân suất co rút giảm đến 60% so với ban đầu. Các mẫu máu được lấy để xác định nồng độ của các hợp chất trong huyết tương. Dữ liệu được báo cáo dưới dạng giá trị IC_{50} ước tính, là nồng độ mà tại đó phân suất co rút là 50% của mức co bóp mức cơ sở trước khi dùng liều. Kết quả IC_{50} được tóm tắt trong Bảng C.

BẢNG C

Hợp chất số	**IC50 (Trung bình ± SD, µM)**
150	5,44 ± 0,12
202	3,24 ± 0,07

Đối với các nghiên cứu về liều lượng dùng qua đường miệng, ba hình ảnh kiểu M mức cơ sở trước khi dùng liều được chụp cách nhau 1 phút trước khi cho sử dụng hợp chất. Các hợp chất được lập công thức bào chế dưới dạng hỗn dịch hydroxypropyl methylxenluloza 2910 0,5% (HPMC 2910): Tween 80 0,1% và được phân phối dưới dạng

liều duy nhất (5 mL/kg) theo đường uống. Ở thời điểm một và bốn giờ sau khi cho dùng liều, chuột được gây mê nhẹ để đo siêu âm tim kiểu M. Hiệu quả của hợp chất đối với phân suất co rút tim được trình bày dưới dạng mức giảm tính theo phần trăm phân suất co rút mức cơ sở (= 100%) trong Bảng D.

BẢNG D

Hợp chất số	**Liều (mg/kg)**	**FS (% mức giảm so với đường cơ sở) ở thời điểm 1 giờ (Trung bình ± SEM)**	**FS (% mức giảm so với đường cơ sở) ở thời điểm 4 giờ (Trung bình ± SEM)**
202	3	21,88 ± 2,66	11,25 ± 5,54
	15	51,08 ± 1,93	20,18 ± 3,59
278	3,0	15,8 ± 2,0	10,6 ± 5,6
	6,0	34,4 ± 3,3	12,2 ± 4,2
484A	2,5	21,4 ± 2,4	6,1 ± 3,0
	5,0	49,7 ± 3,7	14,3 ± 5,3
339	2,5	21,8 ± 2,8	5,8 ± 4,4
	5,0	66,2 ± 2,9	19,9 ± 2,0
179	3,0	33,8 ± 2,6	4,5 ± 4,2
	6,0	51,9 ± 4,0	15,0 ± 5,4
877A	9,0	12,0 ± 1,9	7,5 ± 1,5
	30,0	49,6 ± 4,6	43,3 ± 5,5
861A	10	13,4 ± 1,6	2,0 ± 3,1
	100	50,0 ± 4,0	48,8 ± 5,0
650A	10,0	7,0 ± 2,1	-3,2 ± 1,1
	70,0	59,7 ± 3,8	51,8 ± 2,3
633A	20,0	25,2 ± 2,1	1,1 ± 3,5
	50,0	54,8 ± 1,8	33,0 ± 3,0
646A	37,5	28,4 ± 4,2	6,9 ± 6,0
	100	57,5 ± 2,0	35,4 ± 6,4
666B	25	10,4 ± 1,3	0,6 ± 3,1
	100	53,2 ± 1,1	29,8 ± 3,7

Đồng thời với các phép đo siêu âm tim, mẫu máu được lấy để xác định nồng độ hợp chất tương ứng trong huyết tương, có thể được biểu thị dưới dạng giá trị IC_{50} và IC_{10}, là nồng độ tại đó phân suất co rút là 50% và 10% mức co bóp mức cơ sở trước dùng liều, theo tương ứng.

Ví dụ sinh học B-4: Đánh giá siêu âm tim dọc trong mô hình chuột mắc bệnh HCM

Đánh giá theo thời gian chức năng tim *in vivo* bằng siêu âm tim được thực hiện bằng cách sử dụng mô hình chuột được báo cáo trước đây về bệnh cơ tim phì đại gia đình, được gây ra do đột biến arginin thành glutamin ở gốc 403 (R403Q) của gen chuỗi nặng myosin alpha (MHC) của tim (Geisterfer-Lowrance *và đồng tác giả*, Science. 1996 ngày 3 tháng 5; 272 (5262): 731-4). Rối loạn chức năng tim, xơ hóa tim và các số đo phì đại cơ tim (bao gồm cả độ dày thành tâm thất) tăng lên theo tuổi ở mô hình chuột này (Geisterfer-Lowrance, *ở trên*; Jiang *và đồng tác giả*, Science. 2013, 342 (6154): 111-4).

Chuột R403Q được cho dùng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất được đưa vào thứ ăn trong 24 tuần. Các phép đo siêu âm tim theo trục dọc được thực hiện 4 tuần một lần. Các phép đo siêu âm tim được thực hiện với chuột được gây mê bằng isofluran (1-3%). Hình ảnh 2-D kiểu M của thất trái được chụp là mặt cắt trục ngắn. Phân suất co rút *in vivo* được xác định bằng phân tích hình ảnh kiểu M với phép tính sau: ((Đường kính cuối tâm trương - đường kính cuối tâm thu)/đường kính cuối tâm trương x 100).

Ví dụ sinh học B-5: Giảm xơ hóa trong mô hình phì đại tim ở chuột

Đánh giá mức độ giảm xơ hóa được thực hiện bằng cách sử dụng chuột Dahl Salt Sensitive (DSS), một mô hình chuột suy tim do tăng huyết áp đã được báo cáo trước đây gây ra với phân suất tống máu bảo tồn (Fillmore *và đồng tác giả*, Mol Med. 2018, 24 (1): 3 ; Dahl *và đồng tác giả*, J Exp Med. 1962, 115: 1173-90). Các con chuột DSS được cho ăn một chế độ ăn nhiều muối có biểu hiện rối loạn chức năng tim mạch tiến triển, bao gồm tăng huyết áp tâm thu, rối loạn chức năng tâm trương, phì đại tim và xơ hóa tim (Fillmore, *trên đây*; Dahl, *trên đây*, Sakata *và đồng tác giả*, J Am Coll Cardiol. Tháng 01/2001;37(1):293-9; Kim-Mitsuyama *và đồng tác giả*, Hypertens Res. Tháng 10/2004;27(10):771-9).

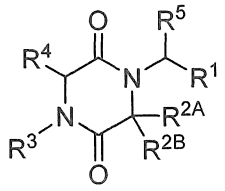
Chuột DSS nhận được chất dẫn thuốc hoặc hợp chất thử nghiệm được bào chế với hàm lượng muối thấp hoặc cao trong 6 tuần. Các mẫu mô tim quanh mạch và mô kẽ được chụp ảnh và xét nghiệm để tìm % xơ hóa tim.

Mặc dù phần mô tả được trình bày ở trên về các hợp chất, cách sử dụng và phương pháp được mô tả ở đây cho phép người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này điều chế và sử dụng các hợp chất, việc sử dung và các phương pháp được mô tả ở đây, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu và đánh giá cao sự tồn tại của các biến thể, các dạng kết hợp và phương án tương đương của phương án, phương pháp và ví dụ cụ thể ở đây. Do đó, các hợp chất, cách sử dụng và phương pháp được cung cấp ở đây sẽ không bị giới hạn bởi các phương án, phương pháp hoặc ví dụ được mô tả ở trên, mà bao gồm tất cả các phương án và phương pháp trong phạm vi và tinh thần của các hợp chất, cách sử dụng và phương pháp được đưa ra trong bản mô tả này.

Tất cả các tài liệu tham khảo được bộc lộ trong bản mô tả này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế hoặc không được thế và pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^{2A}, R^{2B}, R^3, và R^4 được định nghĩa bởi điều kiện nêu tại mục bất kỳ trong số các mục (i) - (iii):

(i) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R^3 là phenyl được thế bằng hai hoặc nhiều phần tử thế, hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; và

R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(ii) R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế;

R^3 là alkyl C_2-C_4 không được thế; và

R^4 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

hoặc

(iii) R^{2A} và R^{2B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành G^1, trong đó G^1 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc vòng

heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl C_2-C_6 không được thế, alkyl được thế bằng alkoxy, xyano hoặc halo, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R^4 là H hoặc alkyl không được thế; và

R^5 là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

trong đó, khi một hoặc nhiều điều kiện (a) - (b) được áp dụng, thì R^1 là pyridyl được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế không phải là metyl hoặc metoxy:

(a) R^{2A} và R^{2B} là như được định nghĩa bởi mục (i) và R^3 là phenyl được thế bằng hai hoặc nhiều phần tử thế;

(b) R^{2A} và R^3 là như được định nghĩa bởi mục (ii) và R^{2B} là 4-metoxyphenyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là phenyl được thế bằng hai hoặc nhiều phần tử thế, hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế.

3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là phenyl được thế bằng hai hoặc nhiều phần tử thế.

4. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là pyridyl được thế hoặc không được thế.

5. Hợp chất theo điểm 2 hoặc 3, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là phenyl được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm thế halo được chọn từ nhóm bao gồm F và Cl.

6. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 còn được thế tiếp bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế –CN.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 6, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2A} là alkyl được thế hoặc không được thế.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 6, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2A} là H.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là alkyl được thế hoặc không được thế.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} được chọn từ nhóm bao gồm metyl, hydroxymetyl, và isopropyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là alkyl được thế bằng alkoxy được thế hoặc không được thế.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là alkyl được thế bằng oxetanyl được thế hoặc không được thế.

13. Hợp chất theo điểm 12, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là metyl được thế bằng 3-oxetanyl không được thế.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là xycloalkyl được thế hoặc không được thế.

15. Hợp chất theo điểm 14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là xyclobutanyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

17. Hợp chất theo điểm 16, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là oxetanyl.

18. Hợp chất theo điểm 17, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là 3-oxetanyl.

19. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^{2A} là H hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

R^{2B} là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế; và

R^3 là alkyl C_2-C_4 không được thế.

20. Hợp chất theo điểm 19, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2A} là alkyl không được thế.

21. Hợp chất theo điểm 19, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2A} là H.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 21, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là phenyl được thế hoặc pyridyl được thế.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 22, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkoxy, và alkyl được thế.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 23, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng $-CF_3$.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 23, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2B} là phenyl hoặc pyridyl, mỗi nhóm này được thế bằng metoxy.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 25, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là isopropyl.

27. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

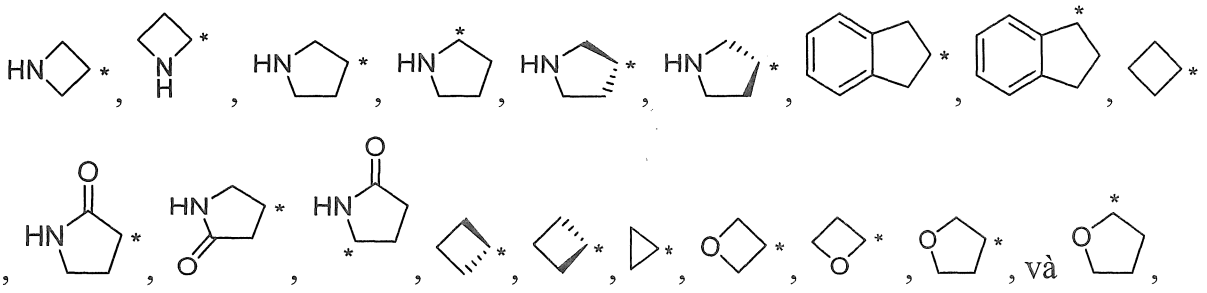
R^{2A} và R^{2B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành G^1, trong đó G^1 là xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, hoặc vòng heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi nhóm này tùy ý được ngưng tụ với vòng phenyl; và

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl C_2-C_6 không được thế, alkyl được thế bằng alkoxy, xyano hoặc halo, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, xycloalkynyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế

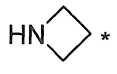
hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

28. Hợp chất theo điểm 27 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^1 được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và 2,3-dihydro-1H-inden được thế hoặc không được thế.

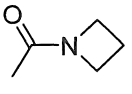
29. Hợp chất theo điểm 27 hoặc điểm 28, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^1 là xycloalkyl hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó * chỉ điểm gắn vào cấu trúc gốc.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 29, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^1 là  được thế hoặc không được thế.

31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 30, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^1 được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, alkoxycarbonyl được thế hoặc không được thế, aminoaxyl được thế hoặc không được thế, axyl được thế hoặc không được thế, aminosulfonyl được thế hoặc không được thế, aminocarbonylamino được thế hoặc không được thế, và alkyl được thế hoặc không được thế.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 31, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó G^1 là  .

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 32, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl C_2-C_6 không được thế, alkyl được

thế bằng alkoxy, xyano hoặc halo, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 33, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm nitro, alkoxy, halo, xycloalkyl, xyano, alkenyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, và alkyl.

35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 34, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là phenyl được thế bằng F và CN.

36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 33, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, xyano, và halo.

37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 33, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkoxy, xyano, và halo.

38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 37 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 là H.

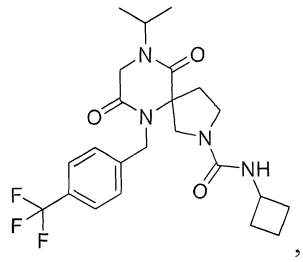
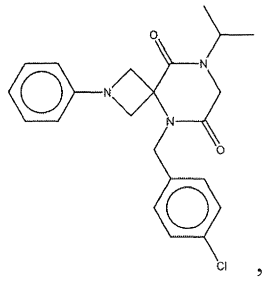
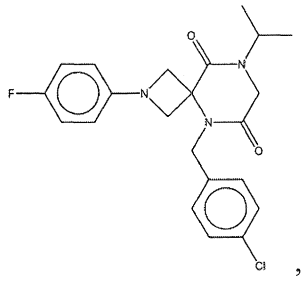
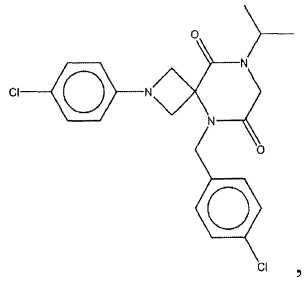
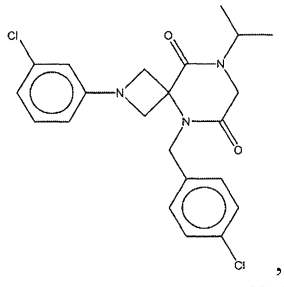
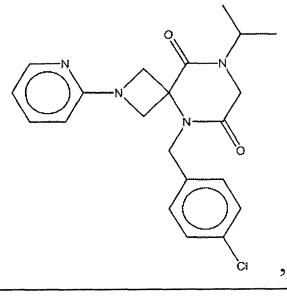
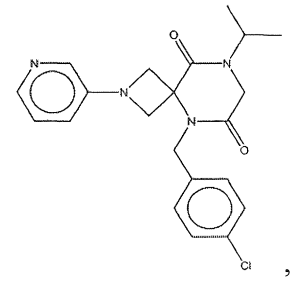
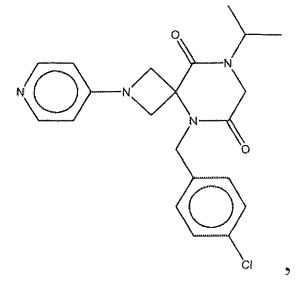
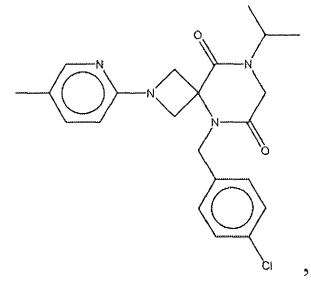
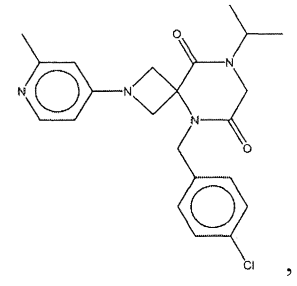
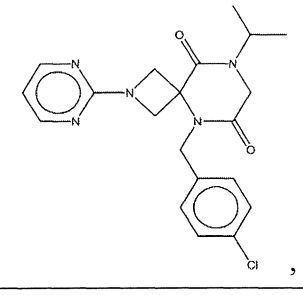
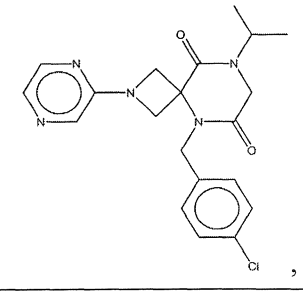
39. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 là alkyl được thế bằng alkoxy được thế hoặc không được thế.

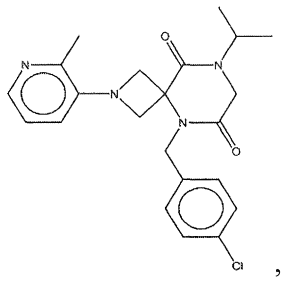
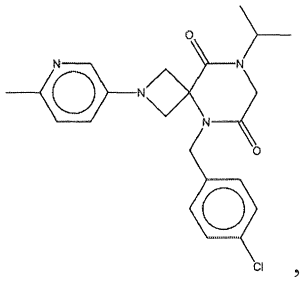
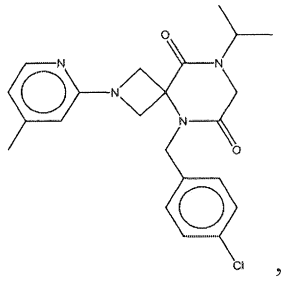
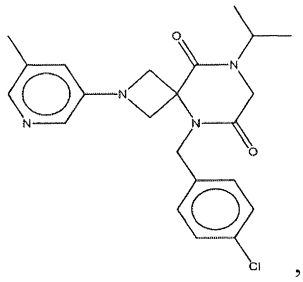
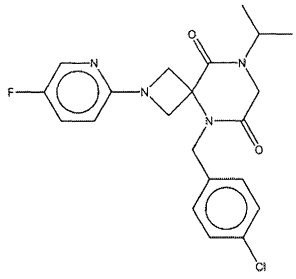
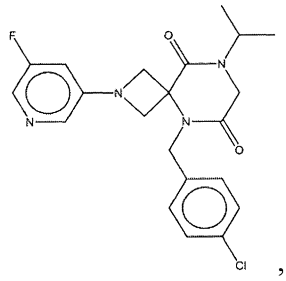
40. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 39 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^5 là H.

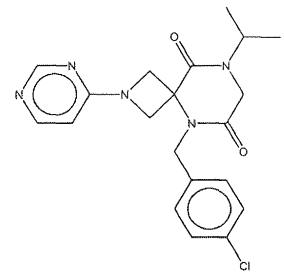
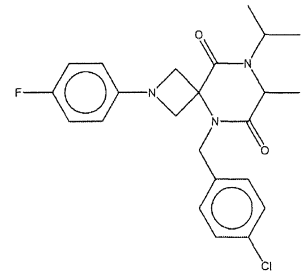
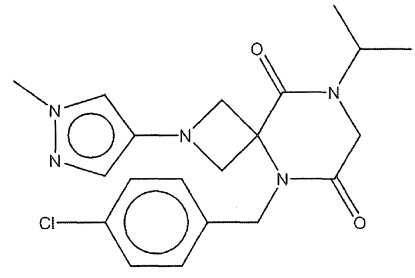
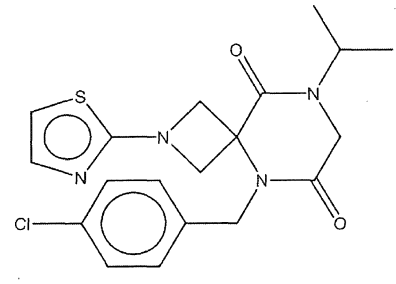
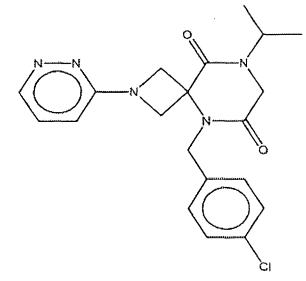
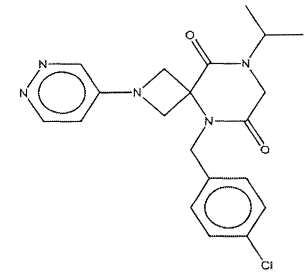
41. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là phenyl hoặc pyridinyl, mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, alkoxy được thế hoặc không được thế, alkyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

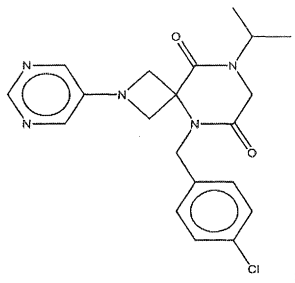
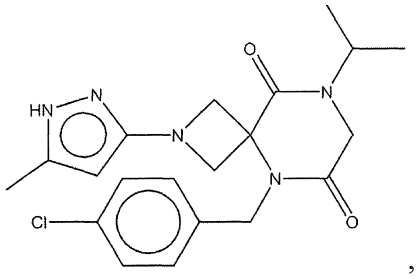
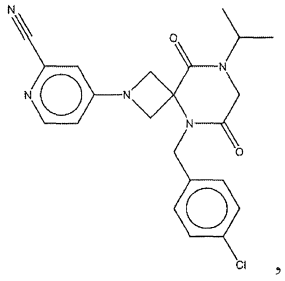
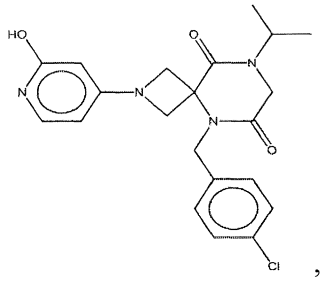
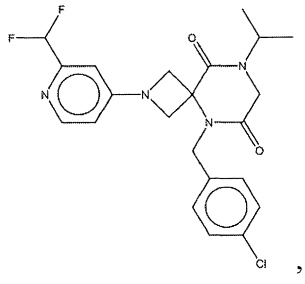
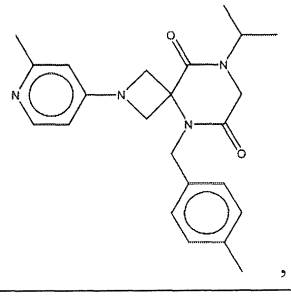
42. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 41 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là phenyl được thế bằng triflometyl.

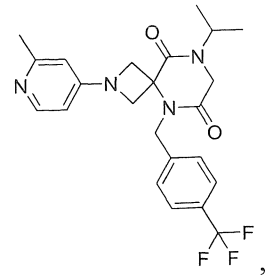
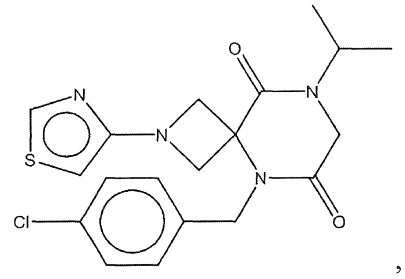
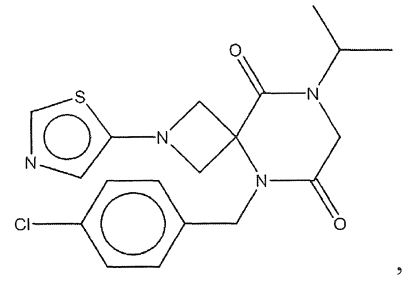
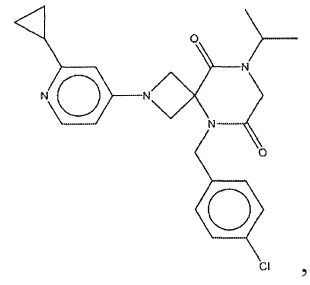
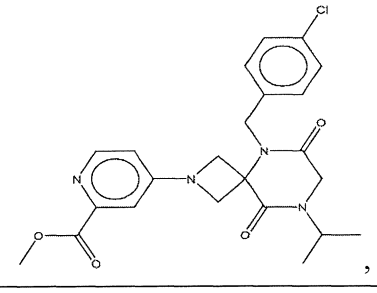
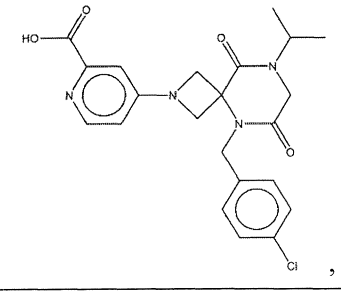
43. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

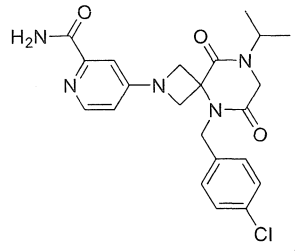
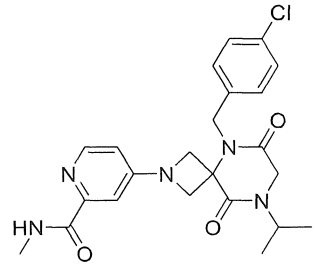
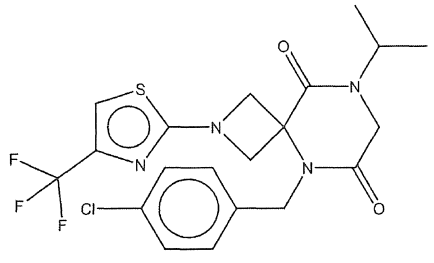
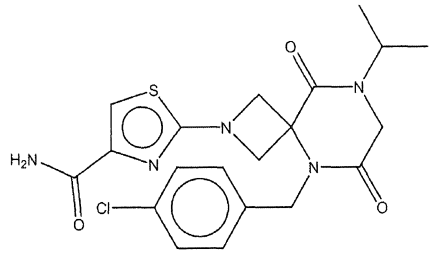
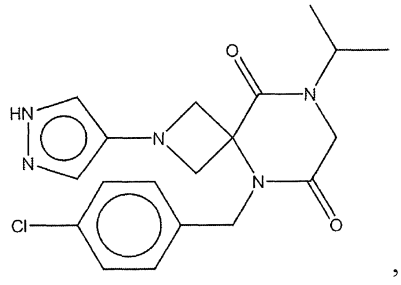
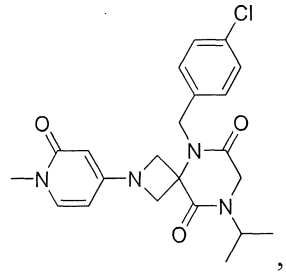
Số	Cấu trúc
1	 ,
2	 ,
3	 ,
4	 ,
5	 ,
6	 ,
7	 ,
8	 ,
9	 ,
10	 ,
11	 ,
12	 ,

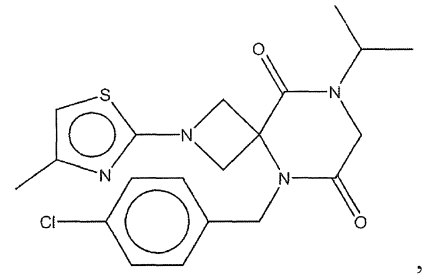
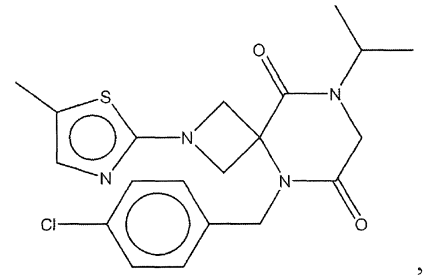
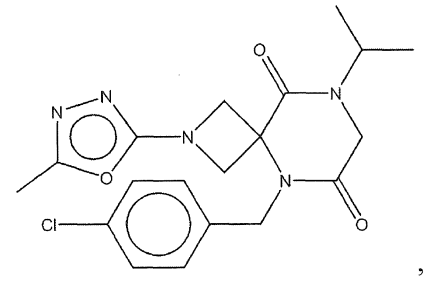
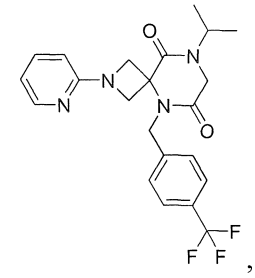
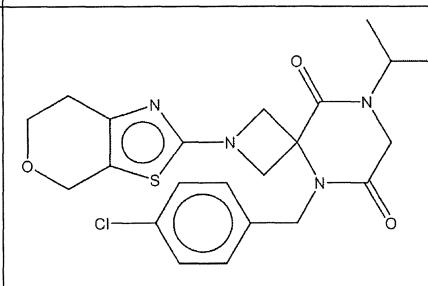
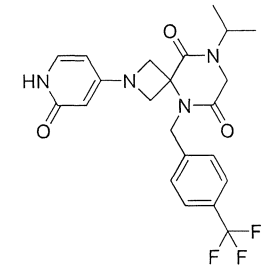
13	 ,
14	 ,
15	 ,
16	 ,
17	 ,
18	 ,

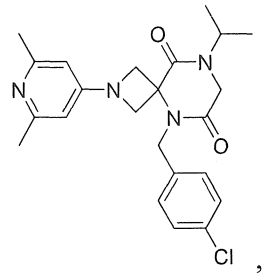
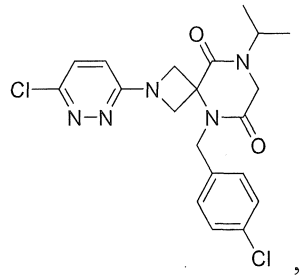
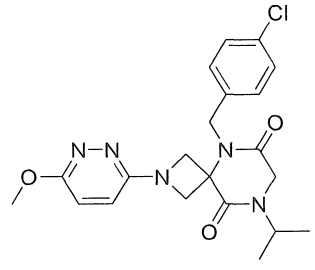
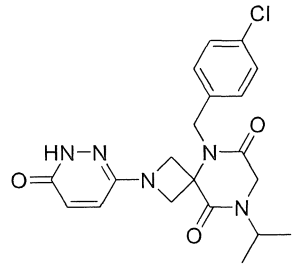
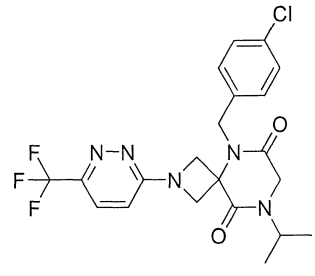
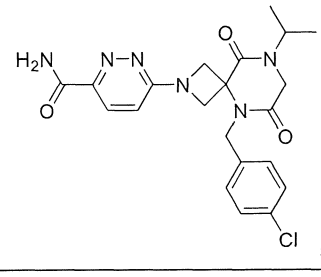
19	 ,
20	 ,
21	 ,
22	 ,
23	 ,
24	 ,

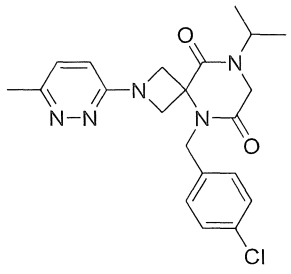
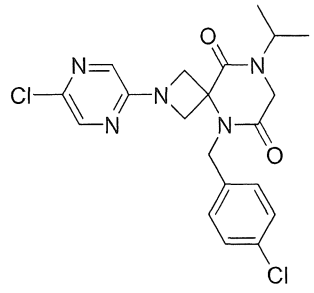
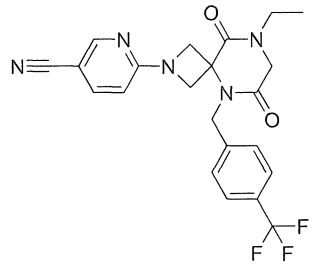
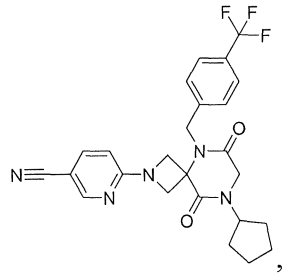
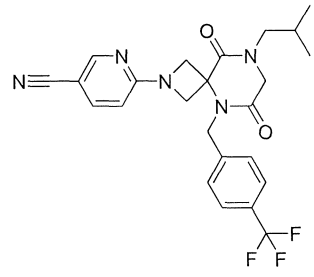
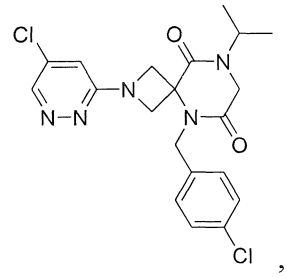
25	 ,
26	 ,
27	 ,
28	 ,
29	 ,
30	 ,

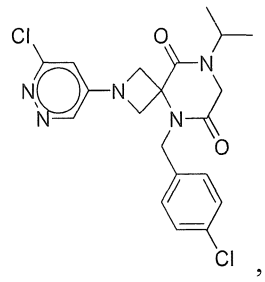
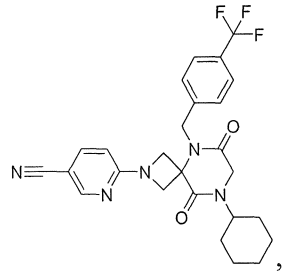
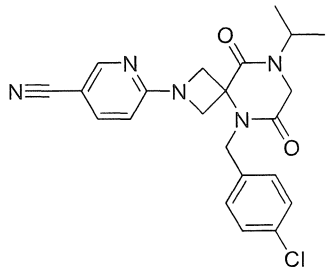
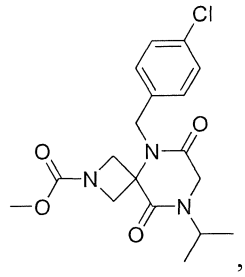
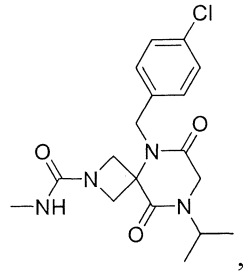
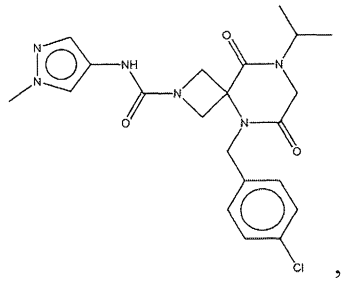
31	 ,
32	 ,
33	 ,
34	 ,
35	 ,
36	 ,

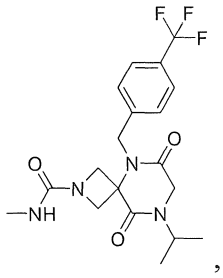
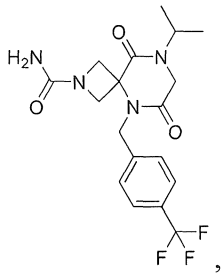
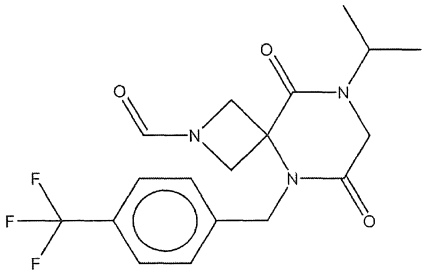
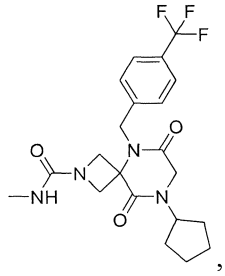
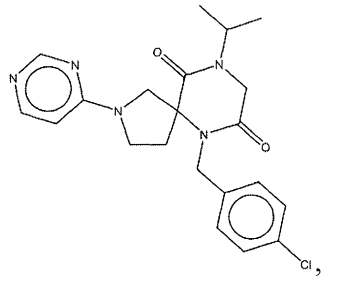
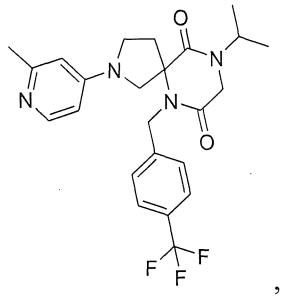
37	 ,
38	 ,
39	 ,
40	 ,
41	 ,
42	 ,

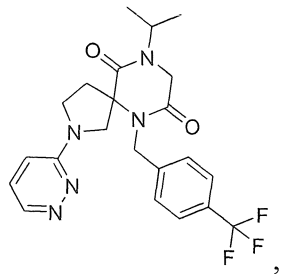
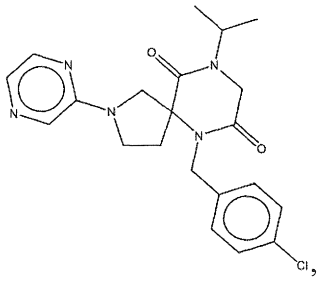
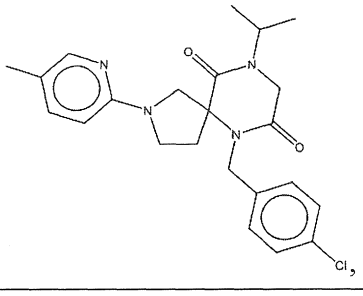
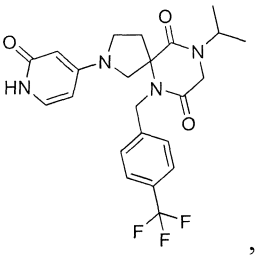
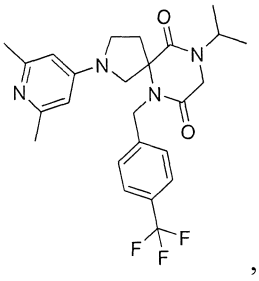
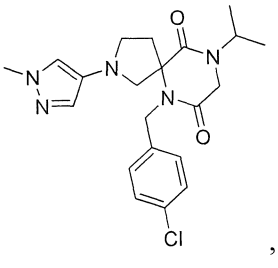
43	 ,
44	 ,
45	 ,
46	 ,
47	 ,
48	 ,

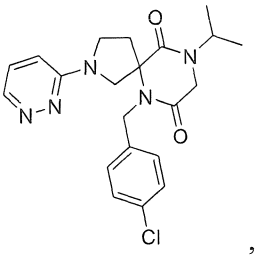
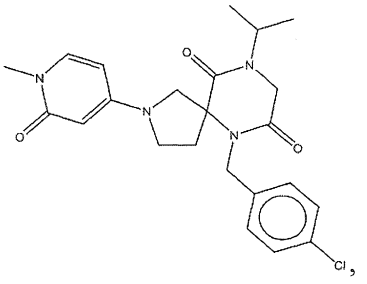
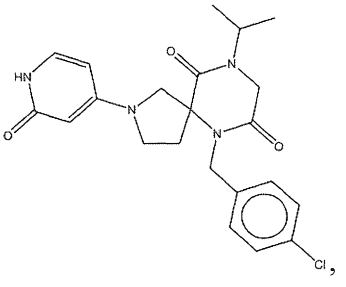
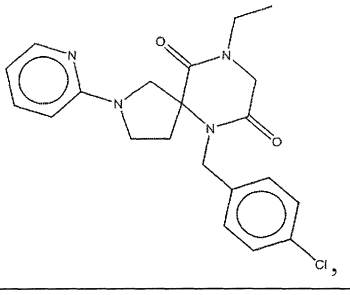
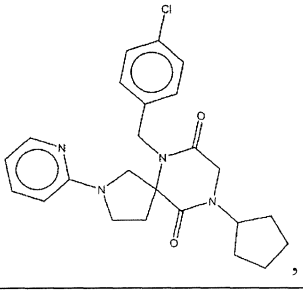
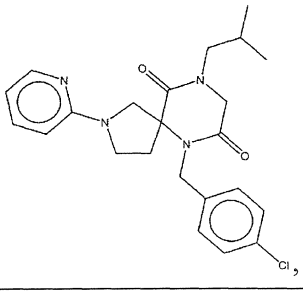
49	 ,
50	 ,
51	 ,
52	 ,
53	 ,
54	 ,

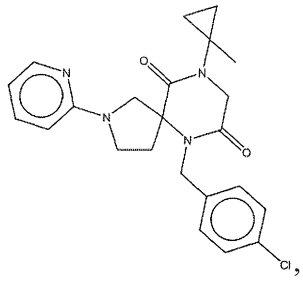
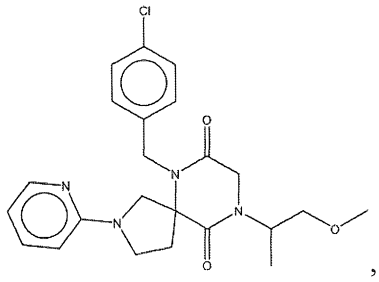
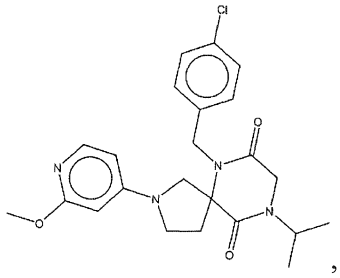
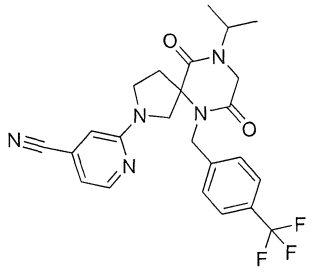
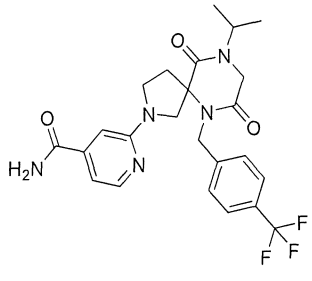
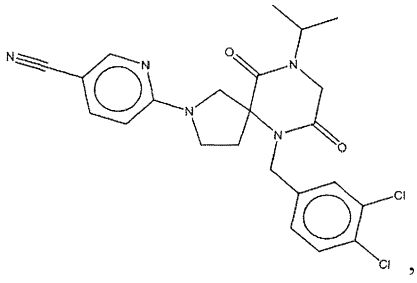
55	 ,
56	 ,
57	 ,
58	 ,
59	 ,
60	 ,

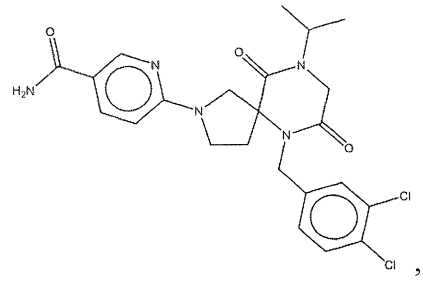
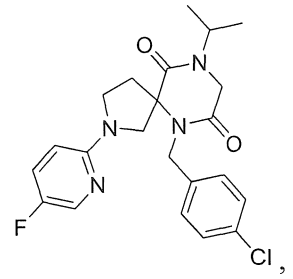
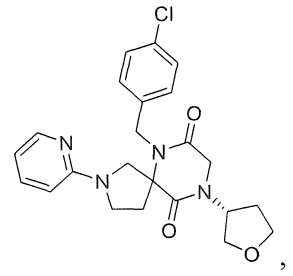
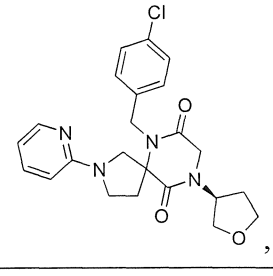
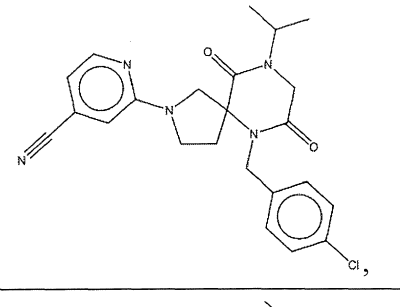
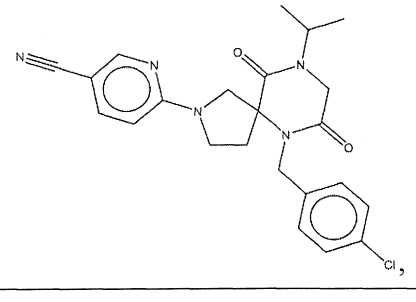
61	 ,
62	 ,
63	 ,
64	 ,
65	 ,
66	 ,

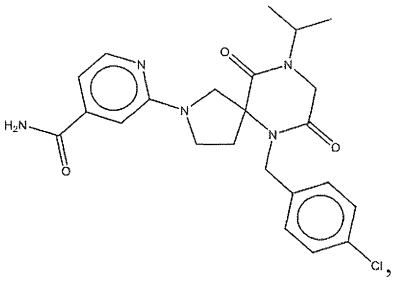
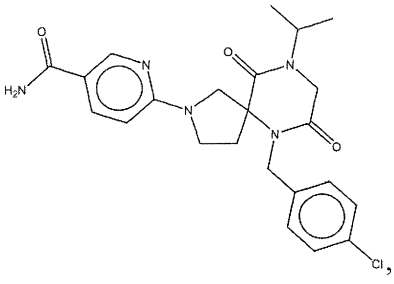
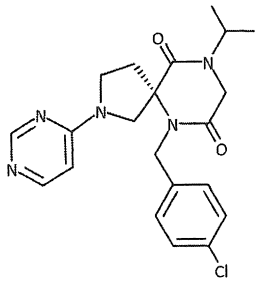
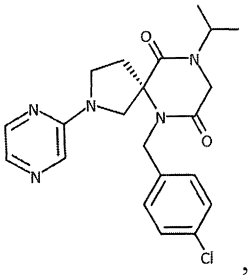
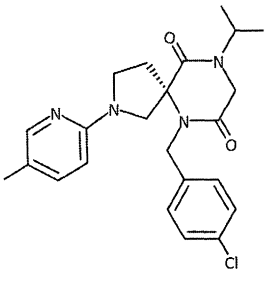
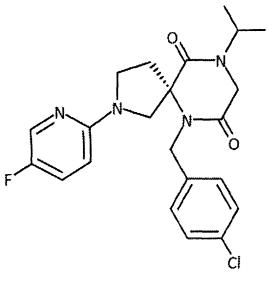
67	 ,
68	 ,
69	 ,
70	 ,
71	 ,
72	 ,

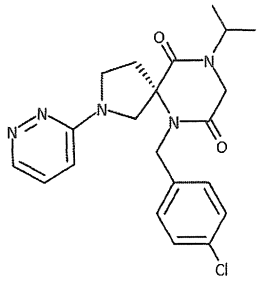
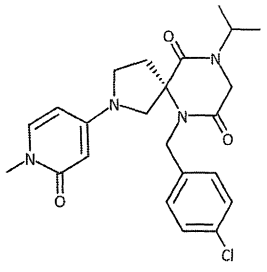
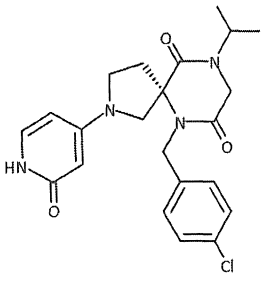
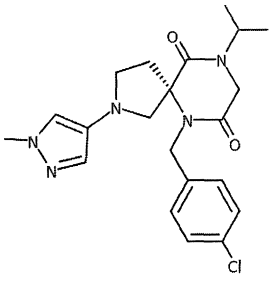
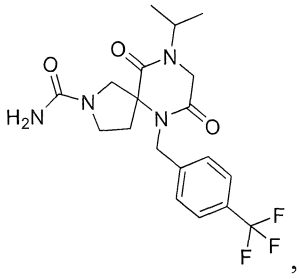
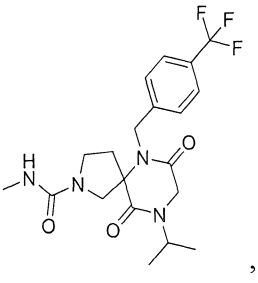
73	 ,
74	 ,
75	 ,
76	 ,
77	 ,
78	 ,

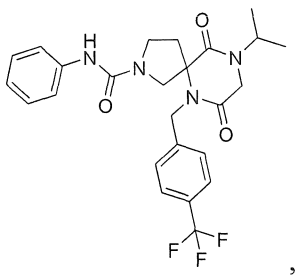
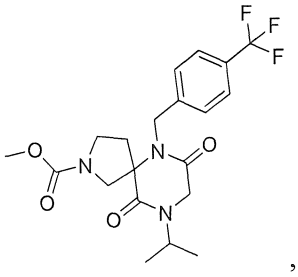
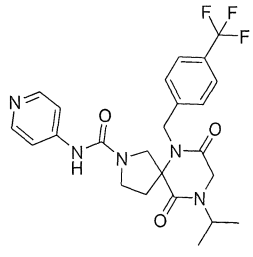
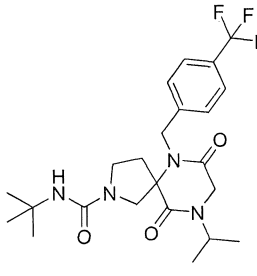
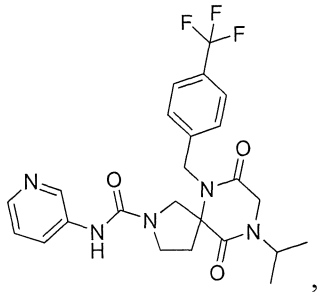
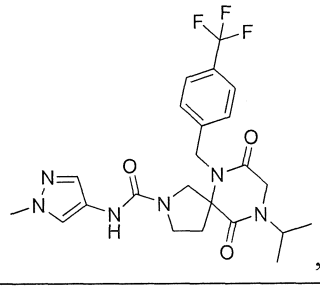
79	 ,
80	 ,
81	 ,
82	 ,
83	 ,
84	 ,

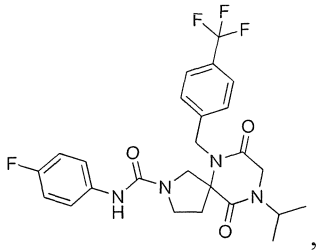
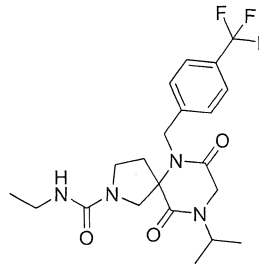
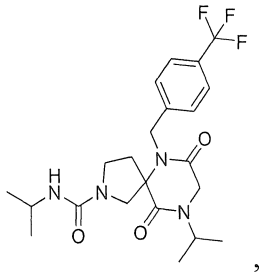
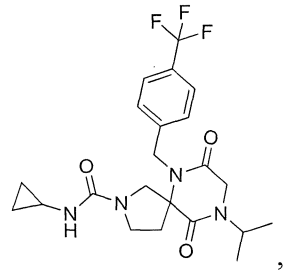
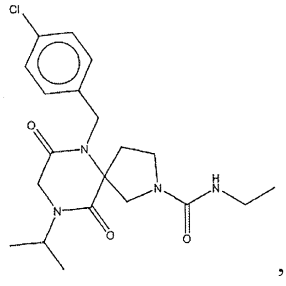
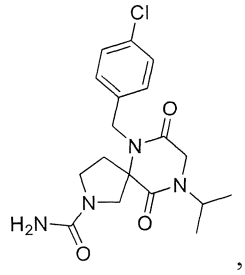
85	 ,
86	 ,
87	 ,
88	 ,
89	 ,
90	 ,

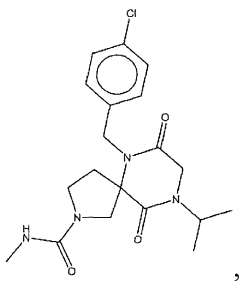
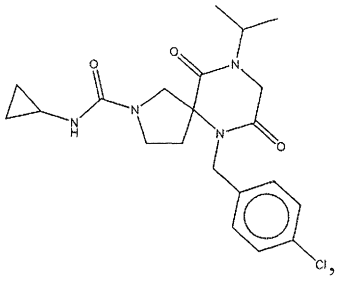
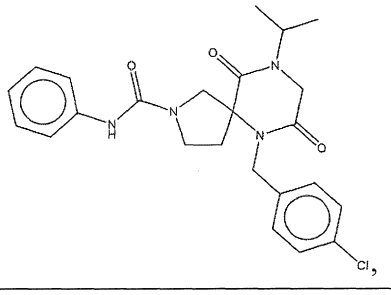
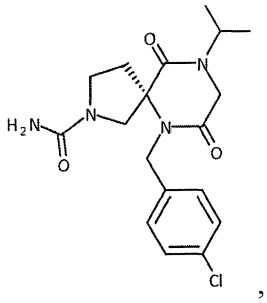
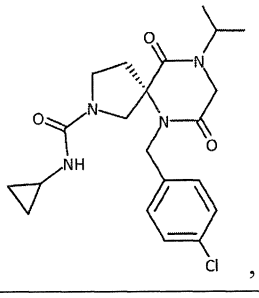
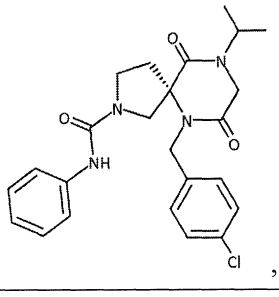
91	 ,
92	 ,
93	 ,
94	 ,
95	 ,
96	 ,

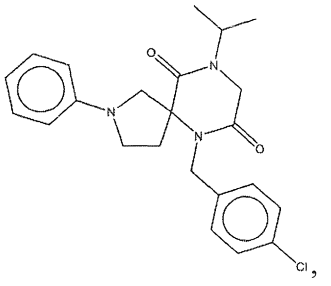
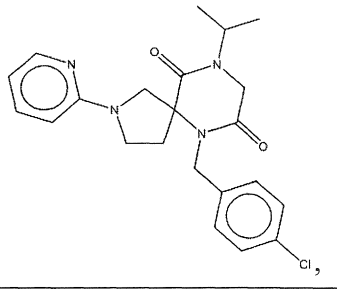
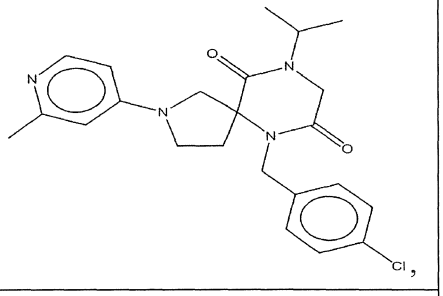
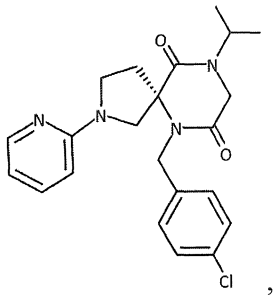
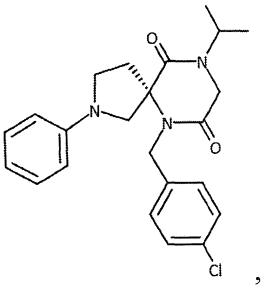
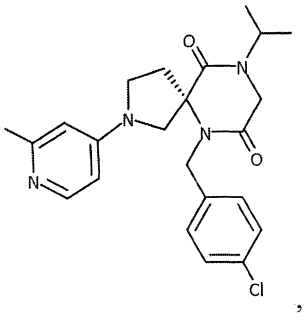
97	 ,
98	 ,
99	 ,
100	 ,
101	 ,
102	 ,

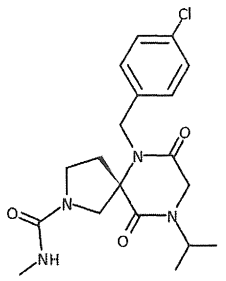
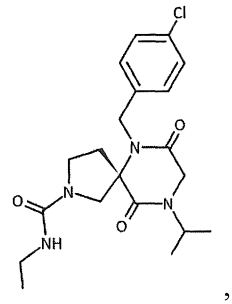
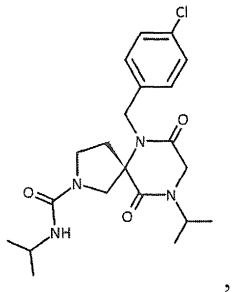
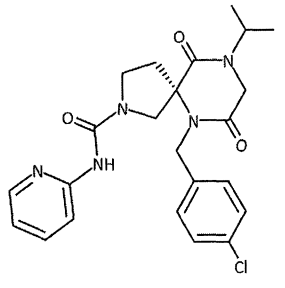
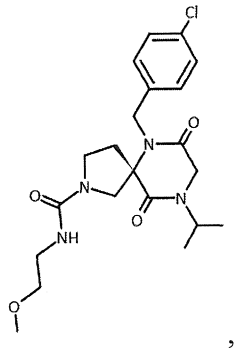
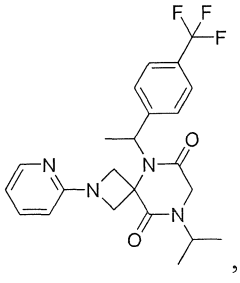
103	 ,
104	 ,
105	 ,
106	 ,
107	 ,
108	 ,

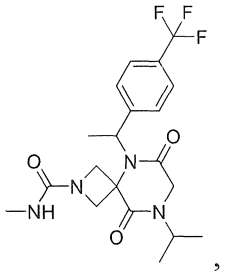
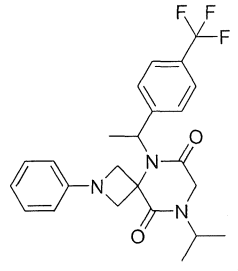
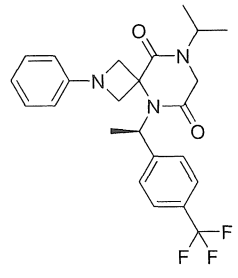
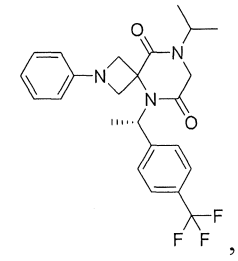
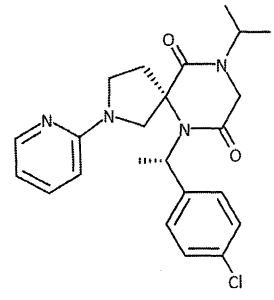
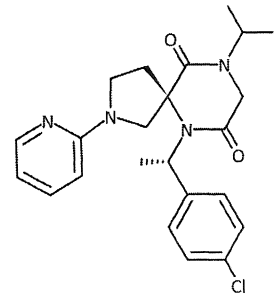
109	 ,
110	 ,
111	 ,
112	 ,
113	 ,
114	 ,

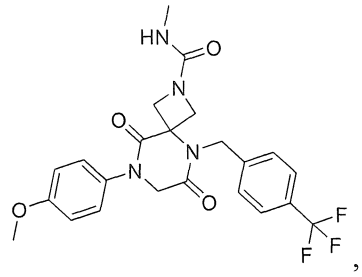
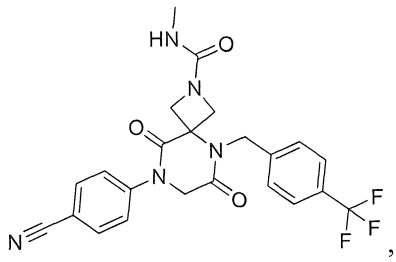
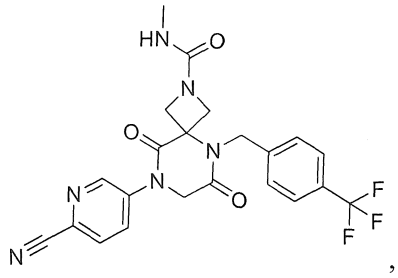
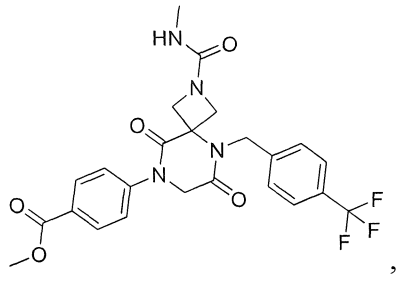
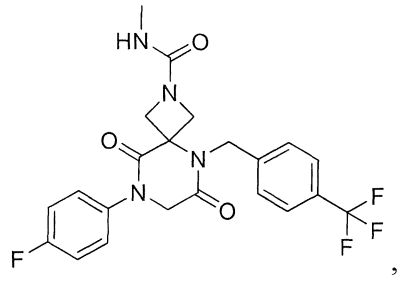
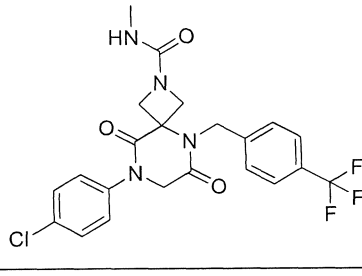
115	 ,
116	 ,
117	 ,
118	 ,
119	 ,
120	 ,

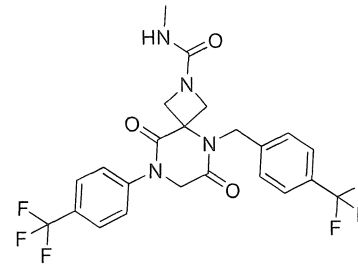
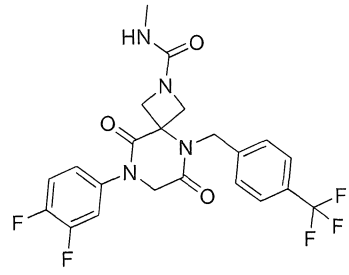
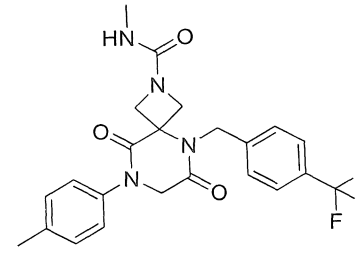
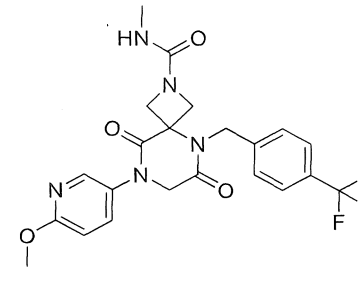
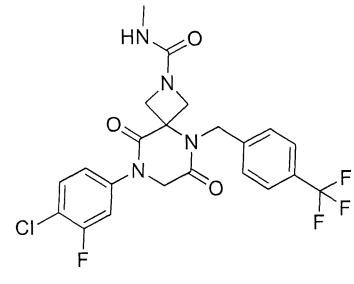
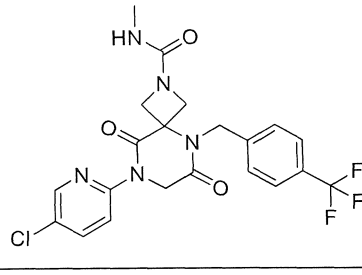
121	 ,
122	 ,
123	 ,
124	 ,
125	 ,
126	 ,

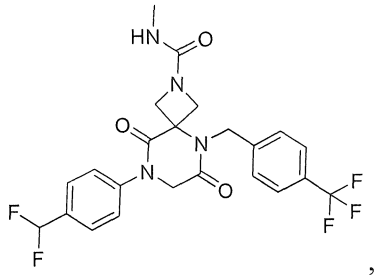
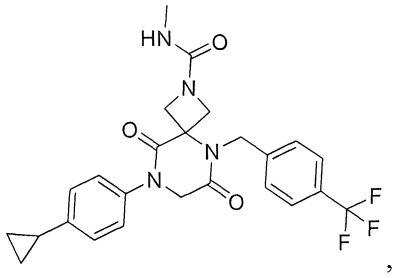
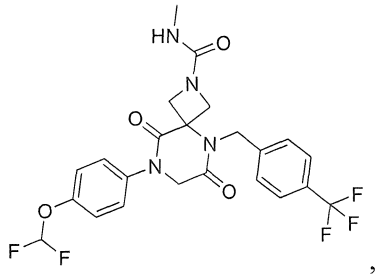
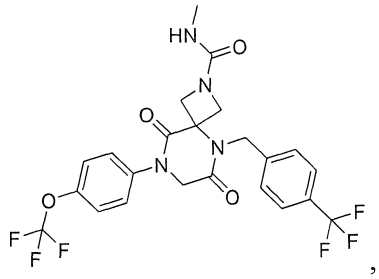
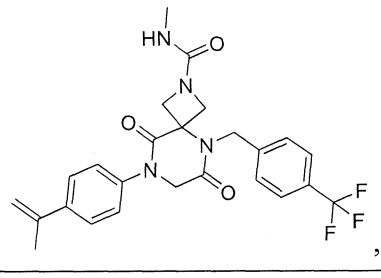
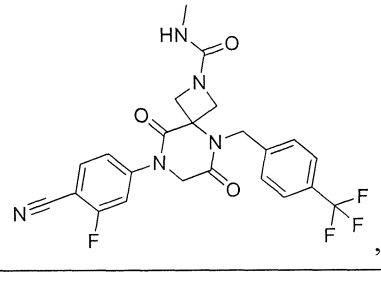
127	 ,
128	 ,
129	 ,
130	 ,
131	 ,
132	 ,

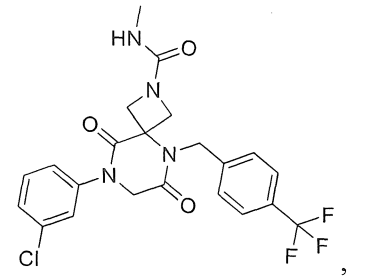
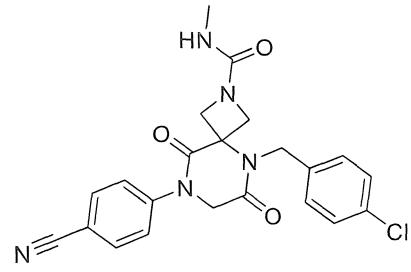
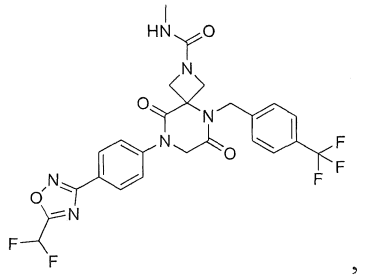
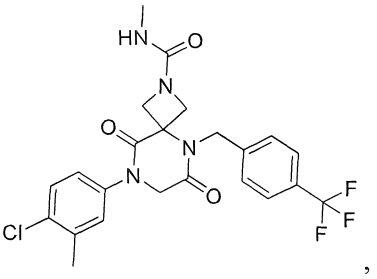
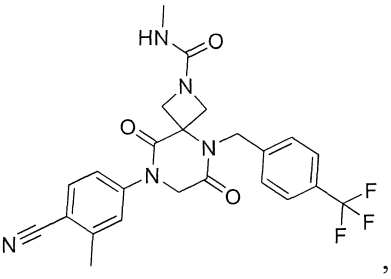
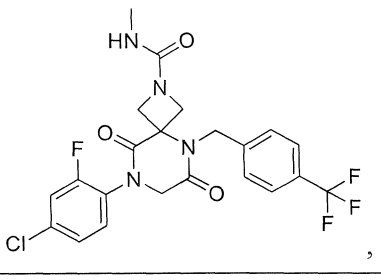
133	 ,
134	 ,
135	 ,
136	 ,
137	 ,
138	 ,

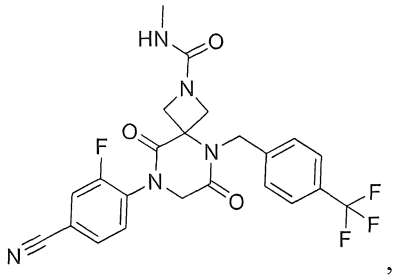
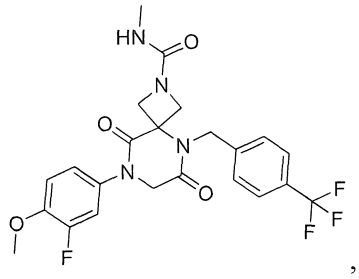
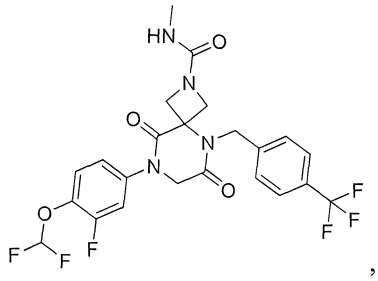
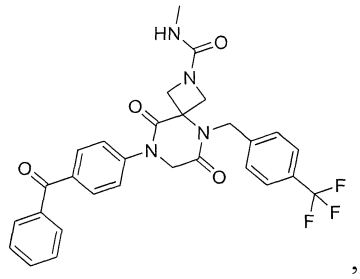
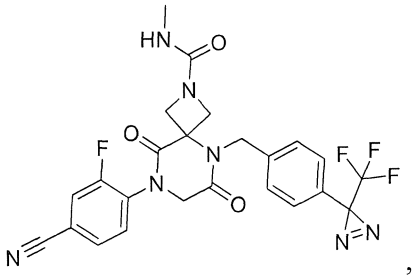
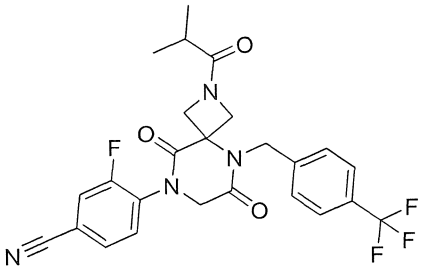
139	 ,
140	 ,
141	 ,
142	 ,
143	 ,
144	 ,

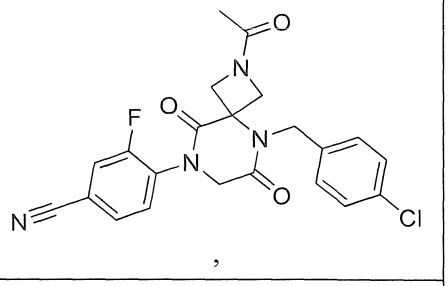
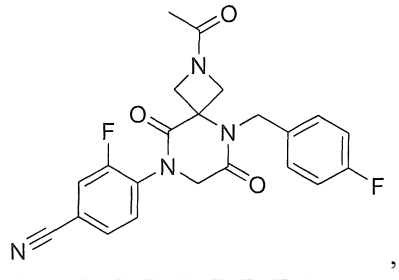
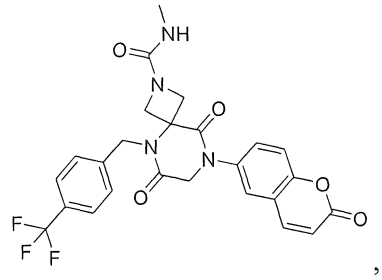
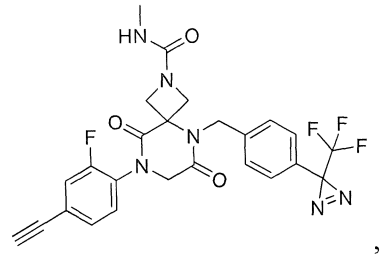
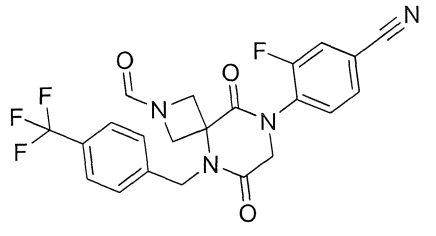
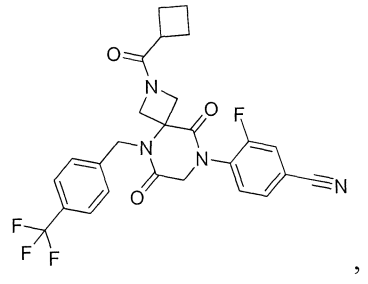
145	 ,
146	 ,
147	 ,
148	 ,
149	 ,
150	 ,

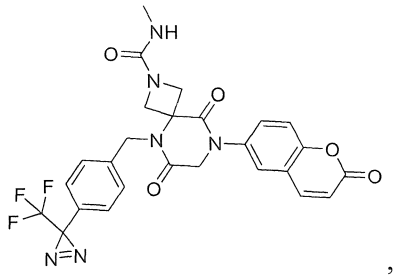
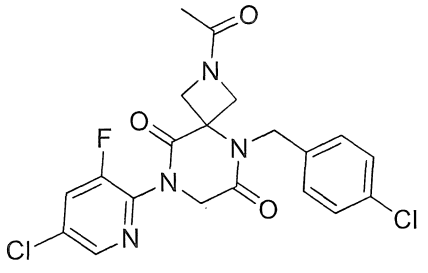
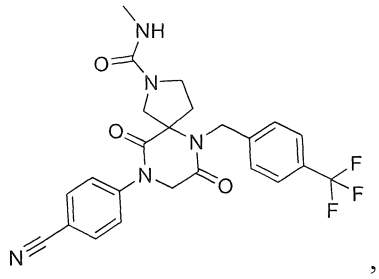
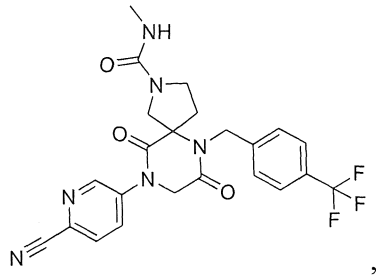
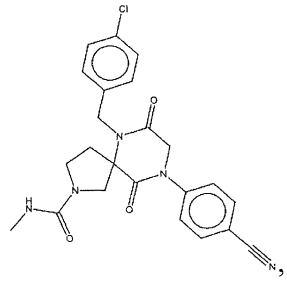
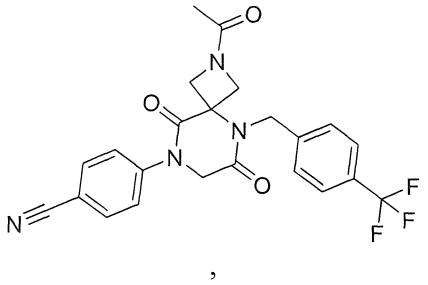
151	 ,
152	 ,
153	 ,
154	 ,
155	 ,
156	 ,

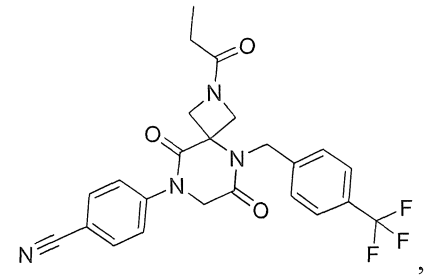
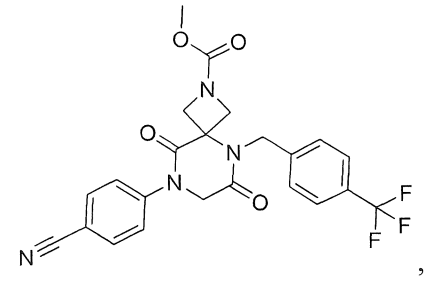
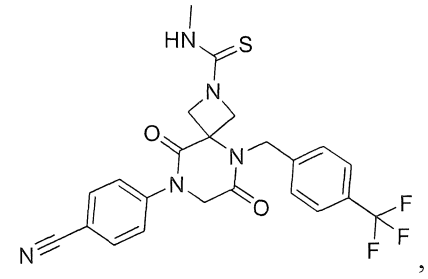
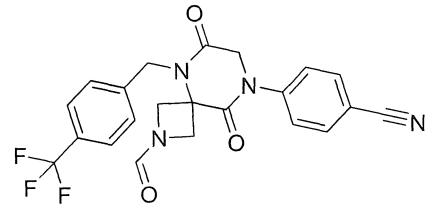
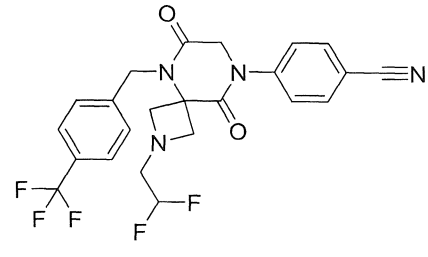
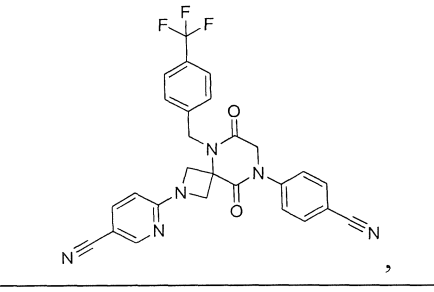
157	 ,
158	 ,
159	 ,
160	 ,
161	 ,
162	 ,

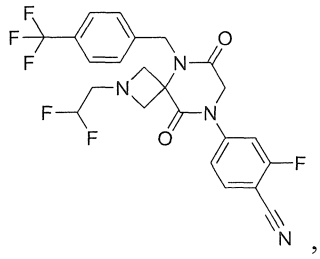
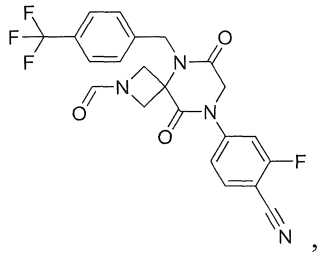
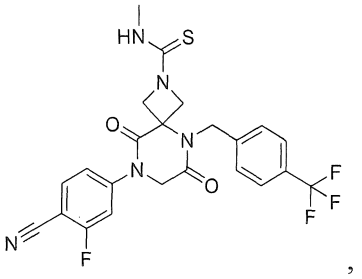
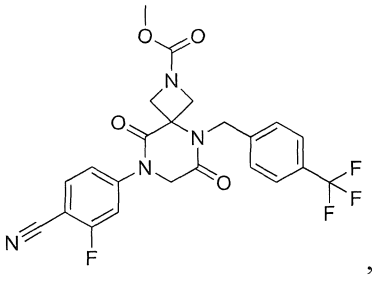
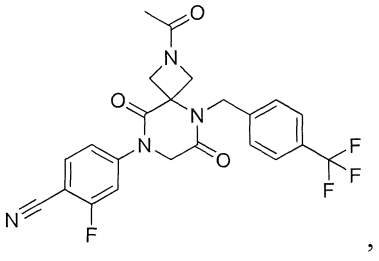
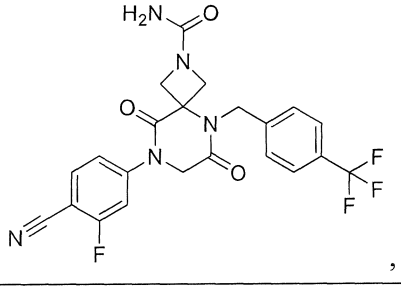
163	 ,
164	 ,
165	 ,
166	 ,
167	 ,
168	 ,

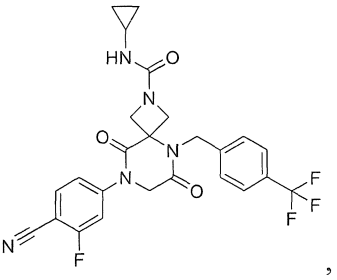
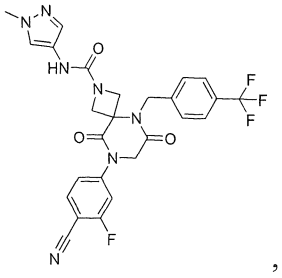
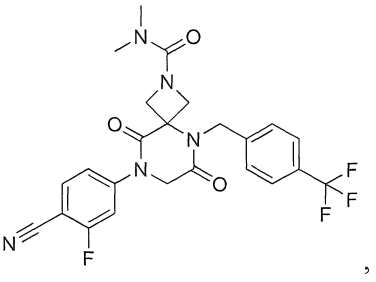
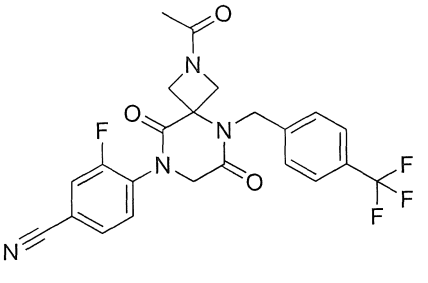
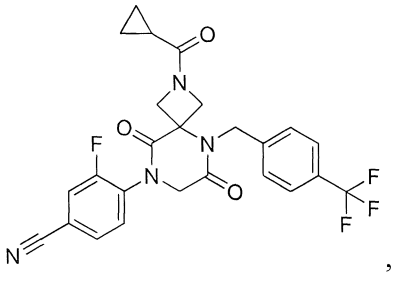
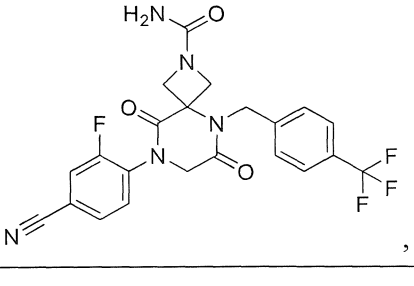
169	 ,
170	 ,
171	 ,
172	 ,
173	 ,
174	 ,

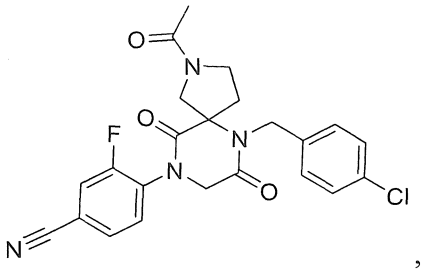
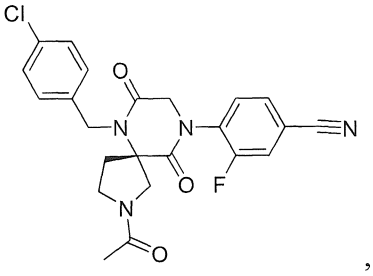
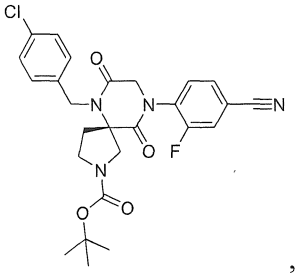
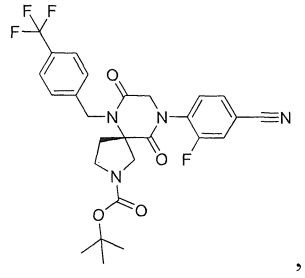
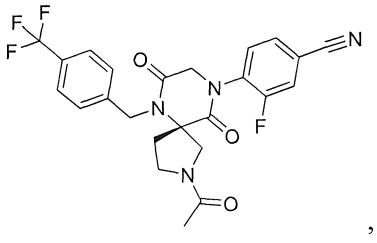
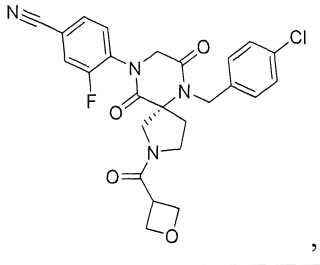
175	 ,
176	 ,
177	 ,
178	 ,
179	 ,
180	 ,

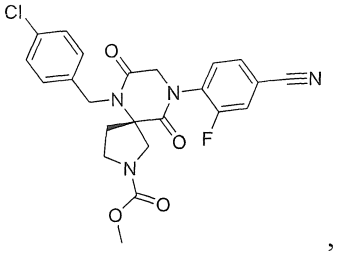
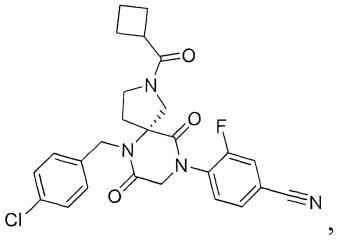
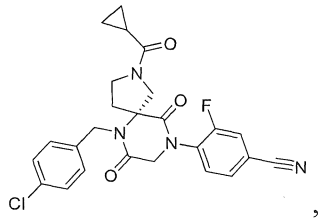
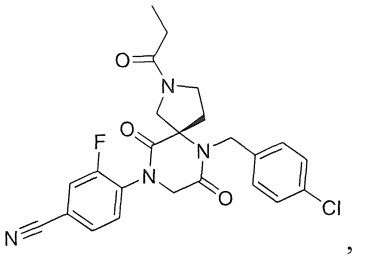
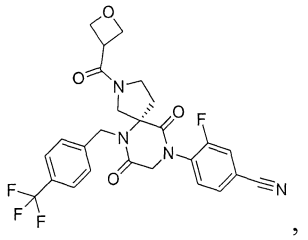
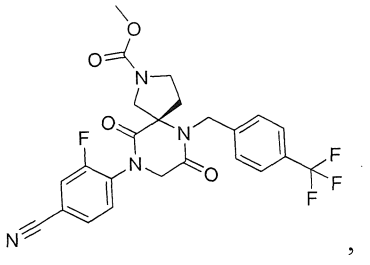
181	 ,
182	 ,
183	 ,
184	 ,
185	 ,
186	 ,

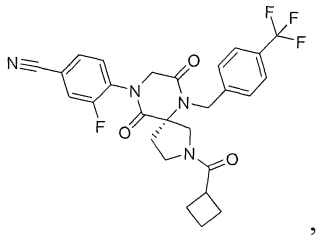
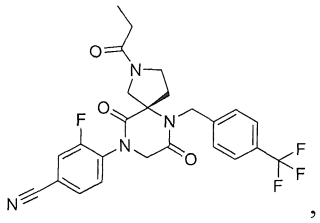
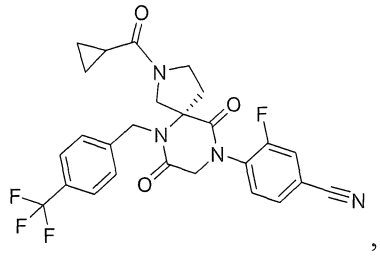
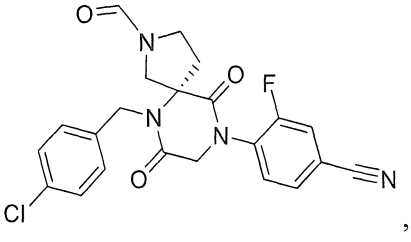
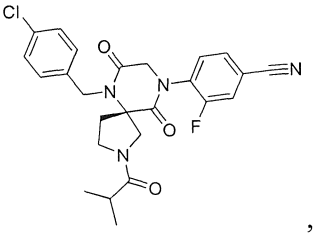
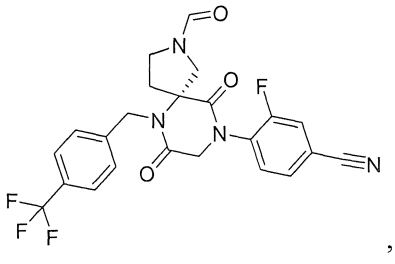
187	 ,
188	 ,
189	 ,
190	 ,
191	 ,
192	 ,

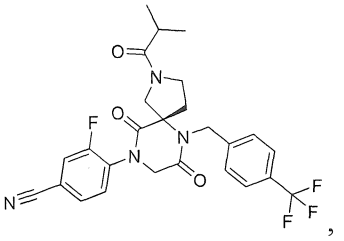
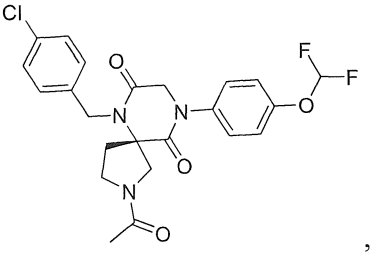
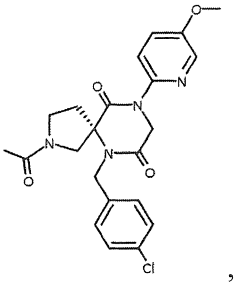
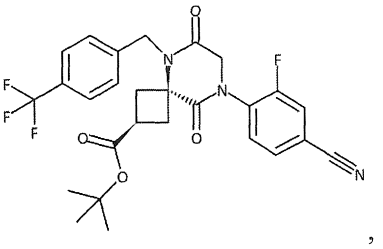
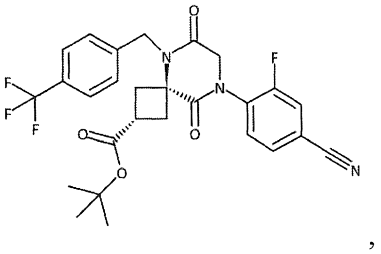
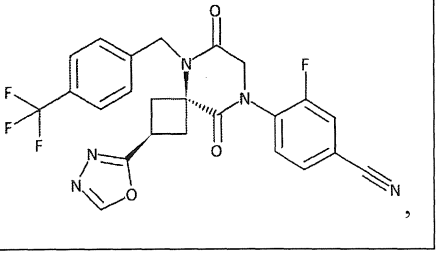
193	 ,
194	 ,
195	 ,
196	 ,
197	 ,
198	 ,

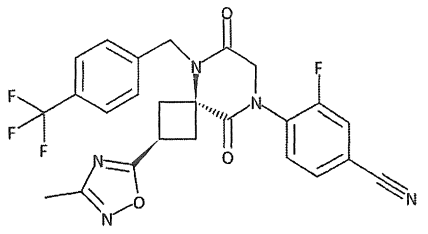
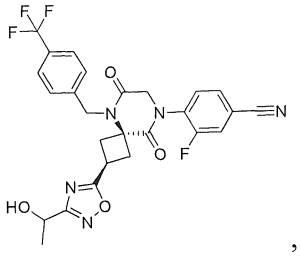
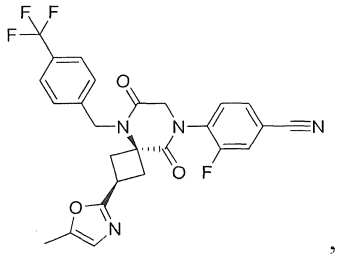
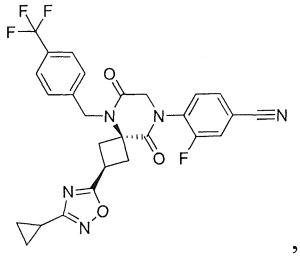
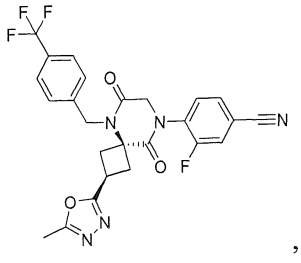
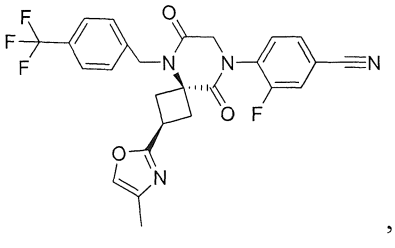
199	 ,
200	 ,
201	 ,
202	 ,
203	 ,
204	 ,

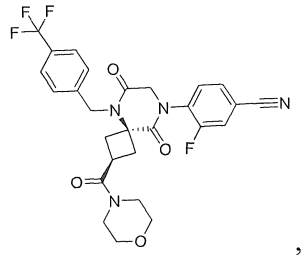
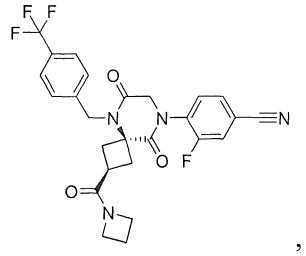
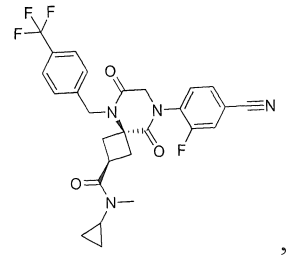
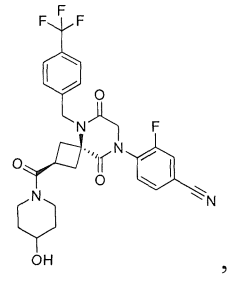
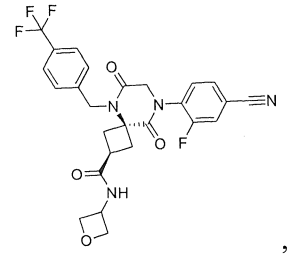
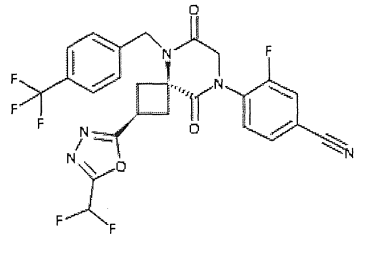
205	 ,
206	 ,
207	 ,
208	 ,
209	 ,
210	 ,

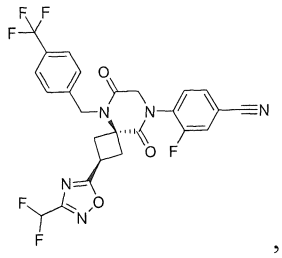
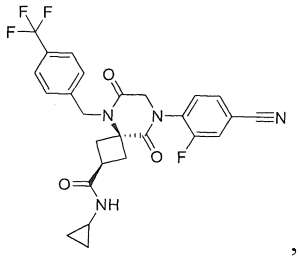
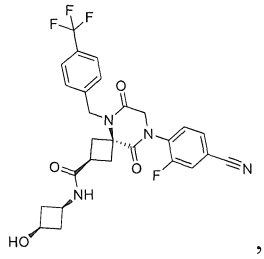
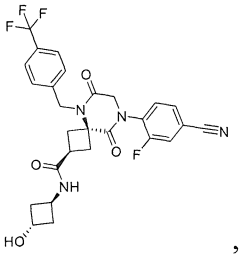
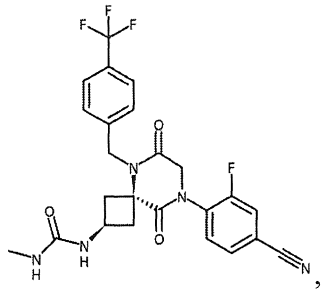
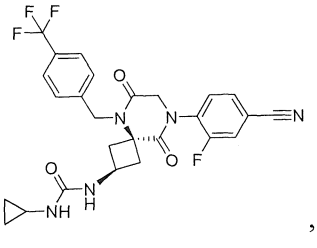
211	 ,
212	 ,
213	 ,
214	 ,
215	 ,
216	 ,

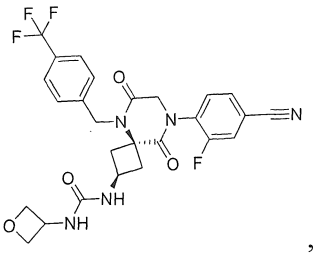
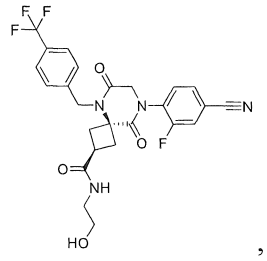
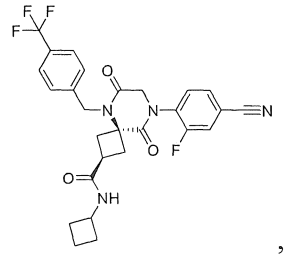
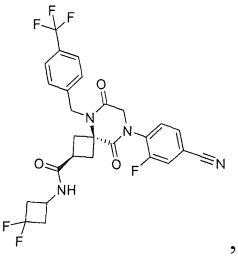
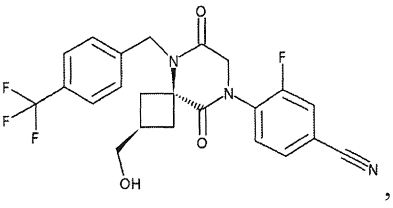
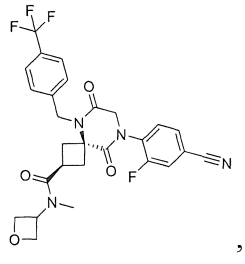
217	 ,
218	 ,
219	 ,
220	 ,
221	 ,
222	 ,

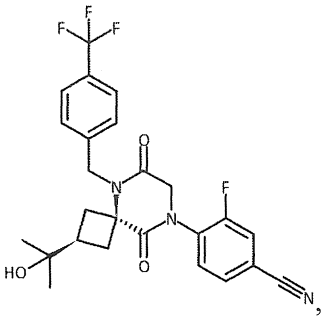
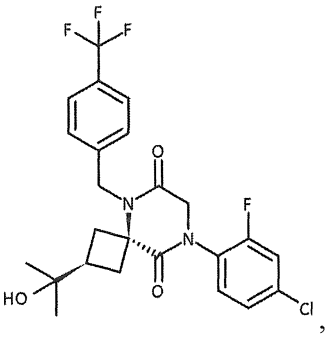
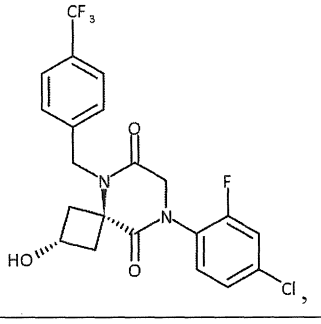
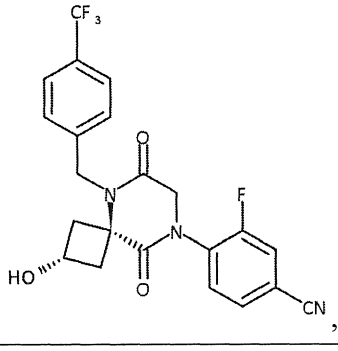
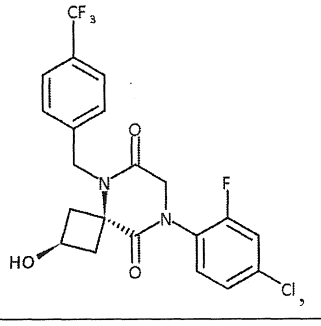
223	 ,
224	 ,
225	 ,
226	 ,
227	 ,
228	 ,

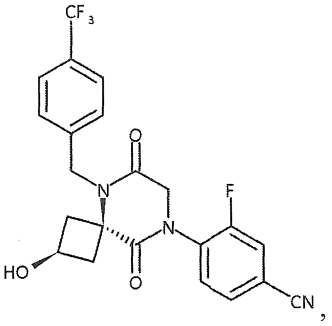
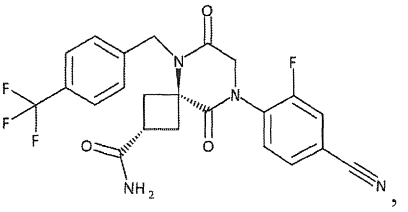
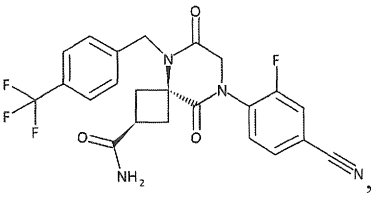
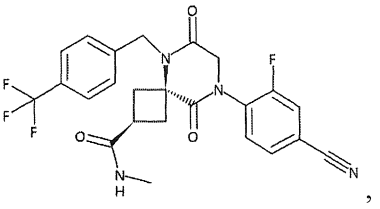
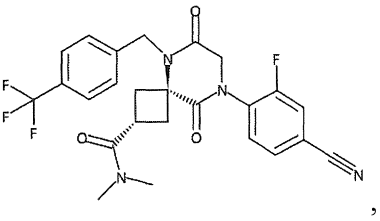
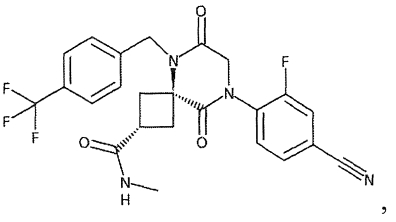
229	 ,
230	 ,
231	 ,
232	 ,
233	 ,
234	 ,

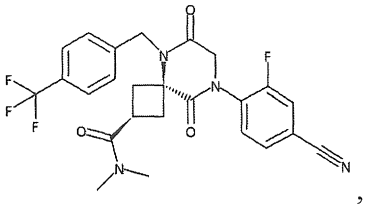
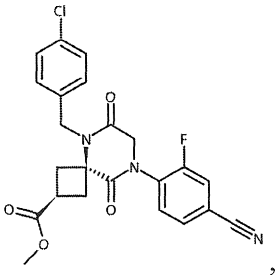
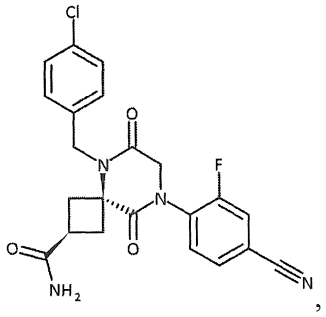
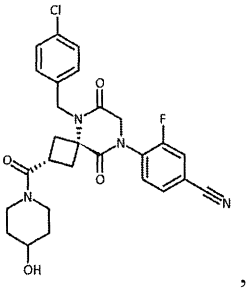
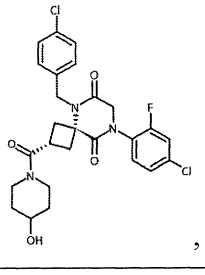
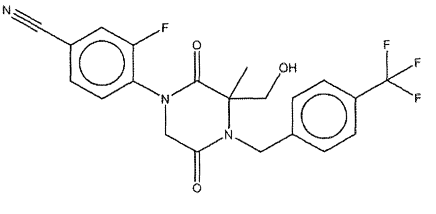
235	 ,
236	 ,
237	 ,
238	 ,
239	 ,
240	 ,

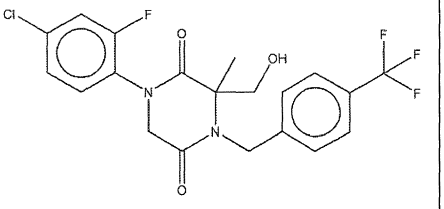
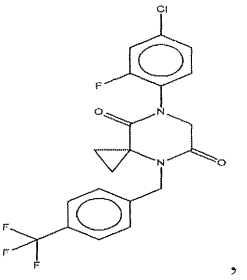
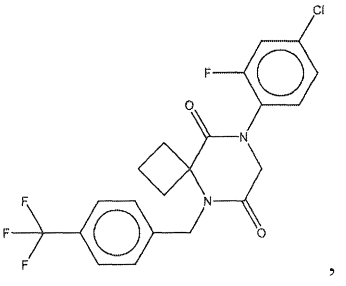
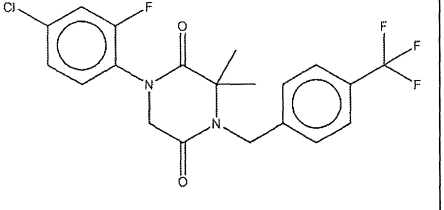
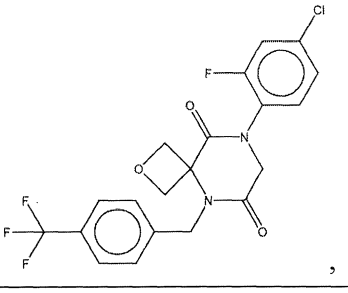
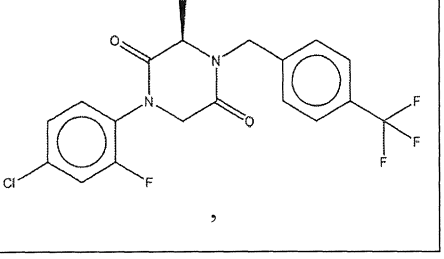
241	 ,
242	 ,
243	 ,
244	 ,
245	 ,
246	 ,

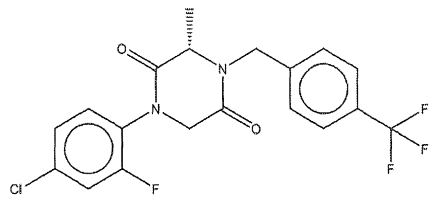
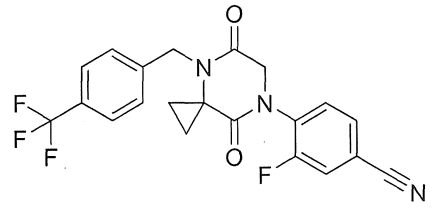
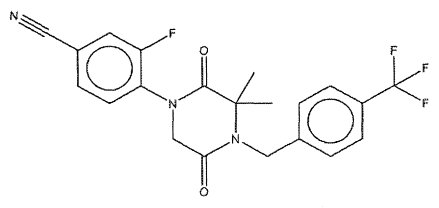
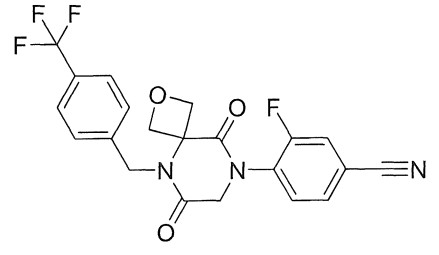
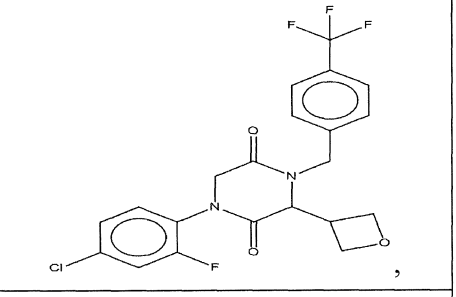
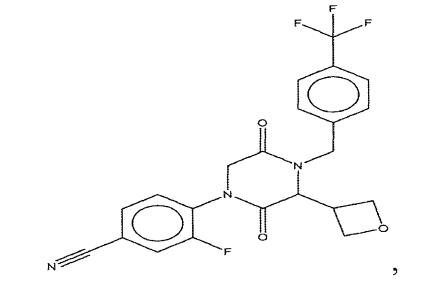
247	 ,
248	 ,
249	 ,
250	 ,
251	 ,
252	 ,

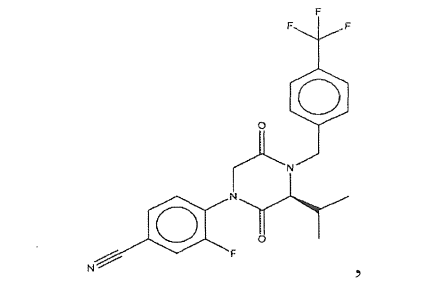
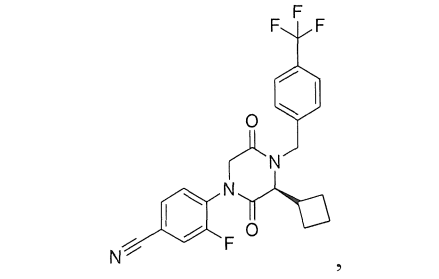
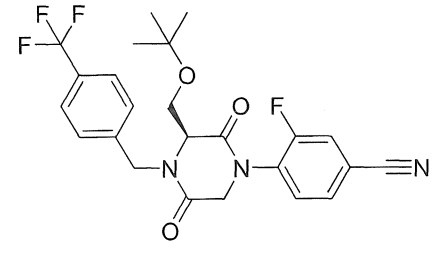
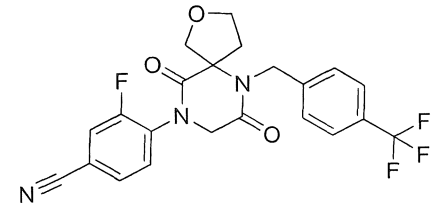
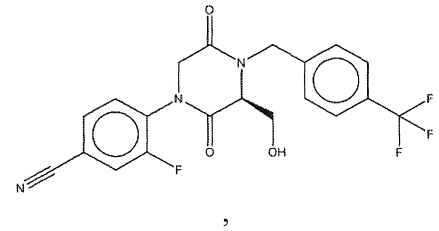
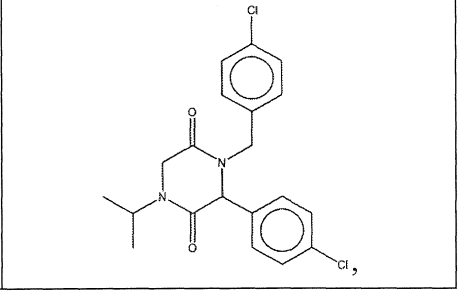
253	
254	
255	
256	
257	

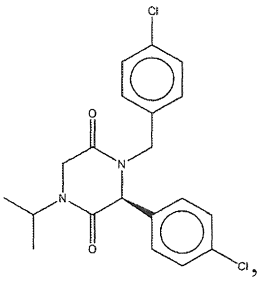
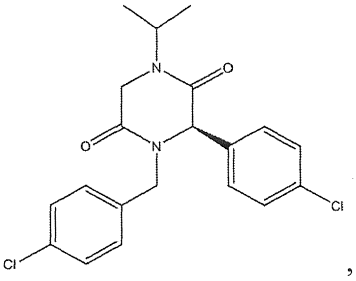
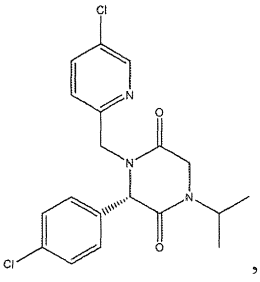
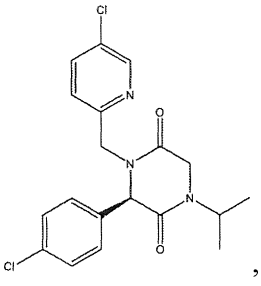
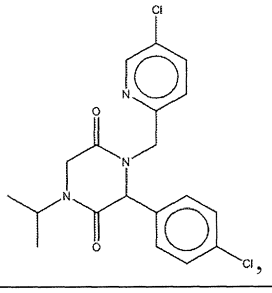
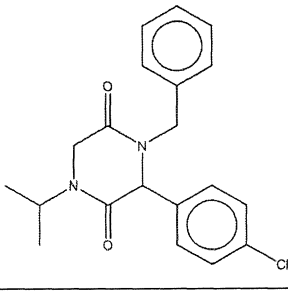
258	
259	
260	
261	
262	
263	

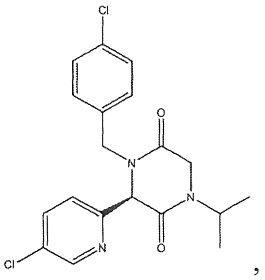
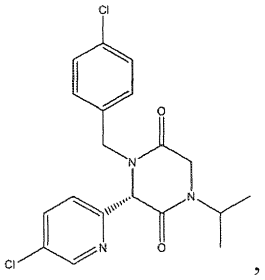
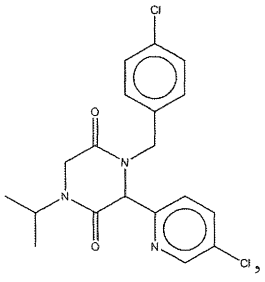
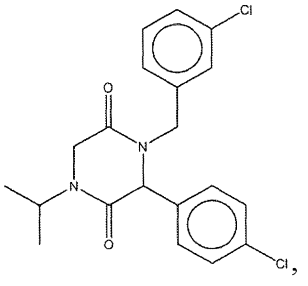
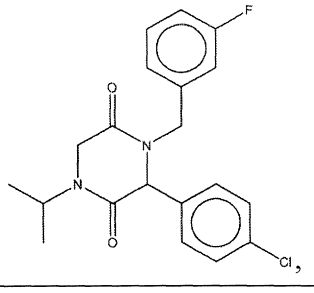
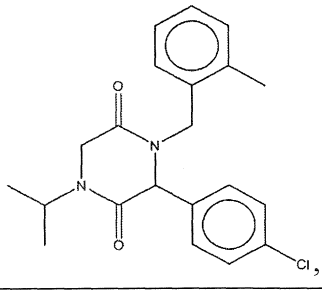
264	 ,
265	 ,
266	 ,
267	 ,
268	 ,
269	 ,

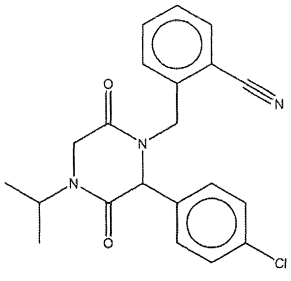
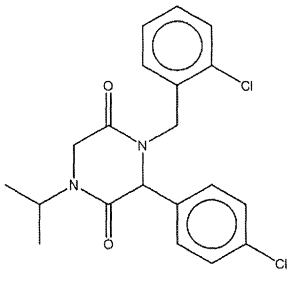
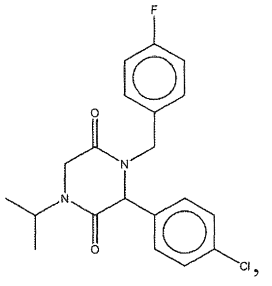
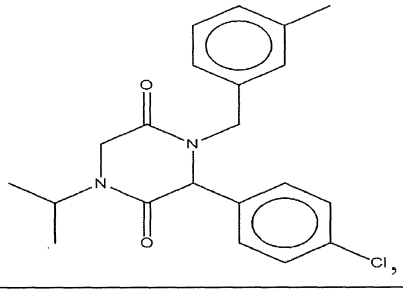
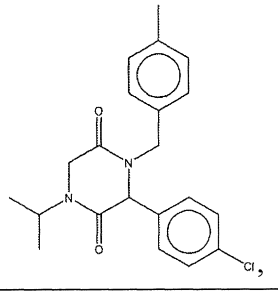
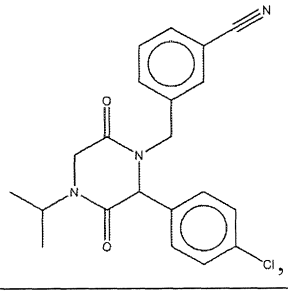
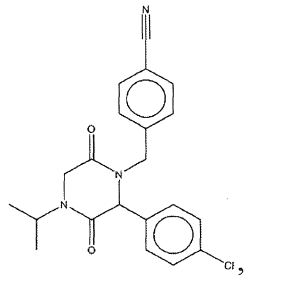
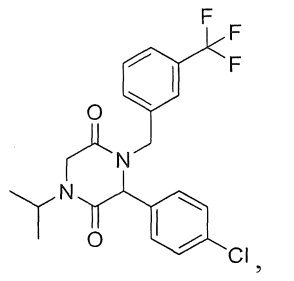
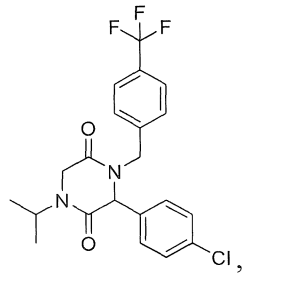
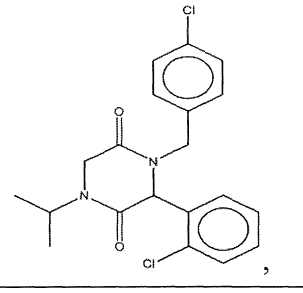
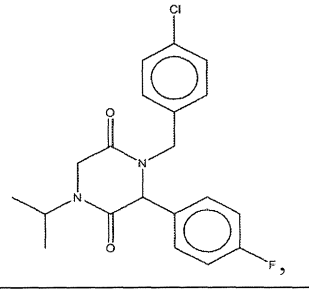
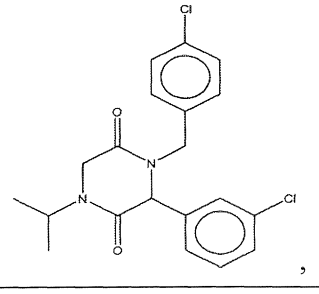
270	 ,
271	 ,
272	 ,
273	 ,
274	 ,
275	 ,

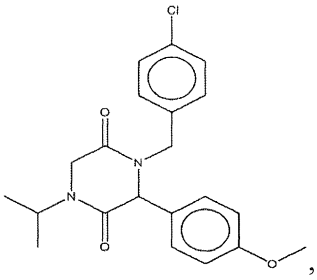
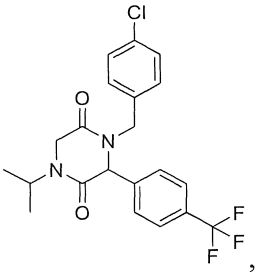
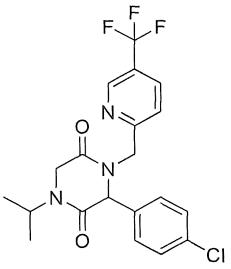
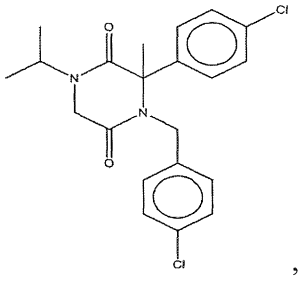
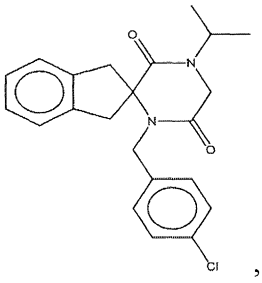
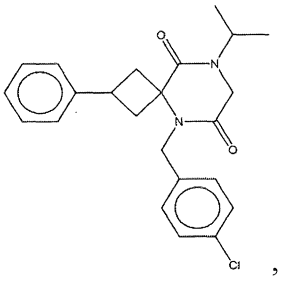
276	 ,
278	 ,
279	 ,
280	 ,
281	 ,
282	 ,

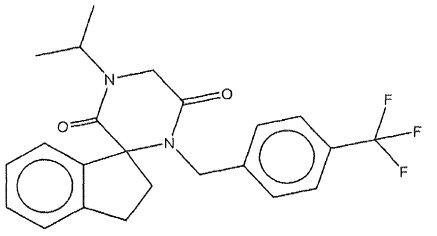
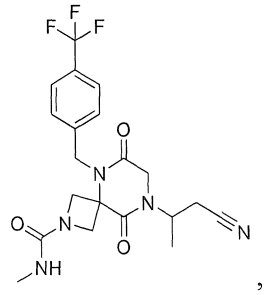
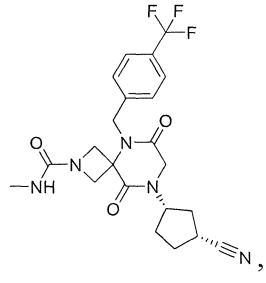
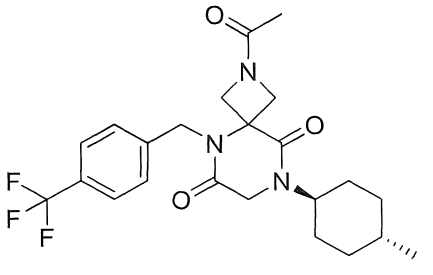
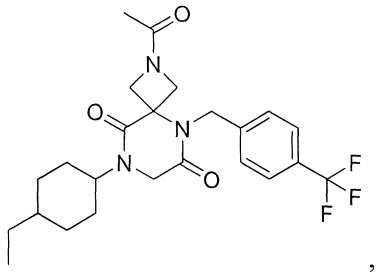
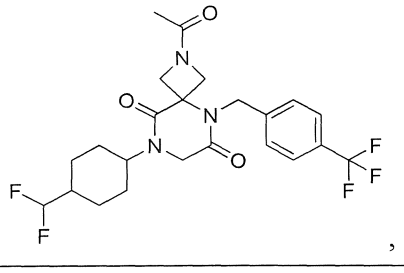
283	 ,
284	 ,
285	 ,
286	 ,
287	 ,
288	 ,

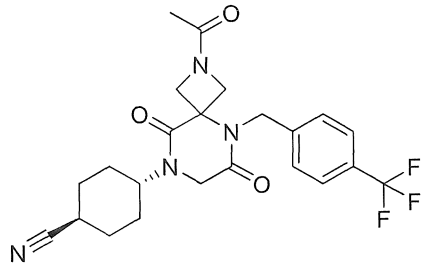
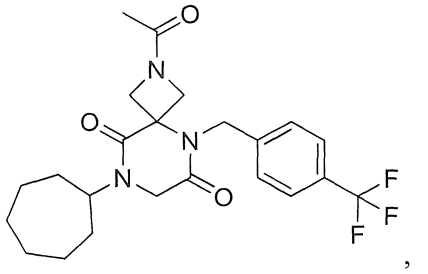
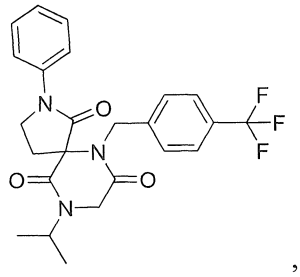
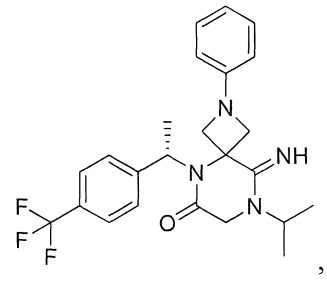
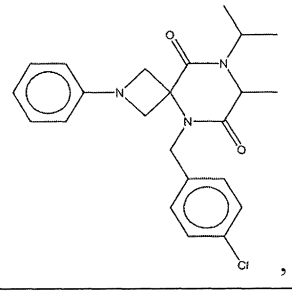
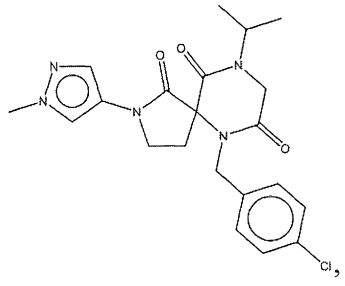
289	 ,
290	 ,
291	 ,
292	 ,
293	 ,
294	 ,

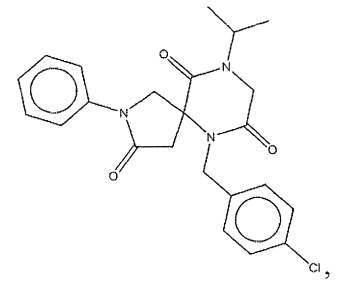
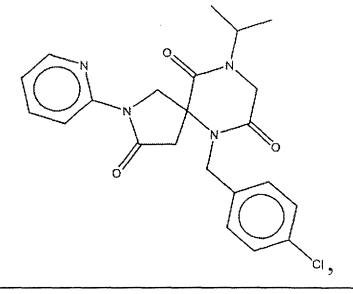
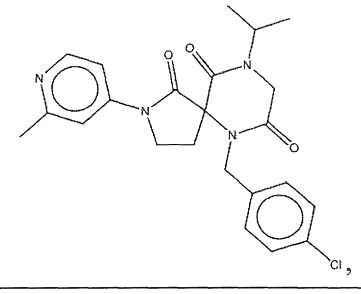
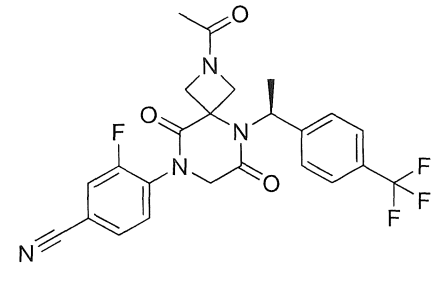
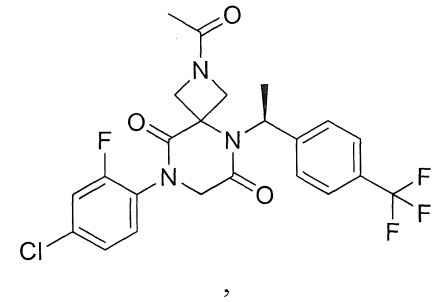
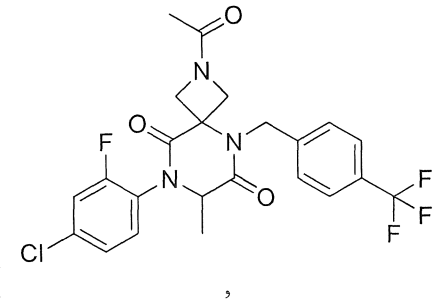
295	 ,
296	 ,
297	 ,
298	 ,
299	 ,
300	 ,

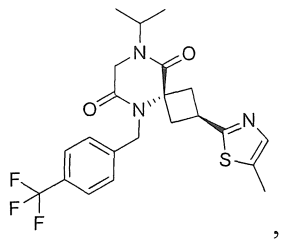
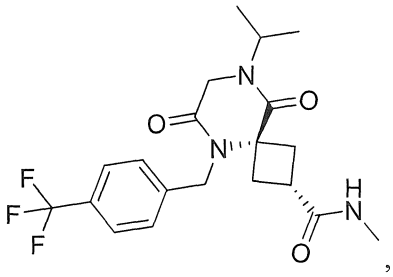
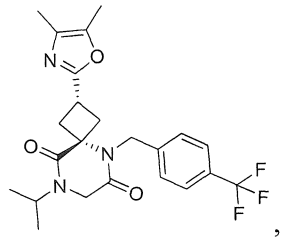
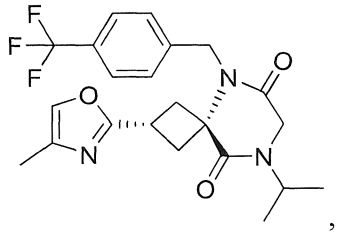
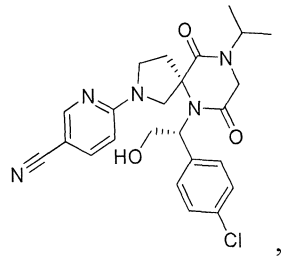
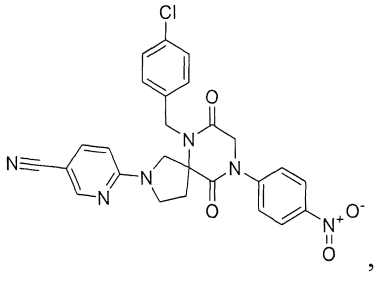
301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	

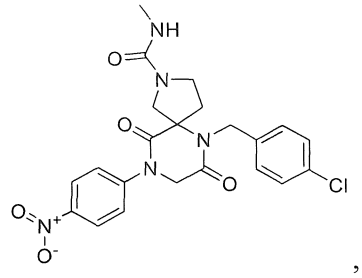
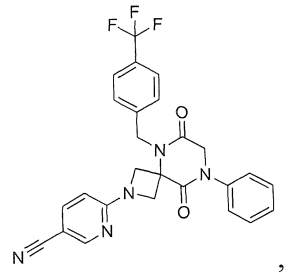
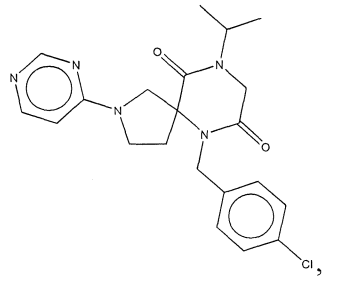
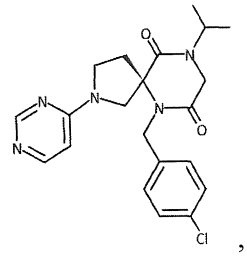
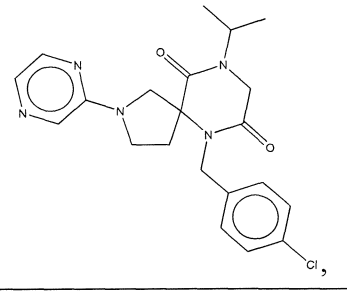
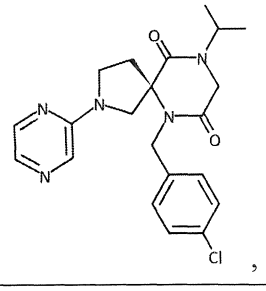
313	 ,
314	 ,
315	 ,
316	 ,
317	 ,
318	 ,

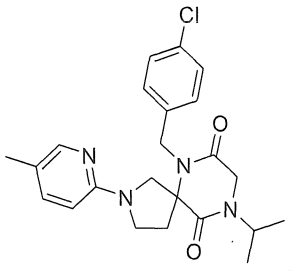
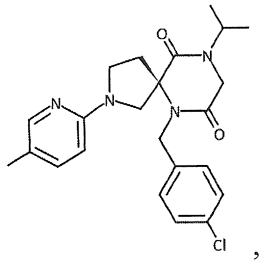
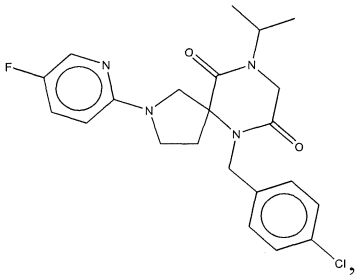
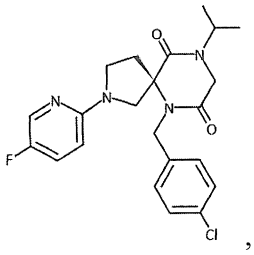
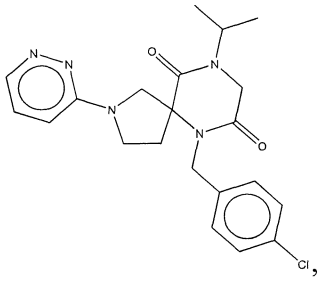
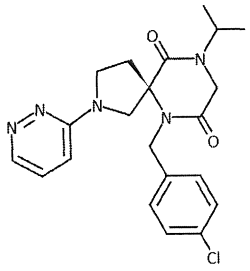
319	 ,
320	 ,
321	 ,
322	 ,
323	 ,
324	 ,

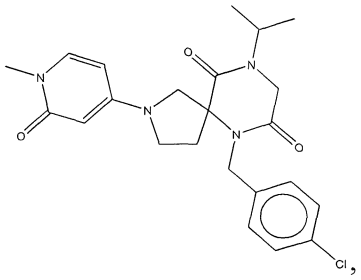
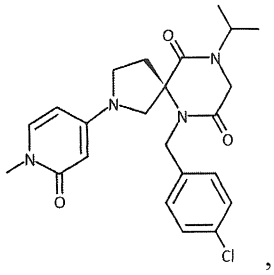
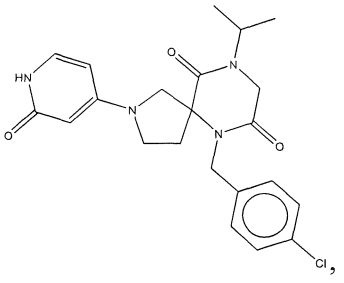
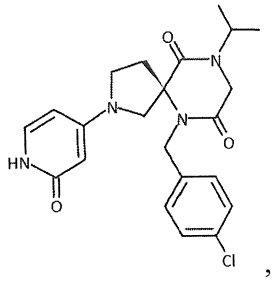
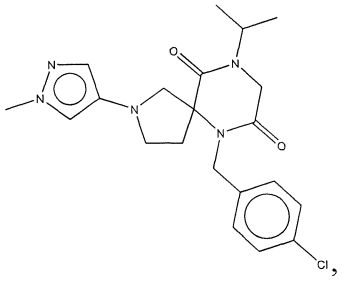
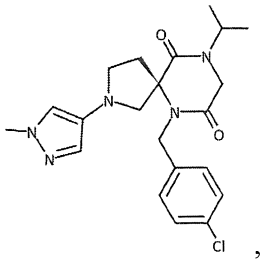
325	 ,
326	 ,
327	 ,
328	 ,
329	 ,
330	 ,

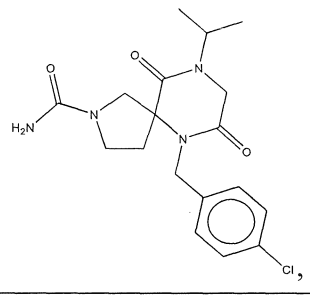
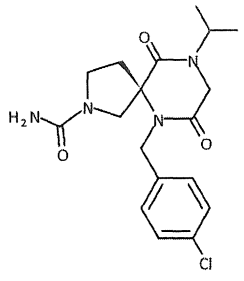
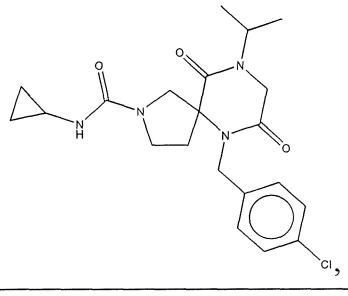
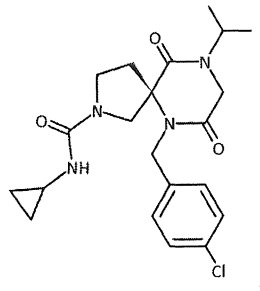
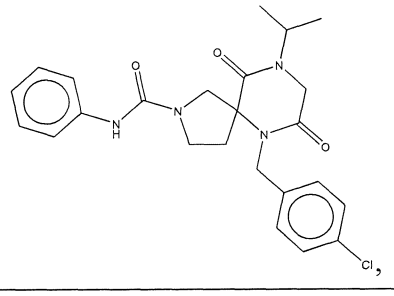
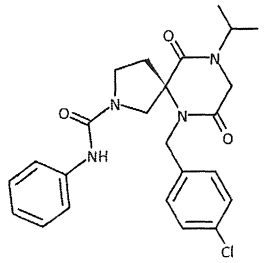
331	 ,
332	 ,
333	 ,
339	 ,
340	 ,
341	 ,

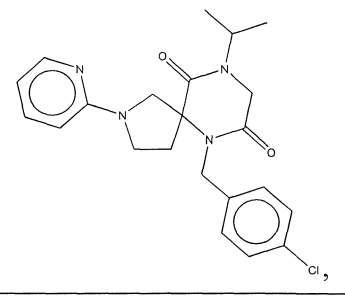
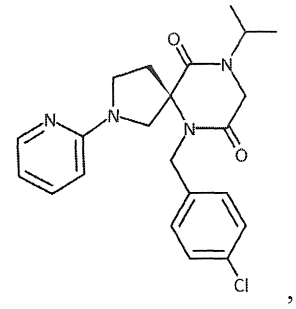
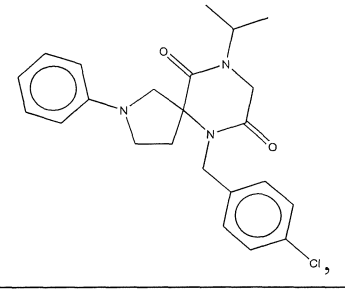
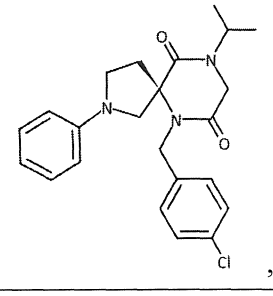
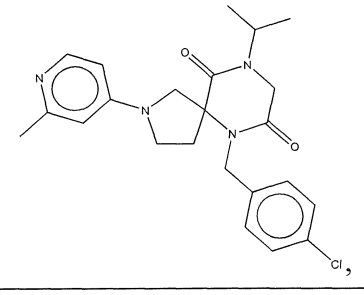
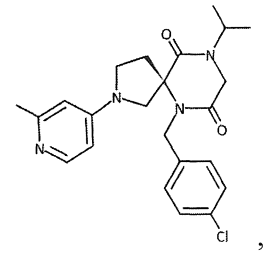
342	 ,
343	 ,
344	 ,
345	 ,
346	 ,
348	 ,

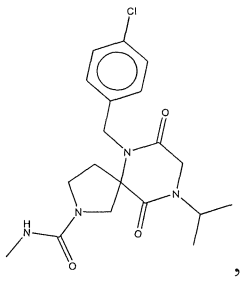
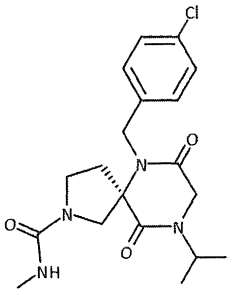
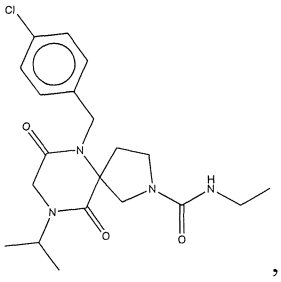
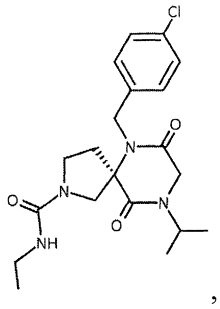
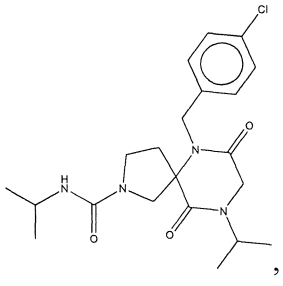
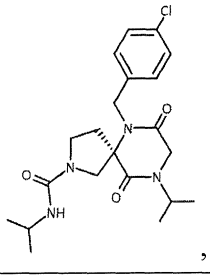
349	 ,
350	 ,
351	 ,
352	 ,
353	 ,
354	 ,

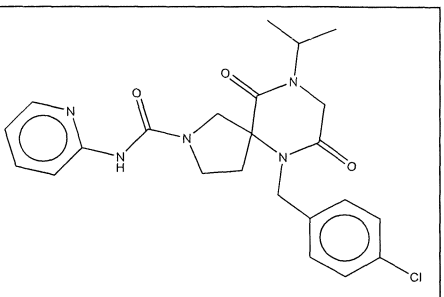
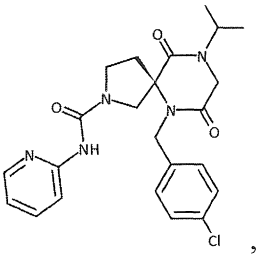
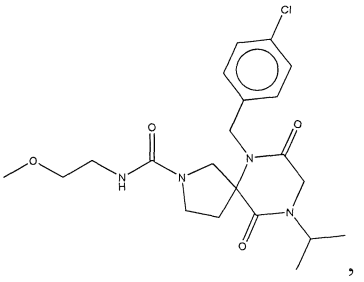
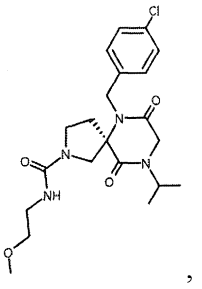
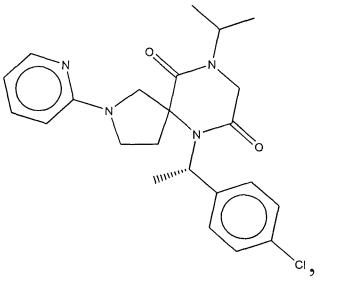
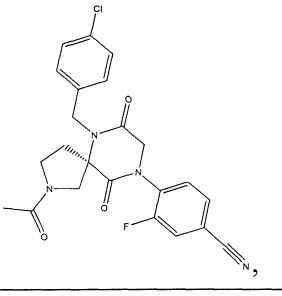
355	 ,
356	 ,
357	 ,
358	 ,
359	 ,
360	 ,

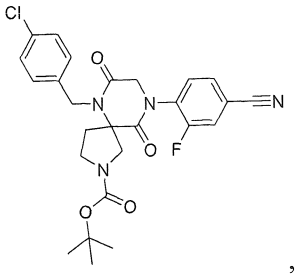
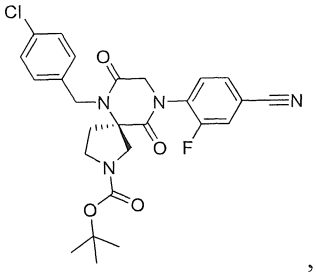
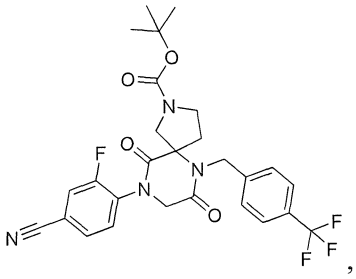
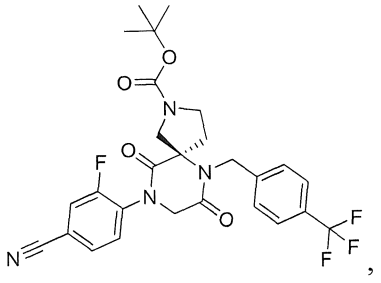
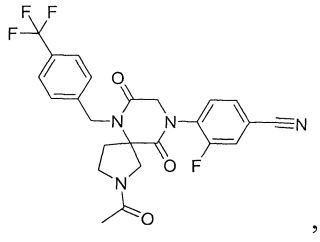
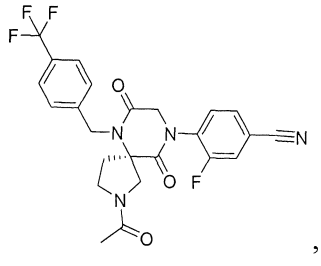
361	 ,
362	 ,
363	 ,
364	 ,
365	 ,
366	 ,

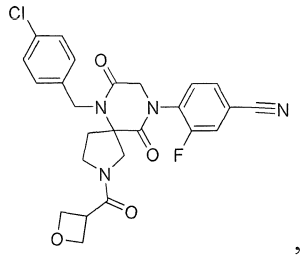
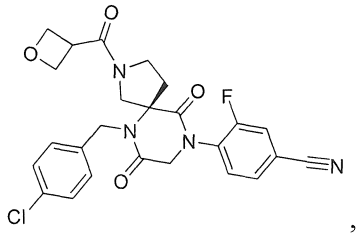
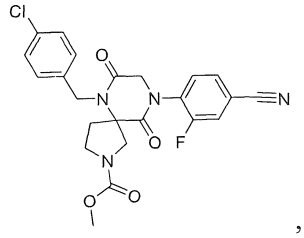
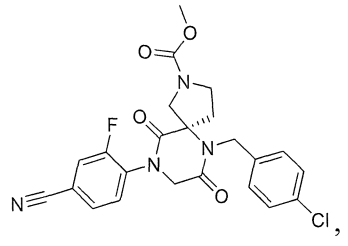
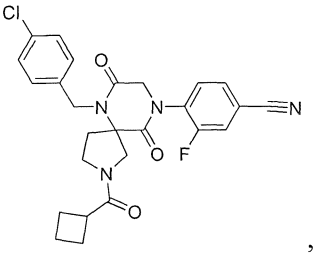
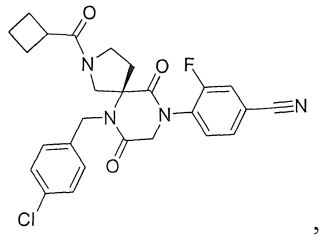
367	 ,
368	 ,
369	 ,
370	 ,
371	 ,
372	 ,

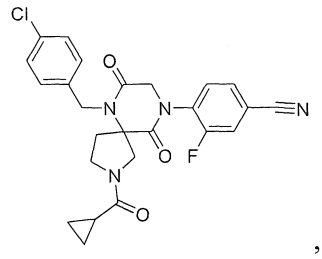
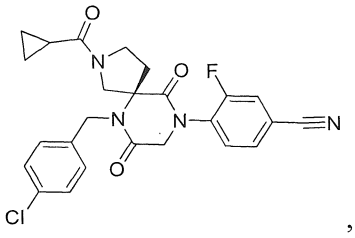
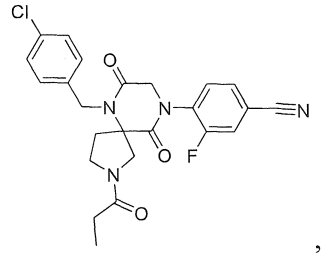
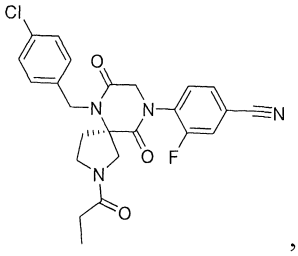
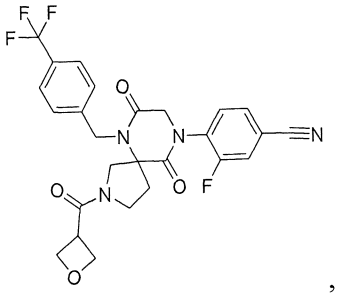
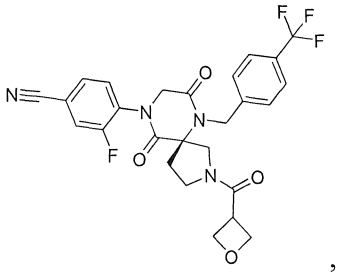
373	 ,
374	 ,
375	 ,
376	 ,
377	 ,
378	 ,

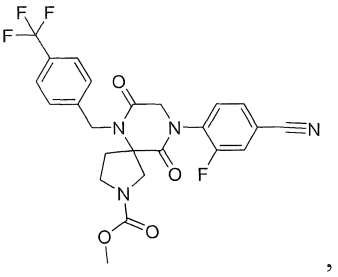
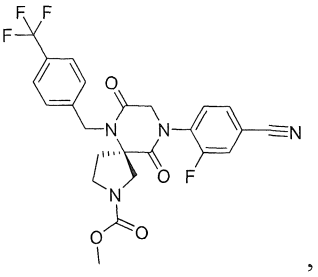
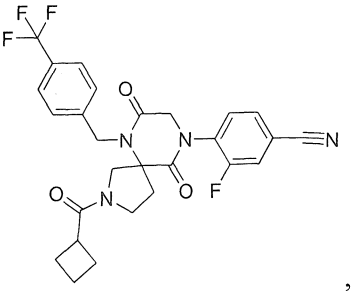
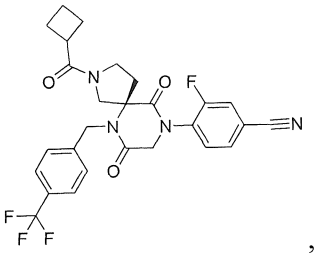
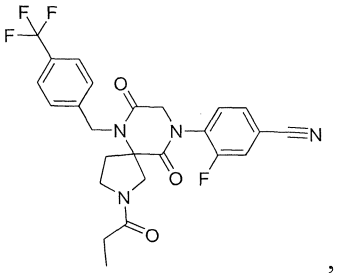
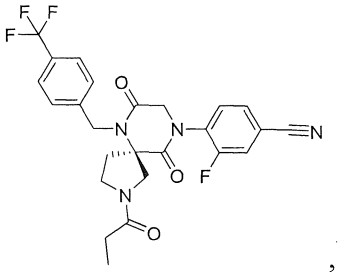
379	 ,
380	 ,
381	 ,
382	 ,
383	 ,
384	 ,

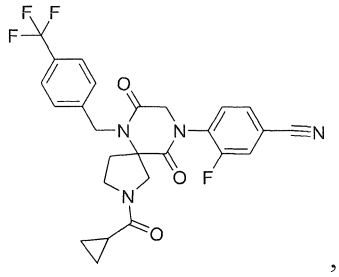
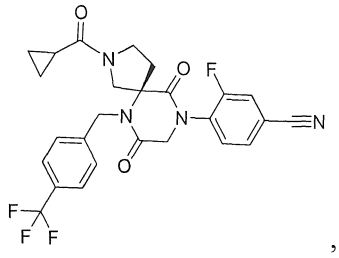
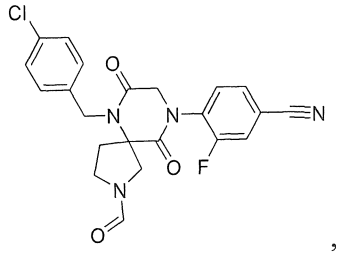
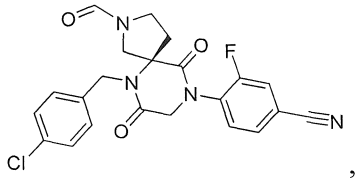
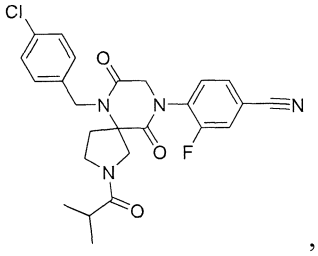
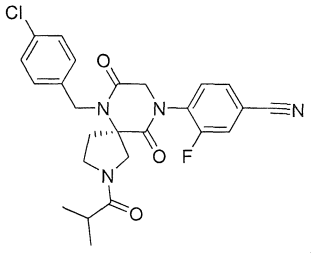
385	 ,
386	 ,
387	 ,
388	 ,
389	 ,
390	 ,

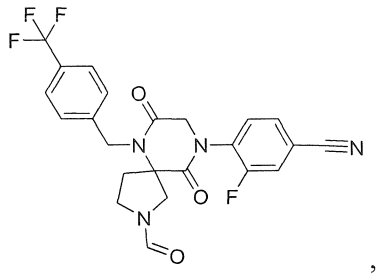
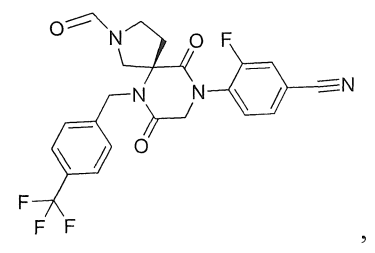
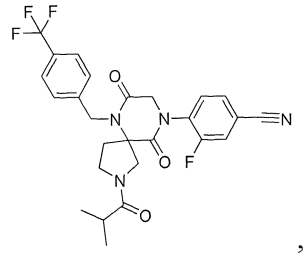
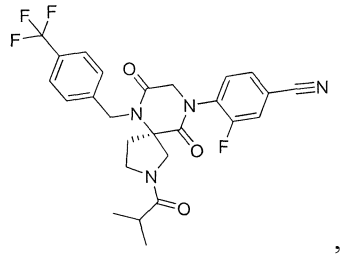
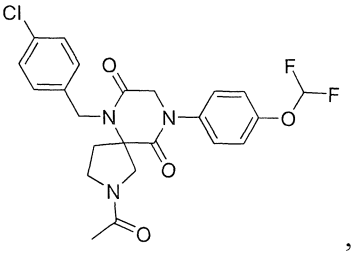
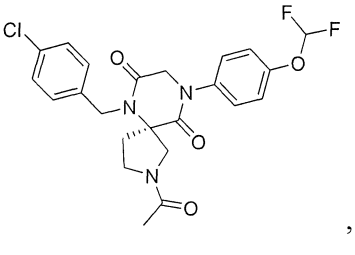
391	 ,
392	 ,
393	 ,
394	 ,
395	 ,
396	 ,

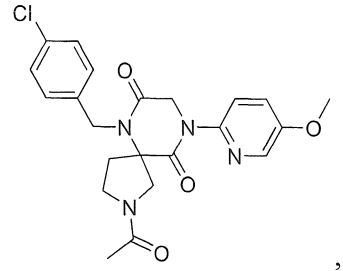
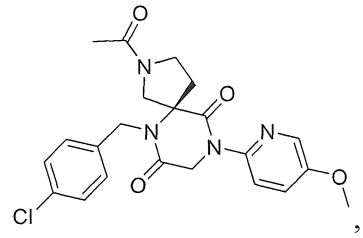
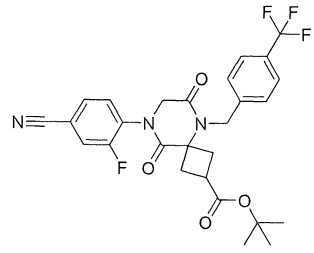
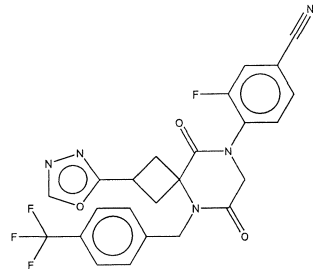
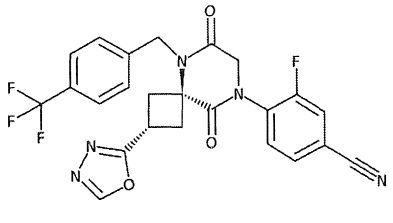
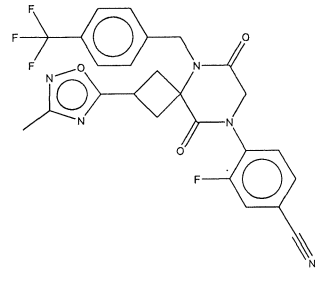
397	 ,
398	 ,
399	 ,
400	 ,
401	 ,
402	 ,

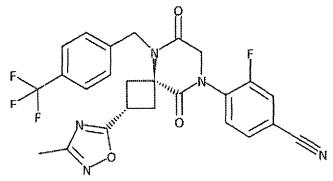
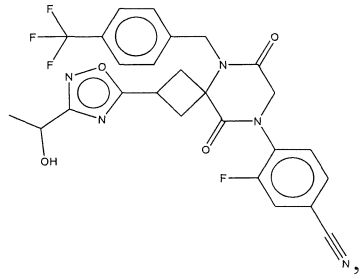
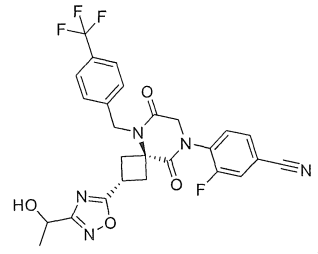
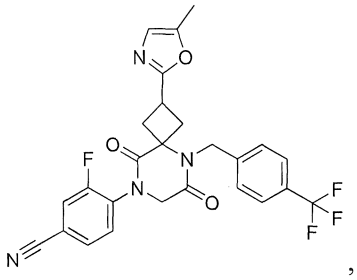
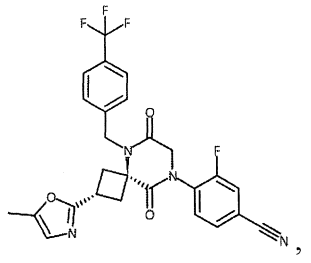
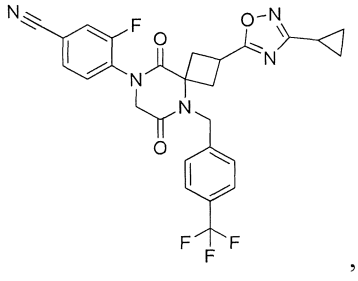
403	 ,
404	 ,
405	 ,
406	 ,
407	 ,
408	 ,

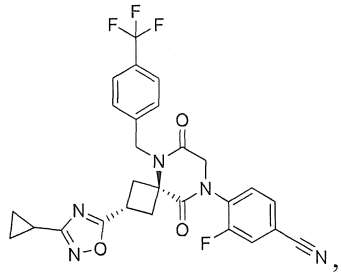
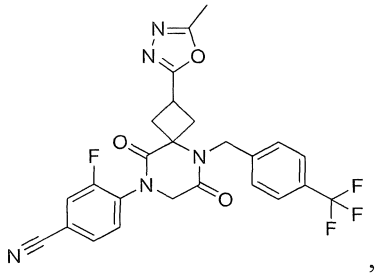
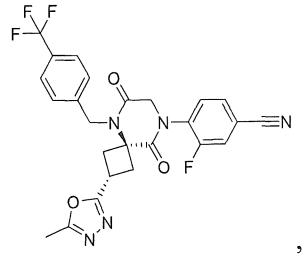
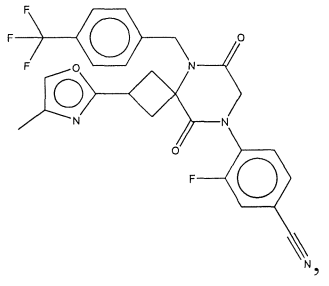
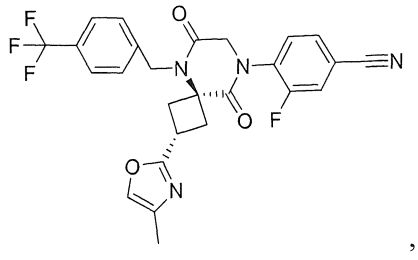
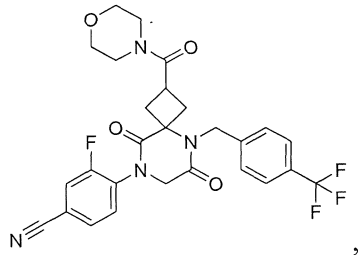
409	 ,
410	 ,
411	 ,
412	 ,
413	 ,
414	 ,

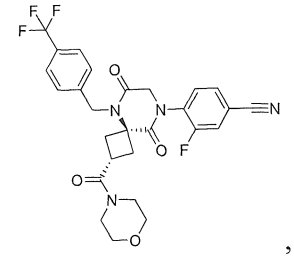
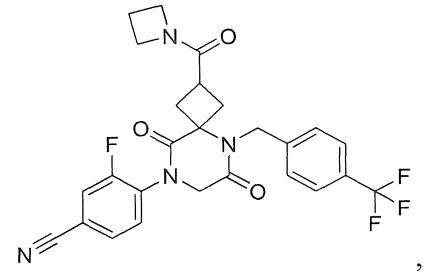
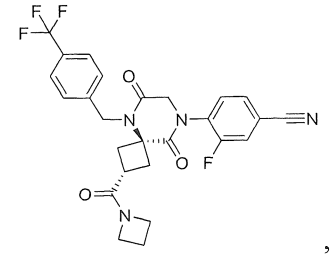
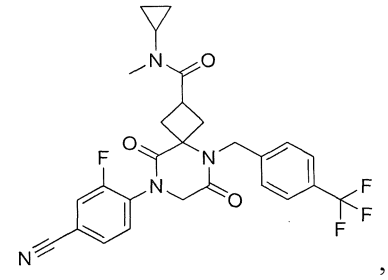
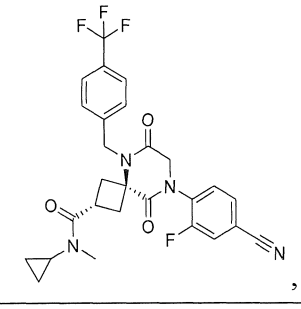
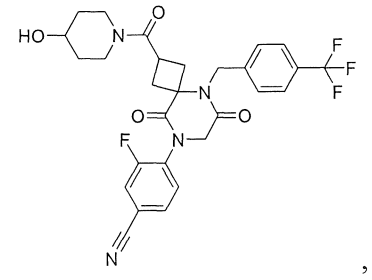
415	 ,
416	 ,
417	 ,
418	 ,
419	 ,
420	 ,

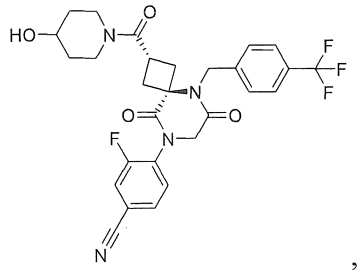
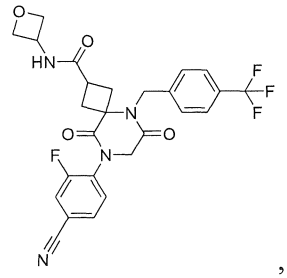
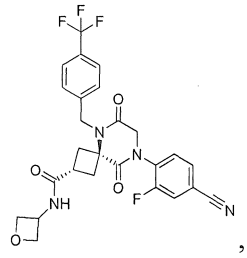
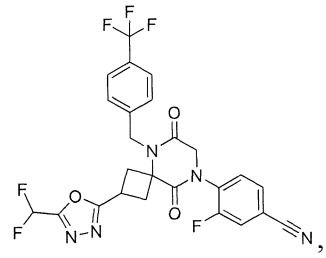
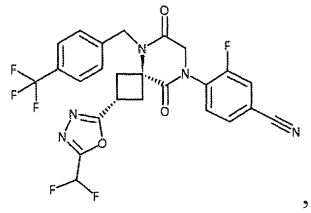
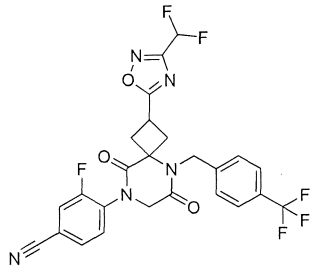
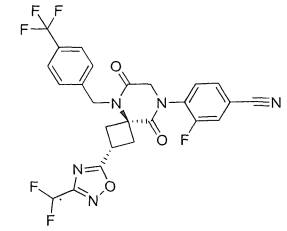
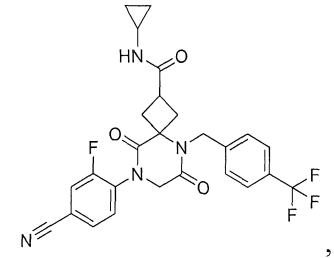
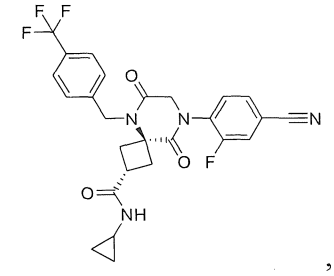
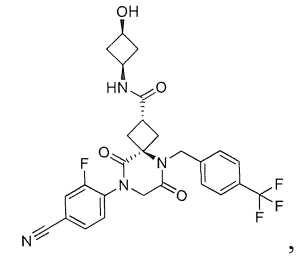
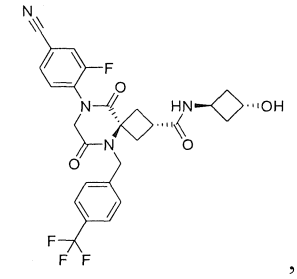
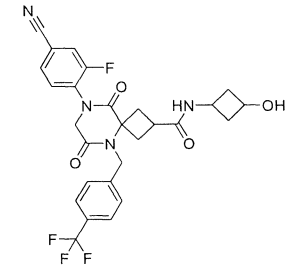
421	 ,
422	 ,
423	 ,
424	 ,
425	 ,
426	 ,

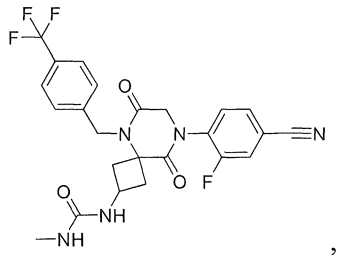
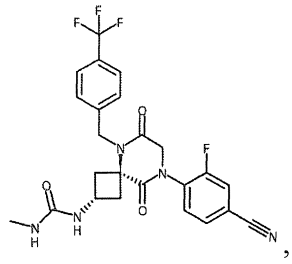
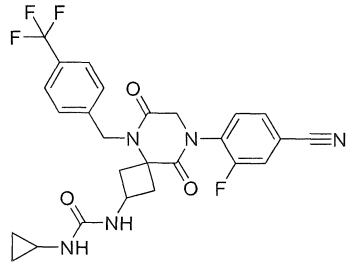
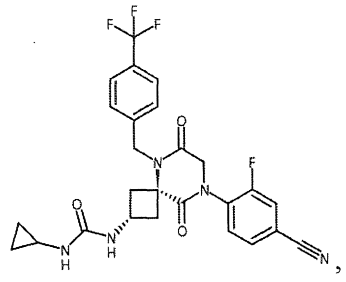
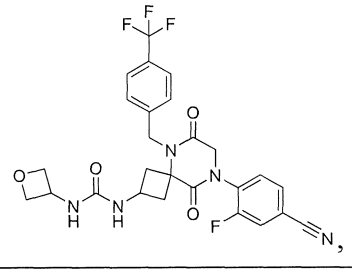
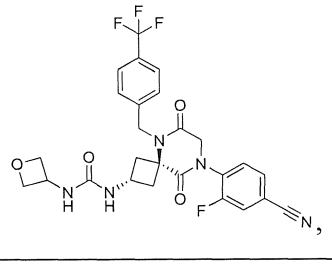
427	 ,
428	 ,
429	 ,
430	 ,
431	 ,
432	 ,

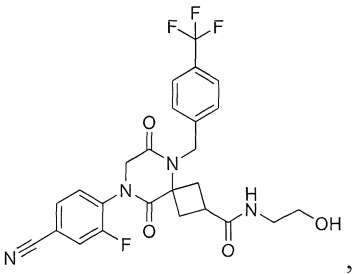
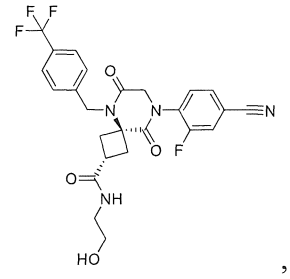
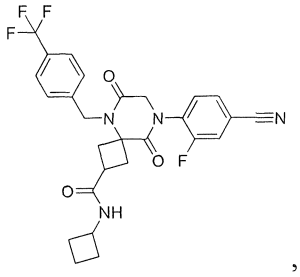
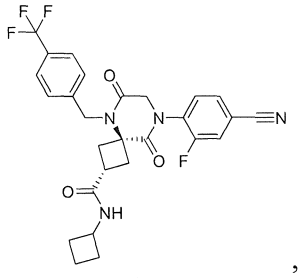
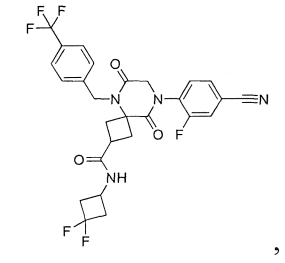
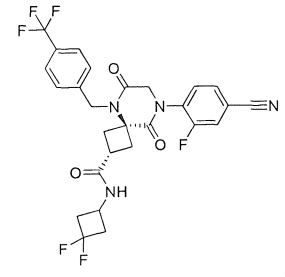
433	 ,
434	 ,
435	 ,
436	 ,
437	 ,
438	 ,

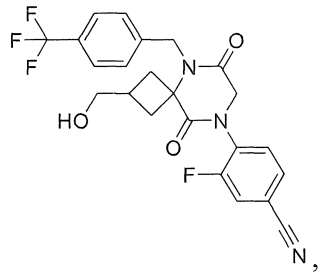
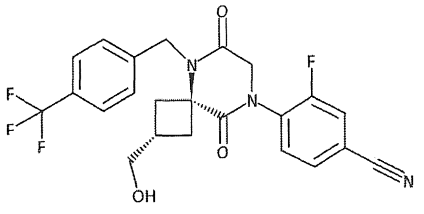
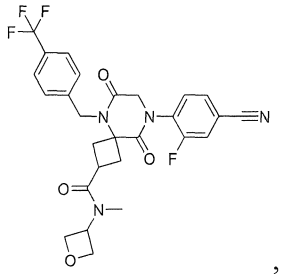
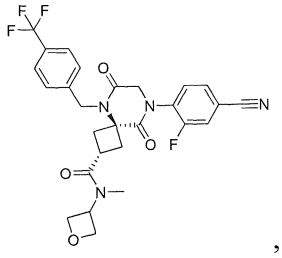
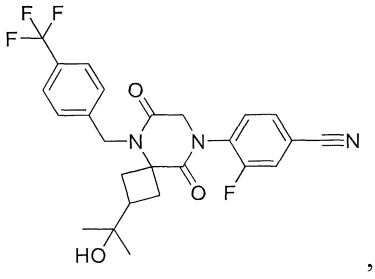
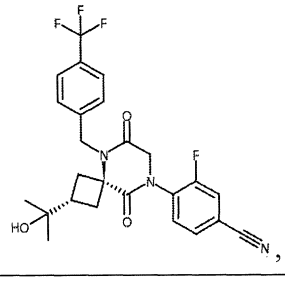
439	 ,
440	 ,
441	 ,
442	 ,
443	 ,
444	 ,

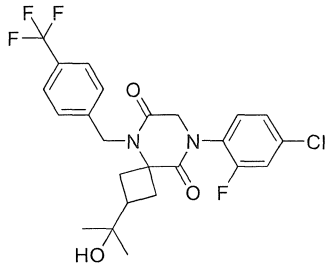
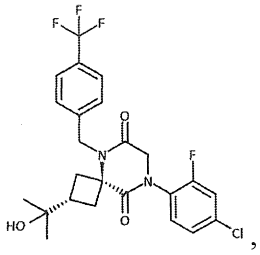
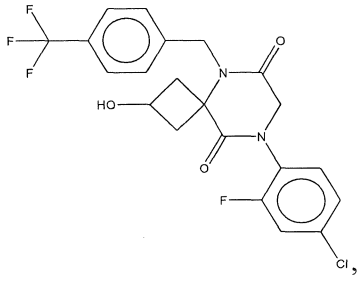
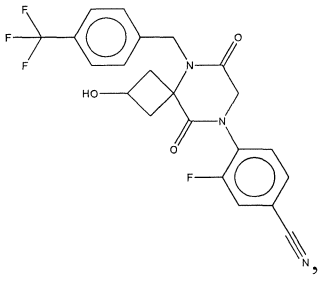
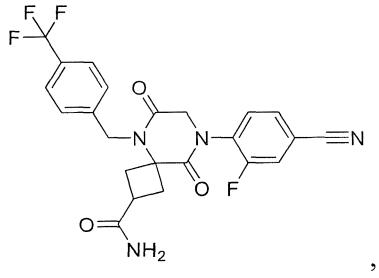
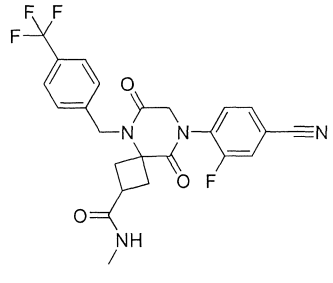
445	 ,
446	 ,
447	 ,
448	 ,
449	 ,
450	 ,

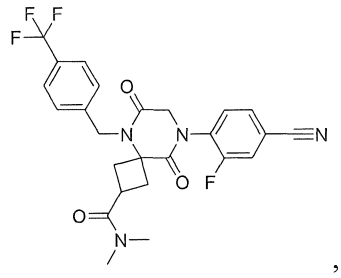
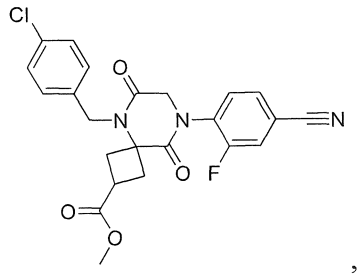
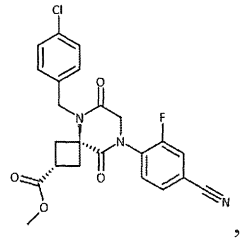
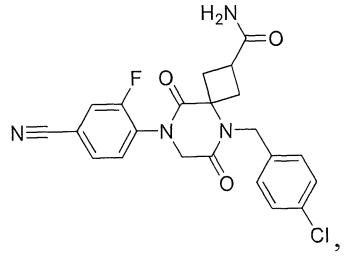
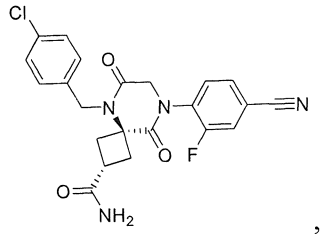
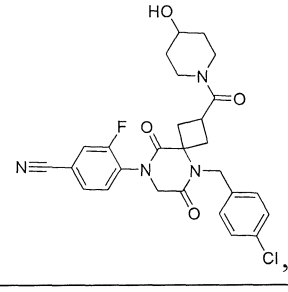
451	 ,
452	 ,
453	 ,
454	 ,
455	 ,
456	 ,
457	 ,
458	 ,
459	 ,
460	 ,
461	 ,
462	 ,

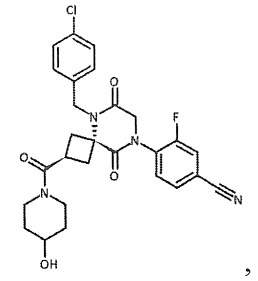
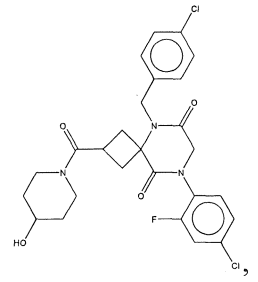
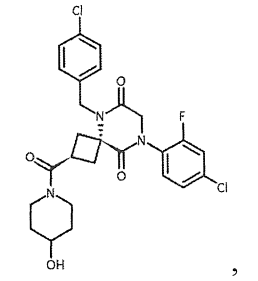
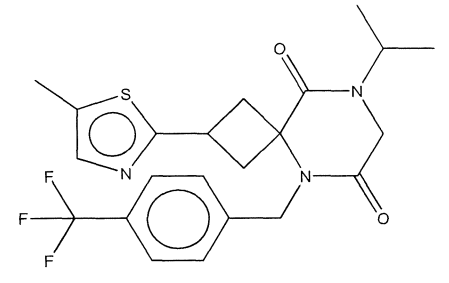
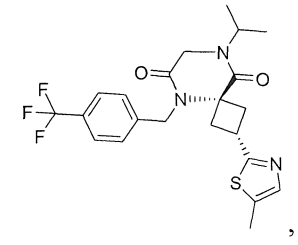
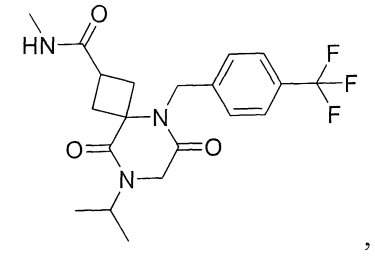
463	 ,
464	 ,
465	 ,
466	 ,
467	 ,
468	 ,

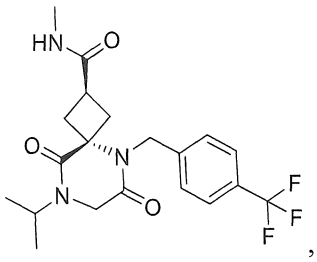
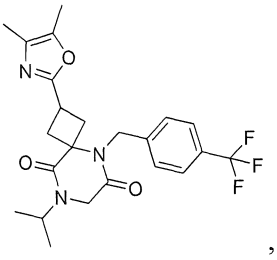
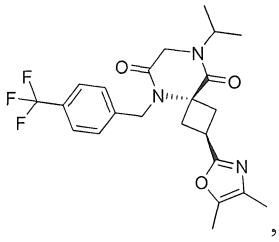
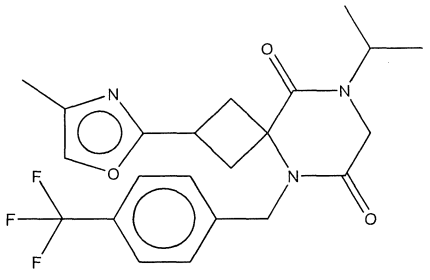
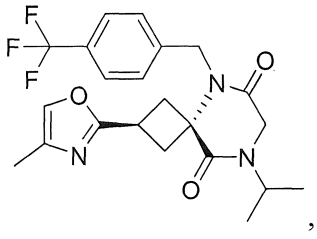
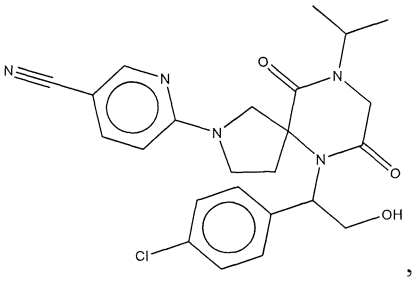
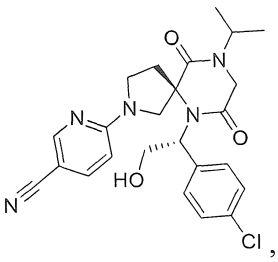
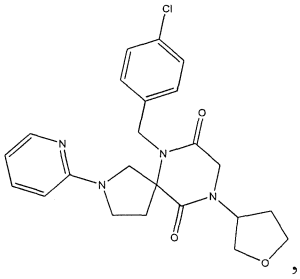
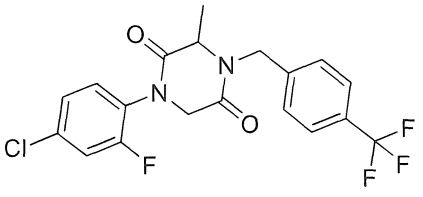
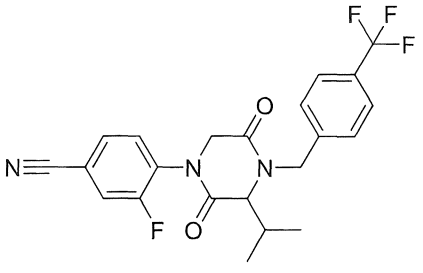
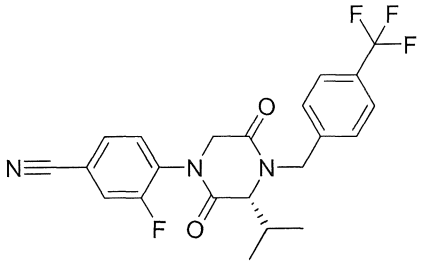
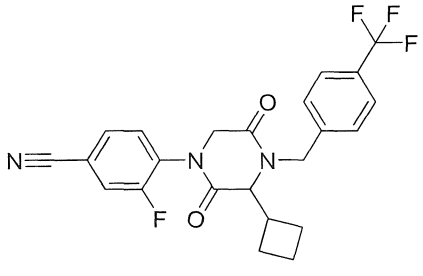
469	 ,
470	 ,
471	 ,
472	 ,
473	 ,
474	 ,

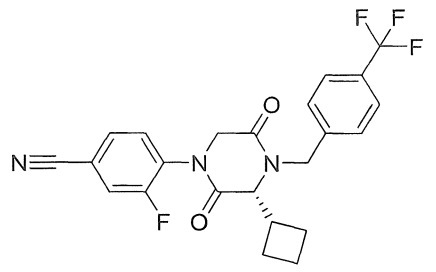
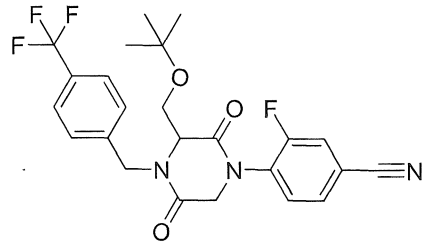
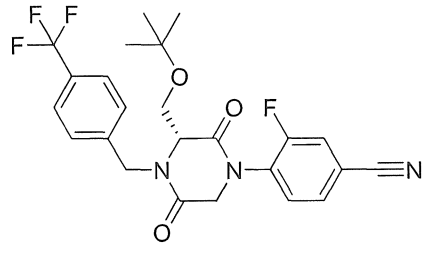
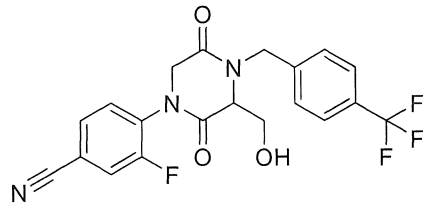
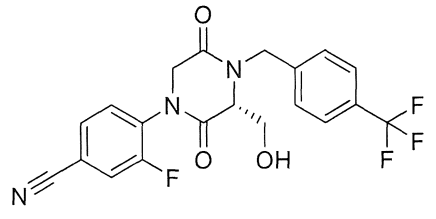
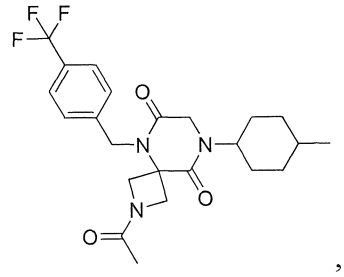
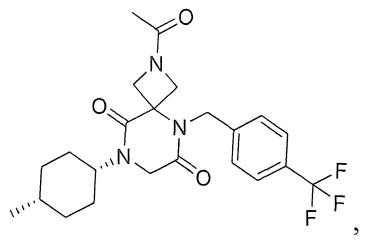
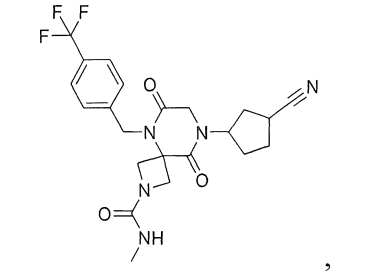
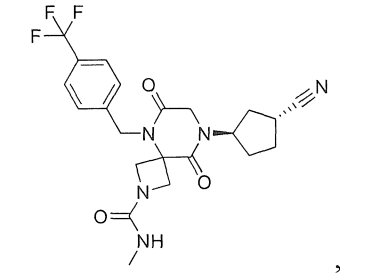
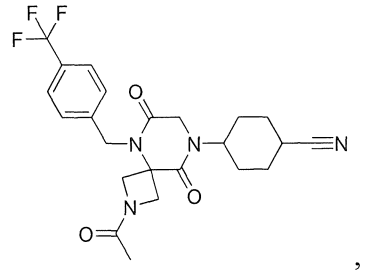
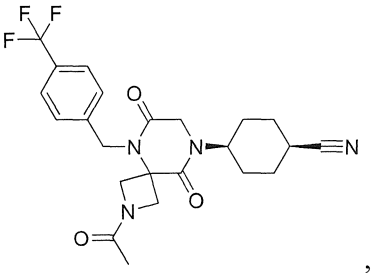
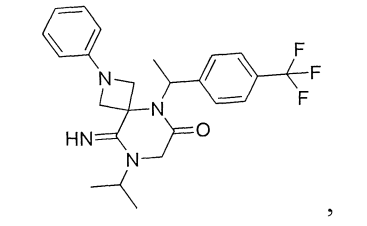
475	 ,
476	 ,
477	 ,
478	 ,
479	 ,
480	 ,

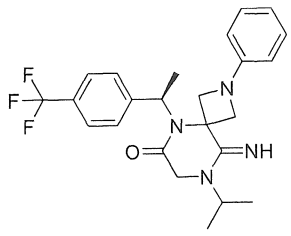
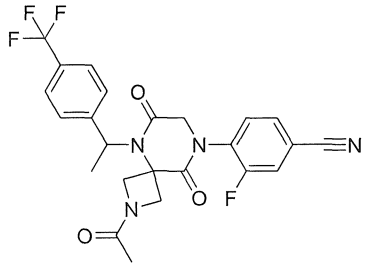
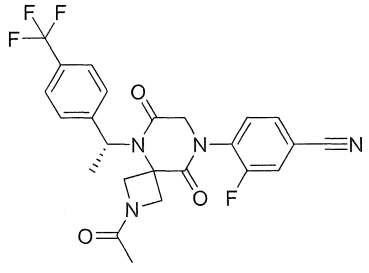
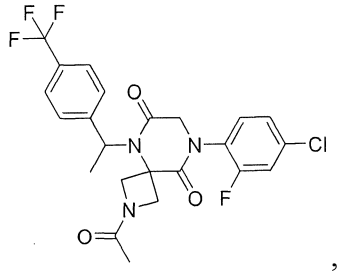
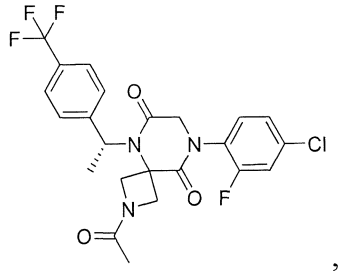
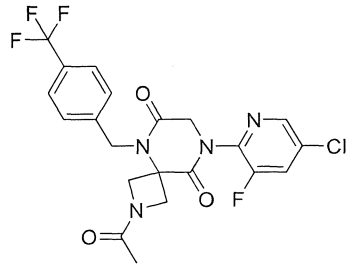
481	 ,
482	 ,
483	 ,
484	 ,
485	 ,
486	 ,

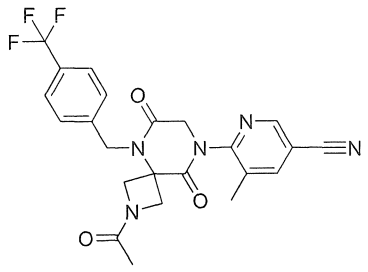
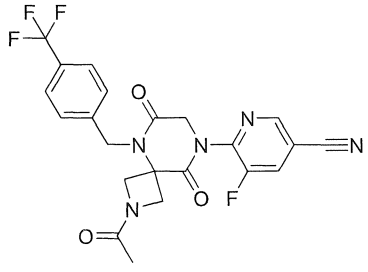
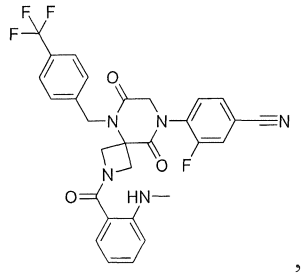
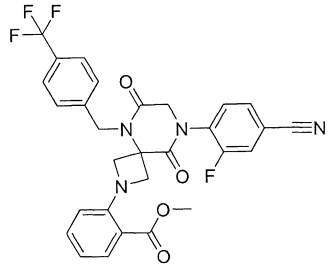
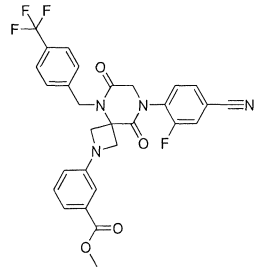
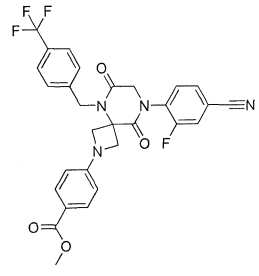
487	 ,
488	 ,
489	 ,
490	 ,
491	 ,
492	 ,

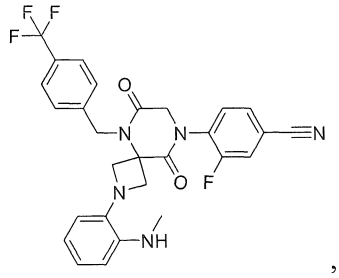
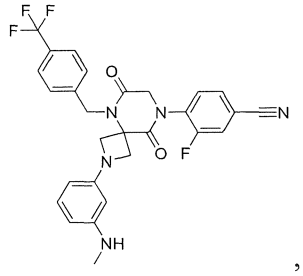
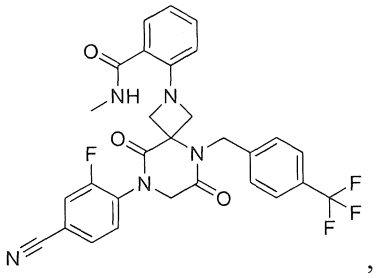
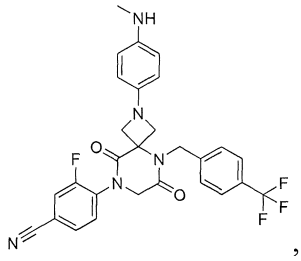
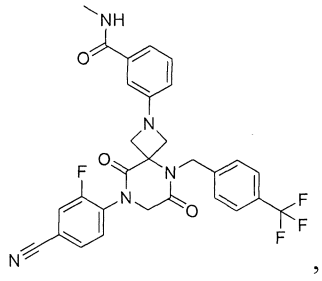
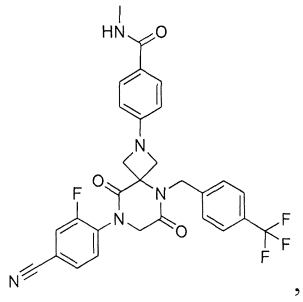
493	 ,
494	 ,
495	 ,
496	 ,
497	 ,
498	 ,

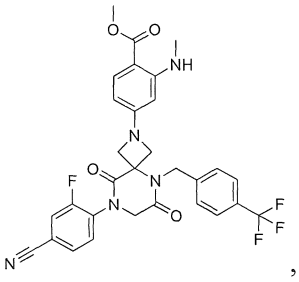
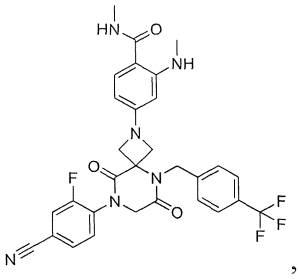
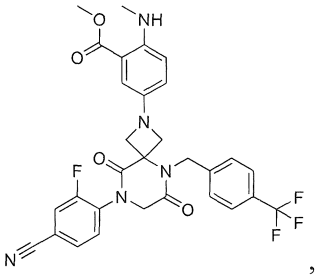
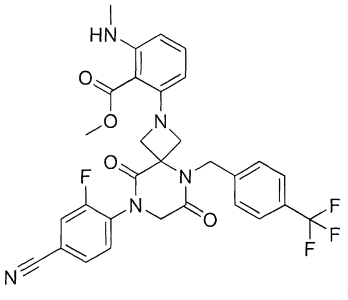
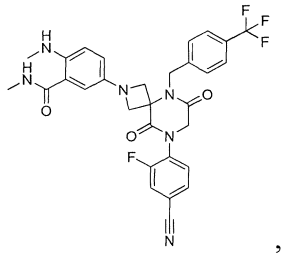
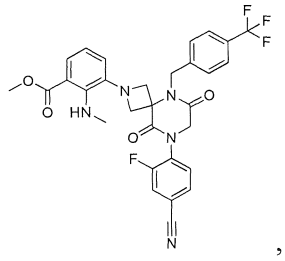
499	 ,
500	 ,
501	 ,
502	 ,
503	 ,
504	 ,
505	 ,
506	 ,
507	 ,
508	 ,
509	 ,
510	 ,

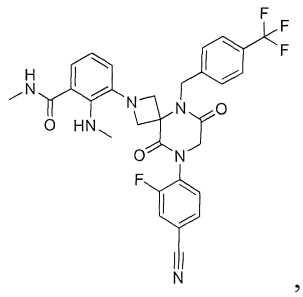
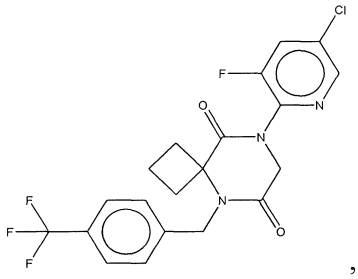
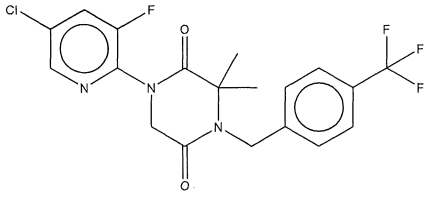
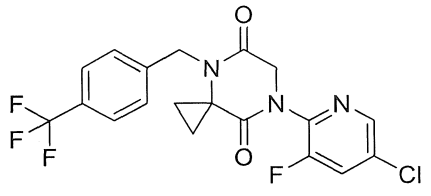
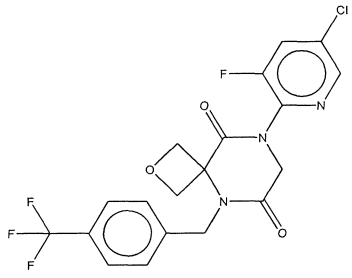
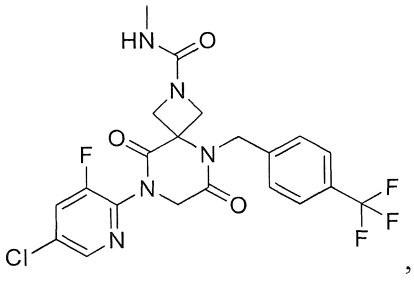
511	 ,
512	 ,
513	 ,
514	 ,
515	 ,
516	 ,
517	 ,
518	 ,
519	 ,
520	 ,
521	 ,
522	 ,

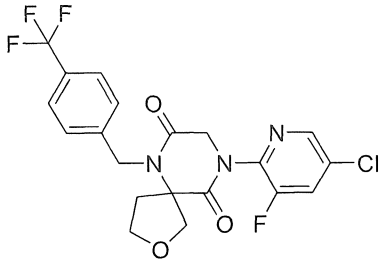
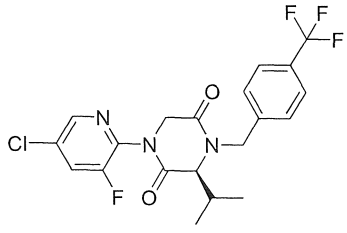
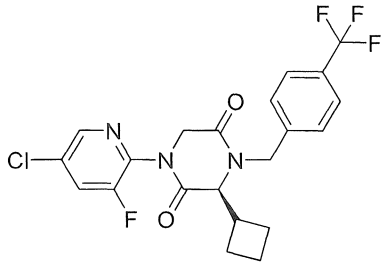
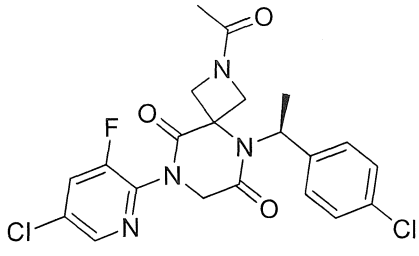
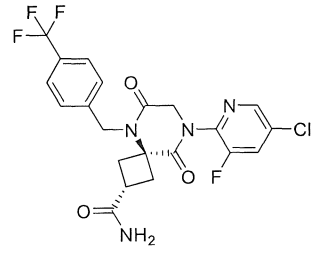
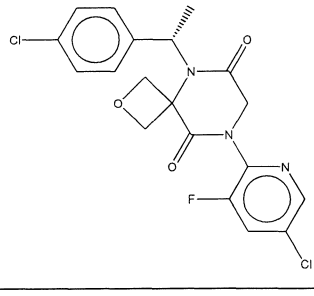
523	 ,
524	 ,
525	 ,
526	 ,
527	 ,
528	 ,

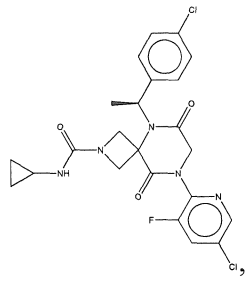
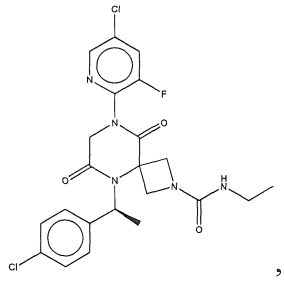
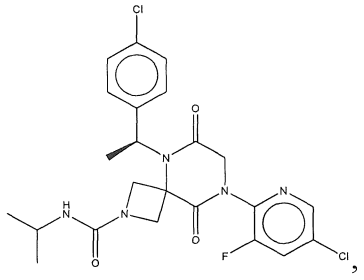
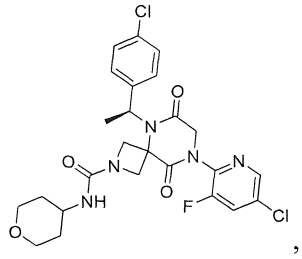
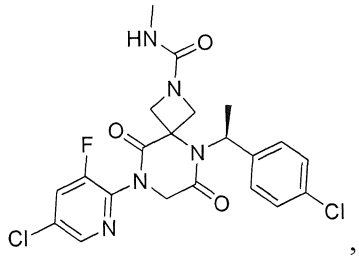
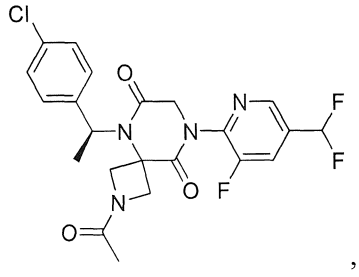
529	 ,
530	 ,
531	 ,
532	 ,
533	 ,
534	 ,

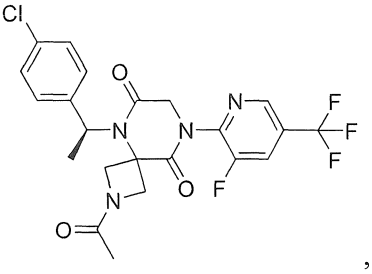
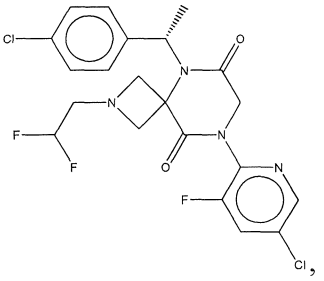
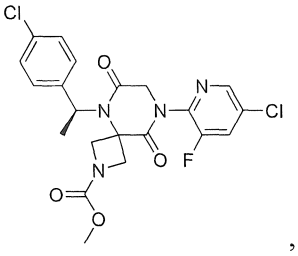
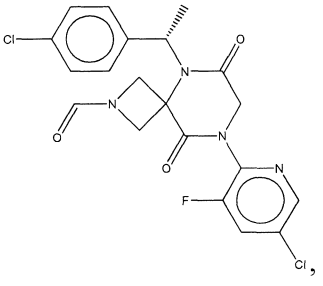
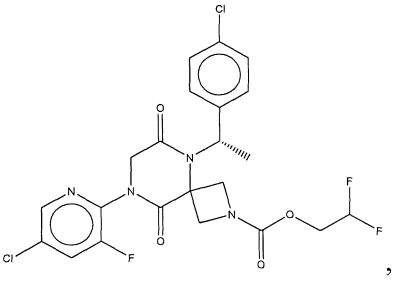
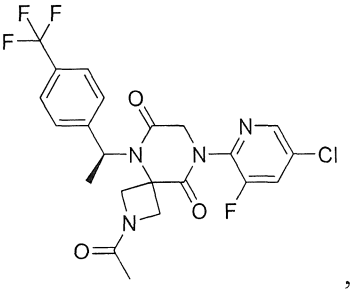
535	 ,
536	 ,
537	 ,
538	 ,
539	 ,
540	 ,

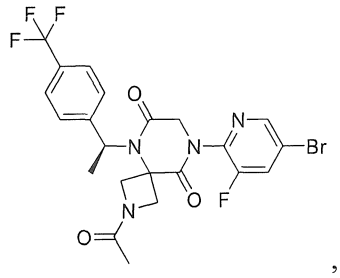
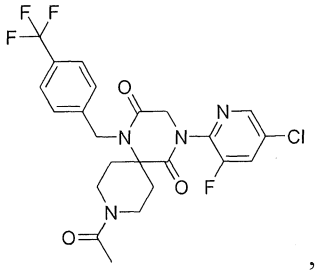
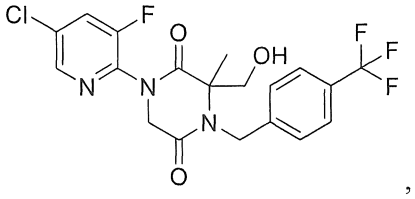
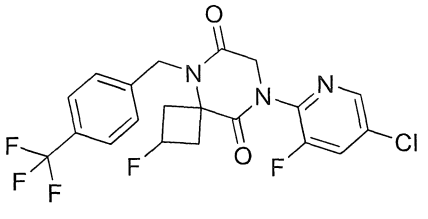
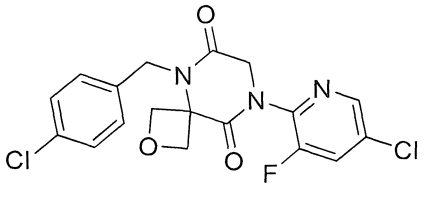
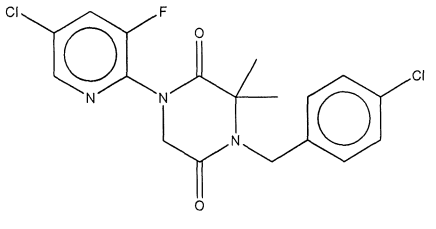
541	 ,
542	 ,
543	 ,
544	 ,
545	 ,
546	 ,

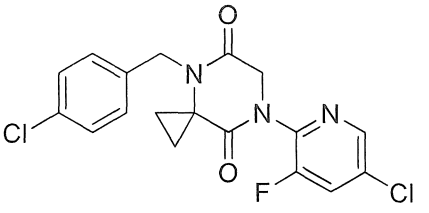
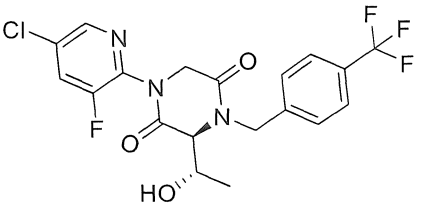
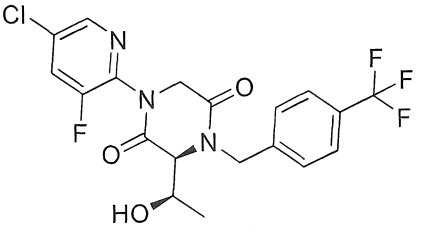
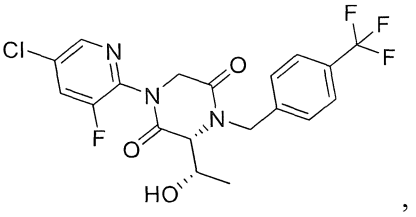
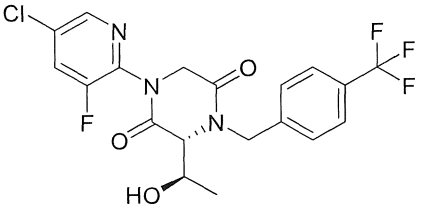
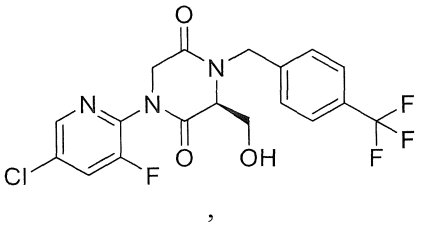
547	 ,
548	 ,
549	 ,
550	 ,
551	 ,
552	 ,

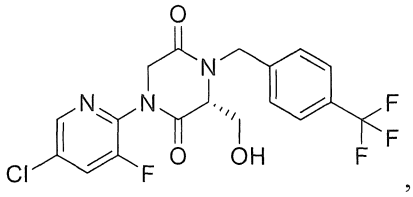
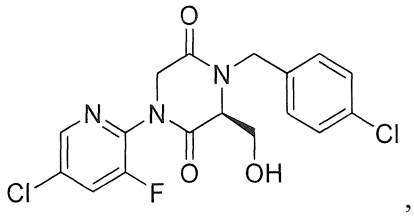
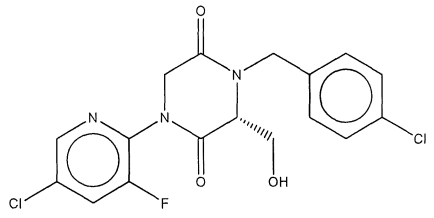
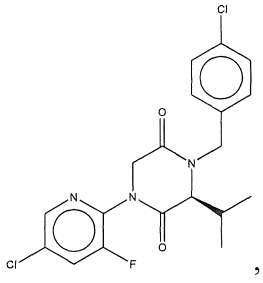
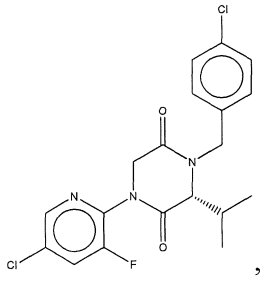
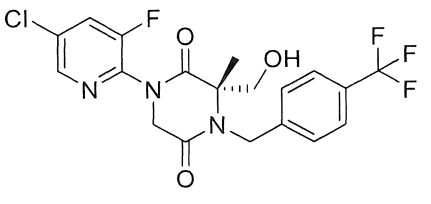
553	 ,
554	 ,
555	 ,
556	 ,
557	 ,
558	 ,

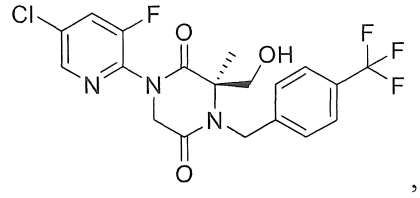
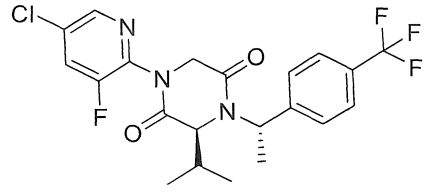
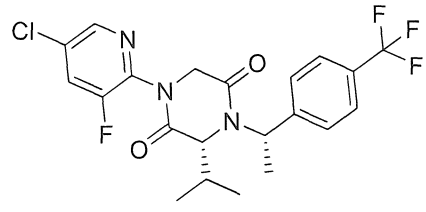
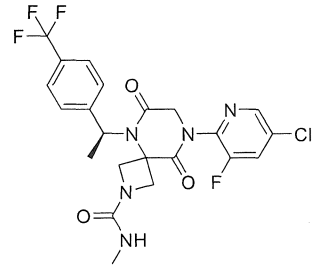
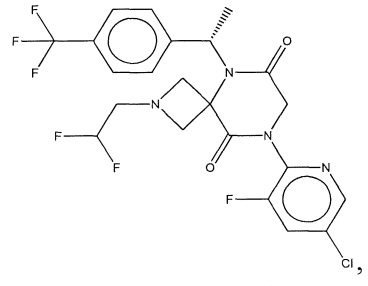
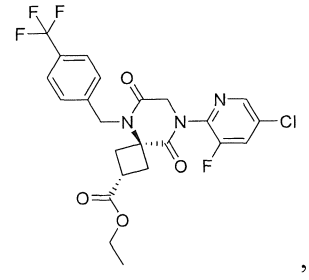
559	 ,
560	 ,
561	 ,
562	 ,
563	 ,
564	 ,

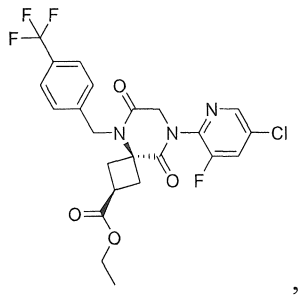
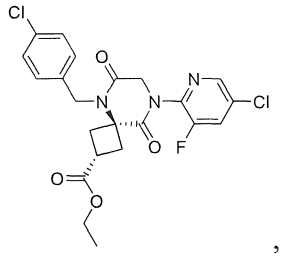
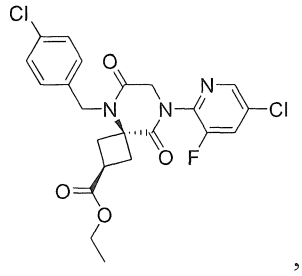
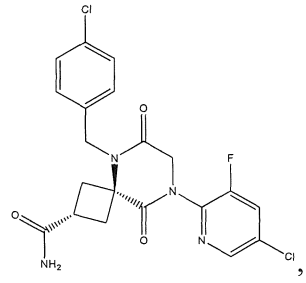
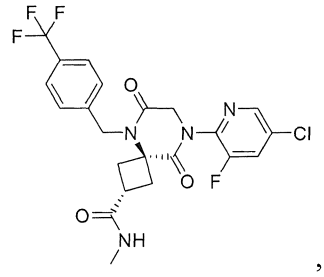
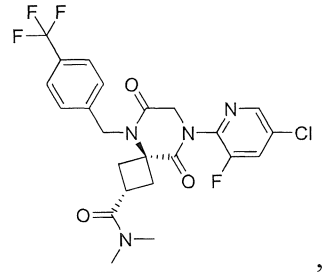
565	 ,
566	 ,
567	 ,
568	 ,
569	 ,
570	 ,

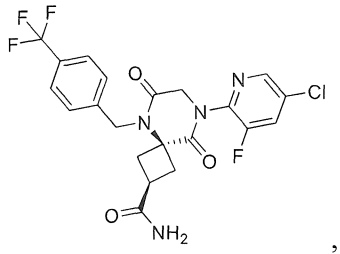
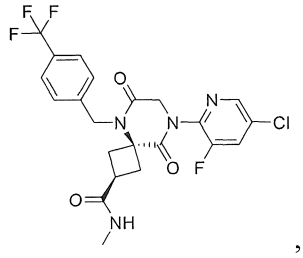
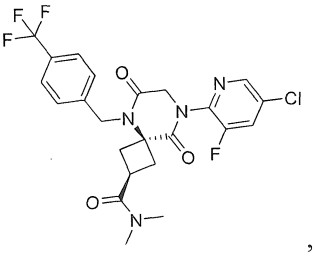
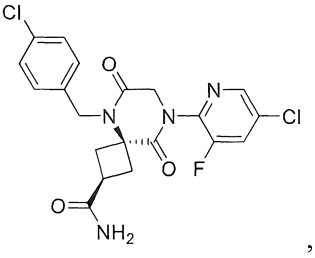
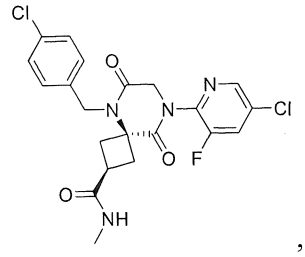
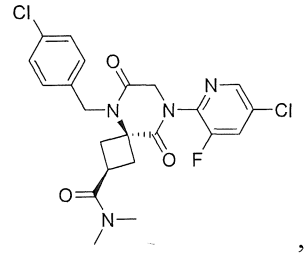
571	 ,
572	 ,
573	 ,
574	 ,
575	 ,
576	 ,

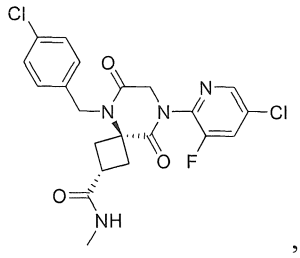
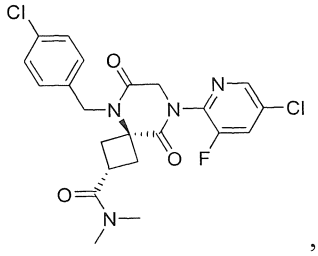
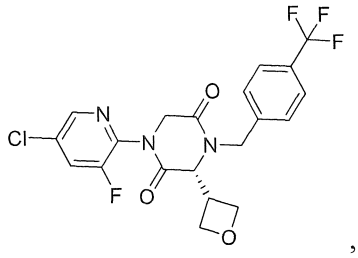
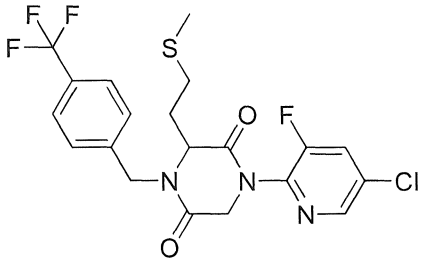
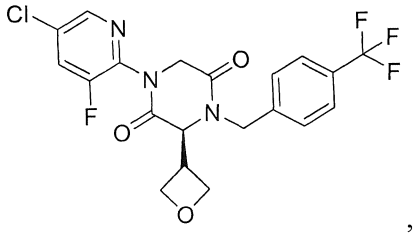
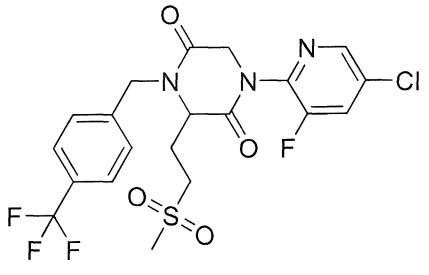
577	 ,
578	 ,
579	 ,
580	 ,
581	 ,
582	 ,

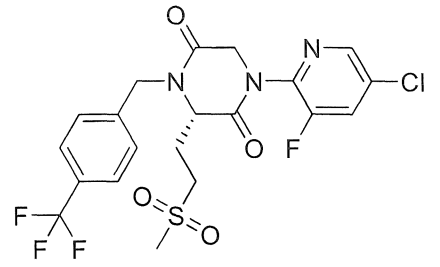
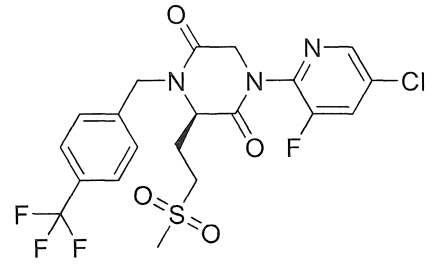
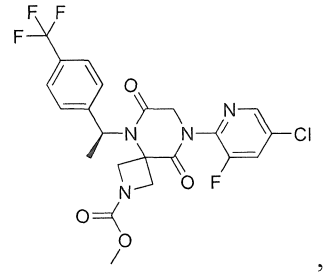
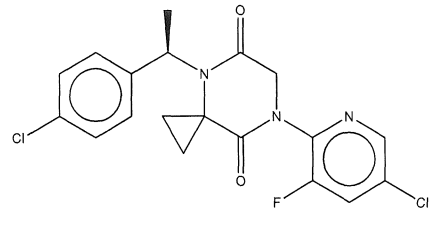
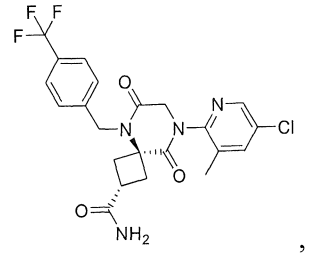
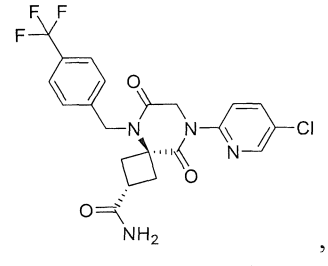
583	 ,
584	 ,
585	 ,
586	 ,
587	 ,
588	 ,

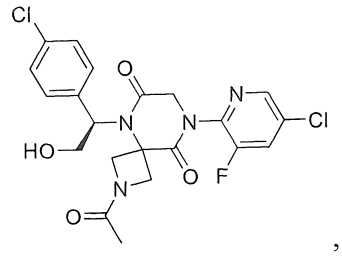
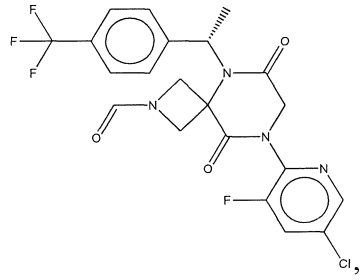
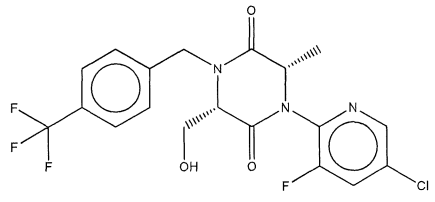
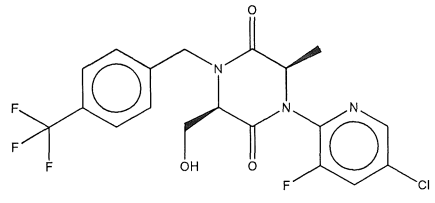
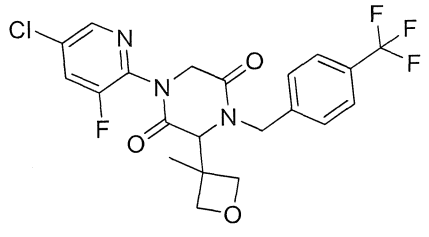
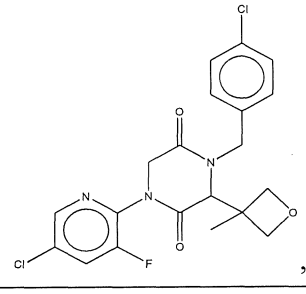
589	 ,
590	 ,
591	 ,
592	 ,
593	 ,
594	 ,

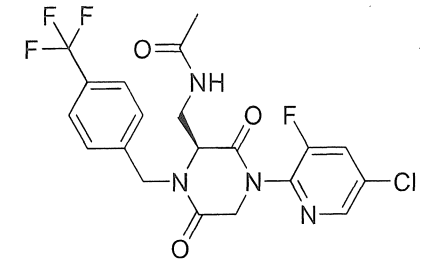
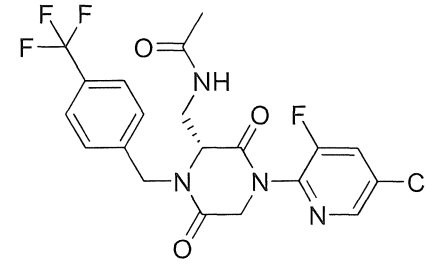
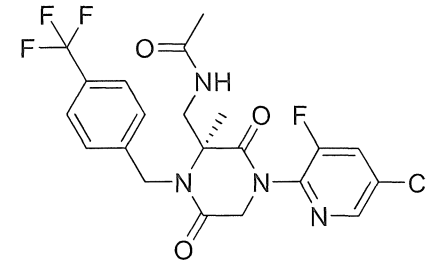
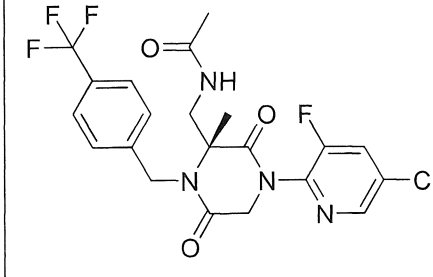
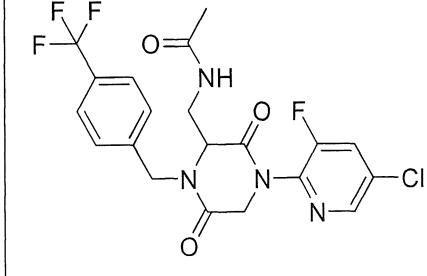
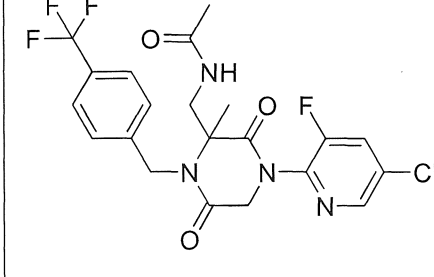
595	 ,
596	 ,
597	 ,
598	 ,
599	 ,
600	 ,

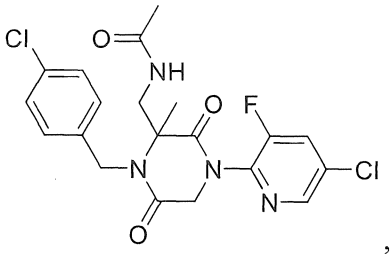
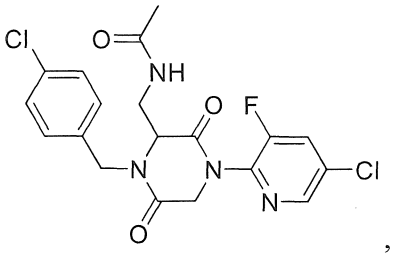
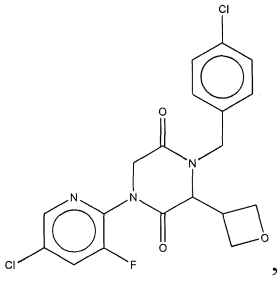
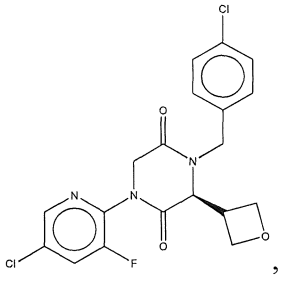
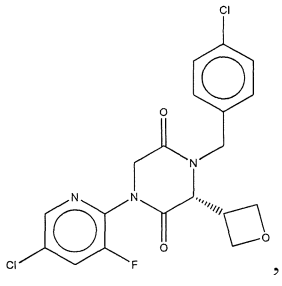
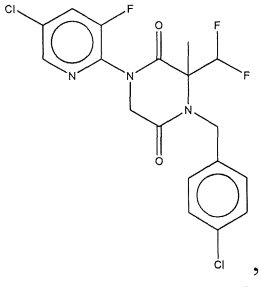
601	 ,
602	 ,
603	 ,
604	 ,
605	 ,
606	 ,

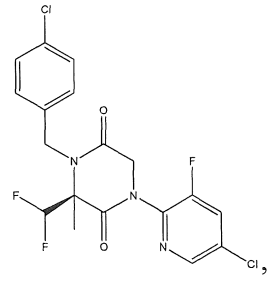
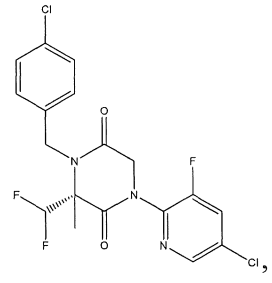
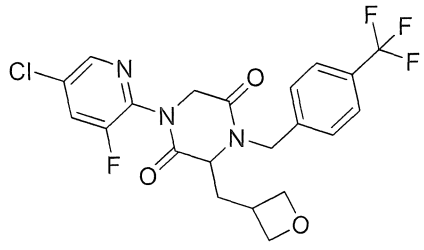
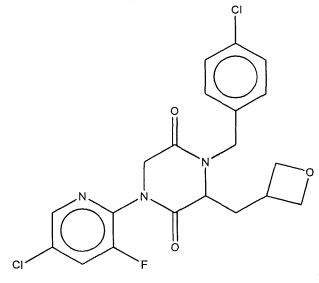
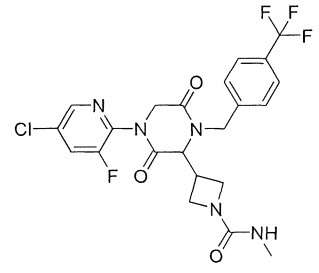
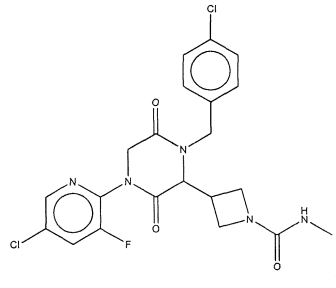
607	 ,
608	 ,
609	 ,
610	 ,
611	 ,
612	 ,

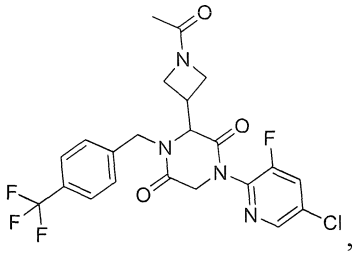
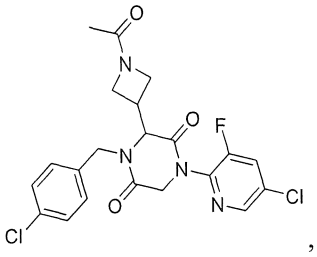
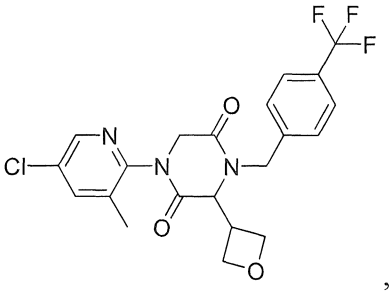
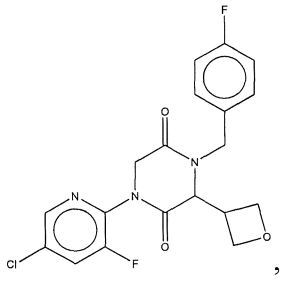
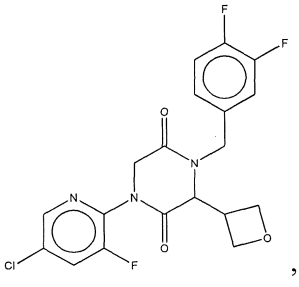
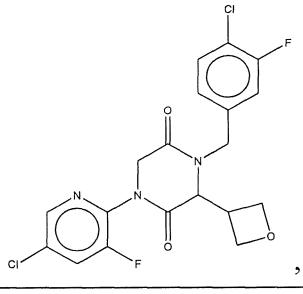
613	 ,
614	 ,
615	 ,
616	 ,
617	 ,
618	 ,

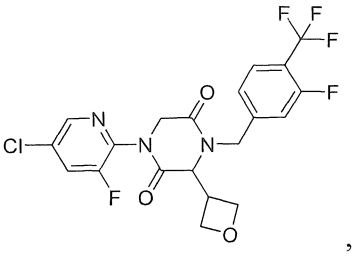
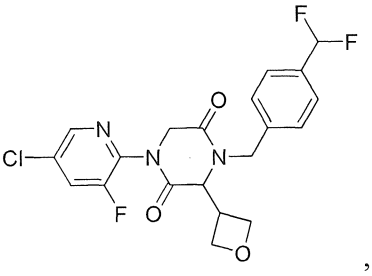
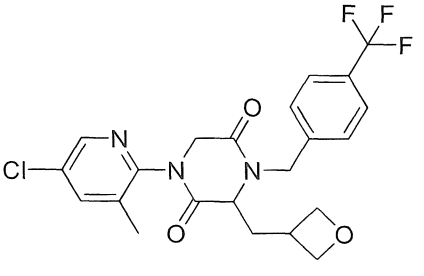
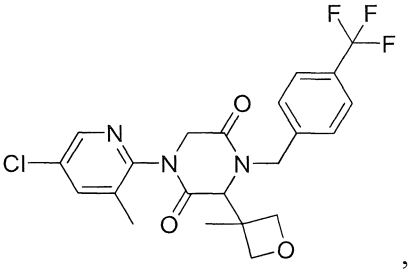
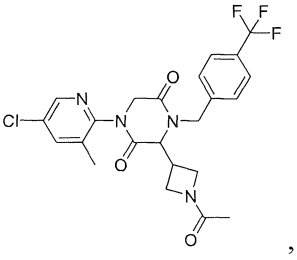
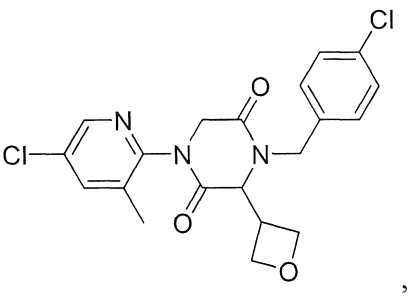
619	 ,
620	 ,
621	 ,
622	 ,
623	 ,
624	 ,

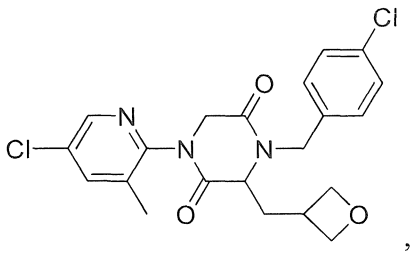
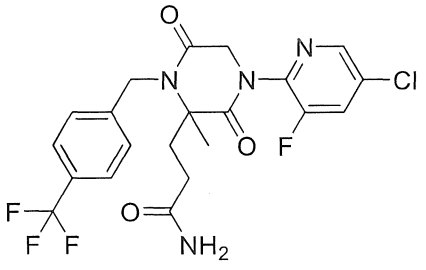
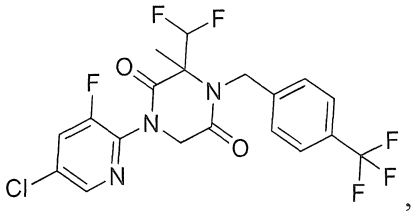
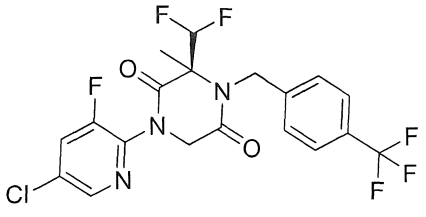
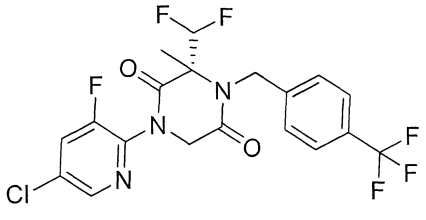
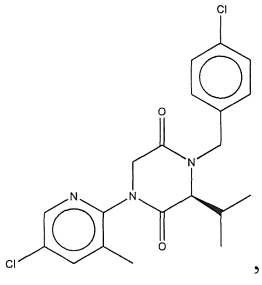
625	 ,
626	 ,
627	 ,
628	 ,
629	 ,
630	 ,

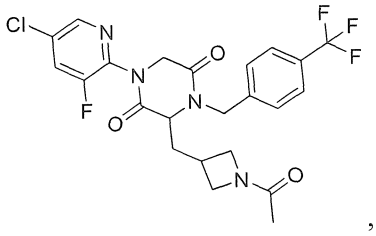
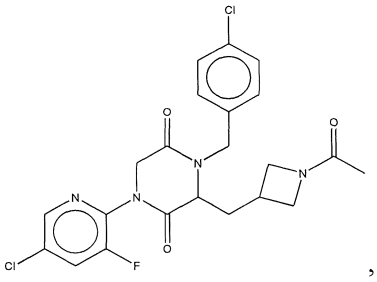
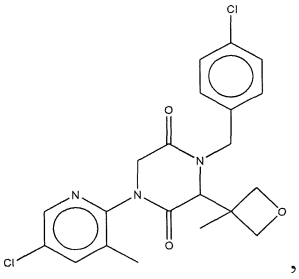
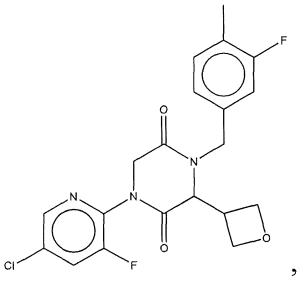
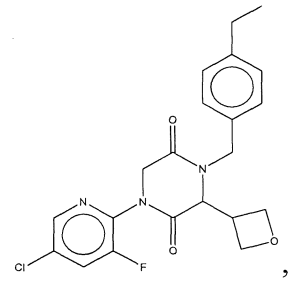
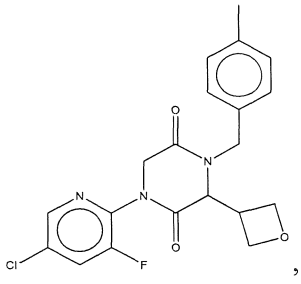
631	 ,
632	 ,
633	 ,
634	 ,
635	 ,
636	 ,

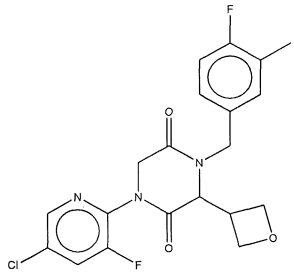
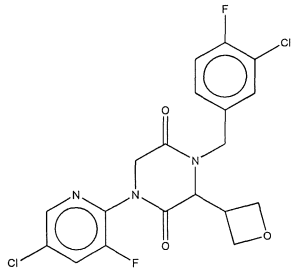
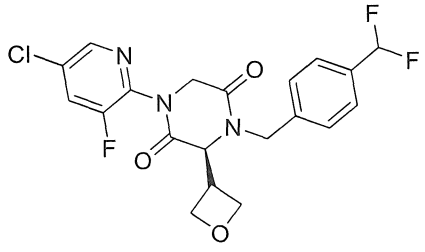
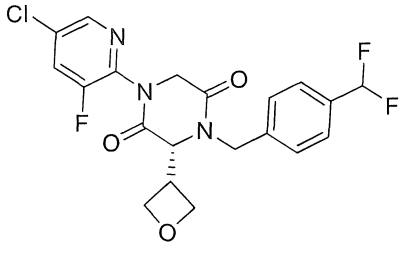
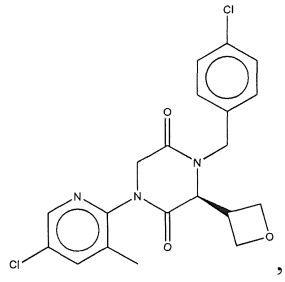
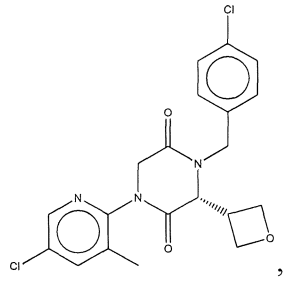
637	 ,
638	 ,
639	 ,
640	 ,
641	 ,
642	 ,

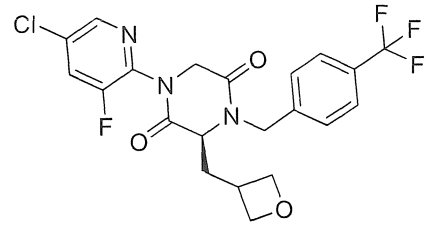
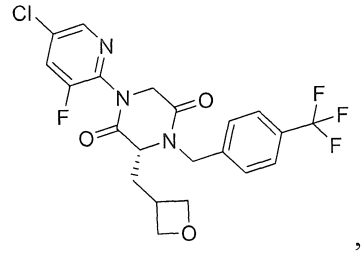
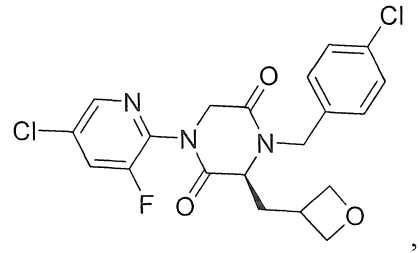
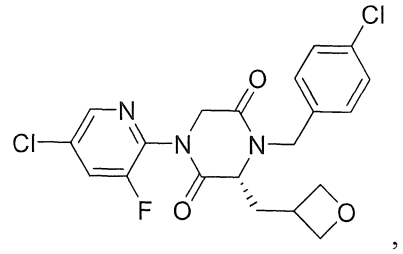
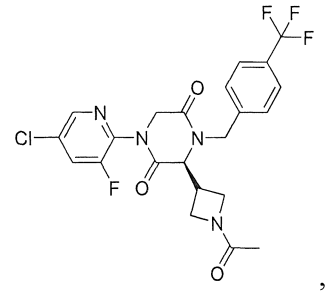
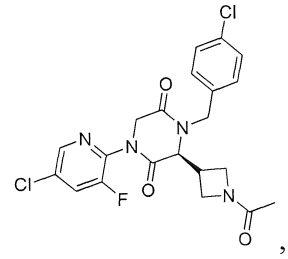
643	 ,
644	 ,
645	 ,
646	 ,
647	 ,
648	 ,

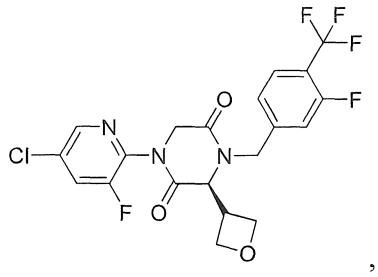
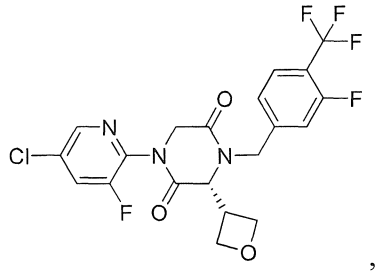
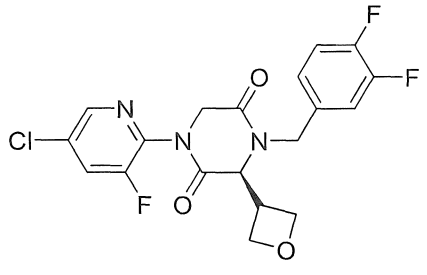
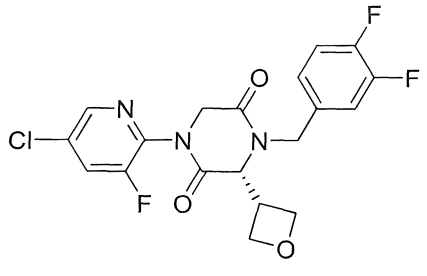
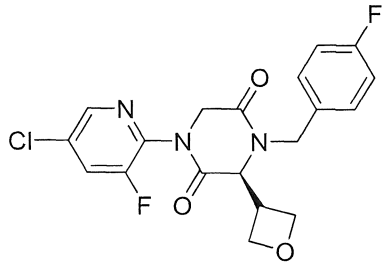
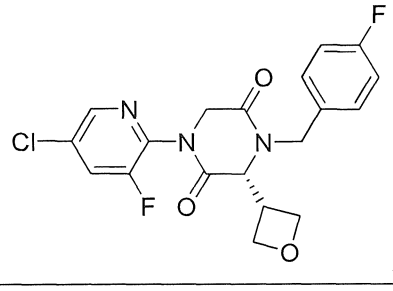
649	 ,
650	 ,
651	 ,
652	 ,
653	 ,
654	 ,

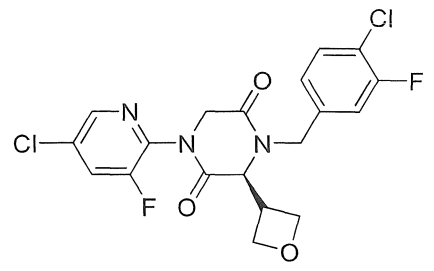
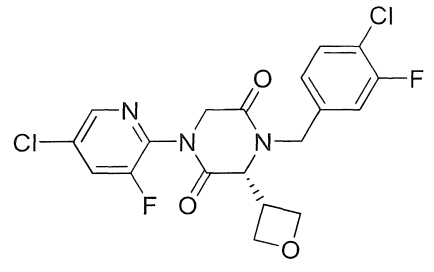
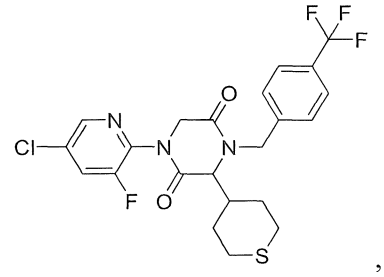
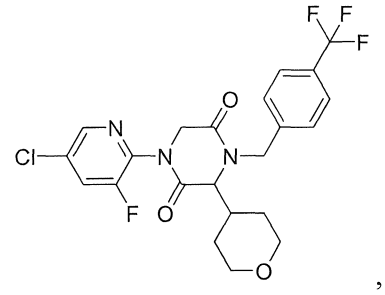
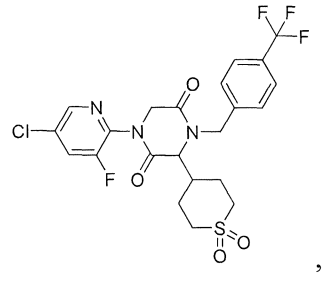
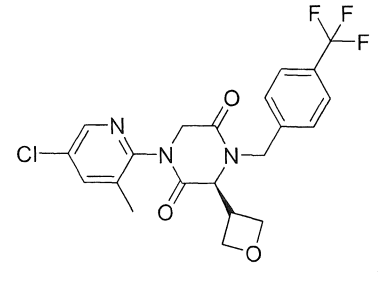
655	 ,
656	 ,
657	 ,
658	 ,
659	 ,
660	 ,

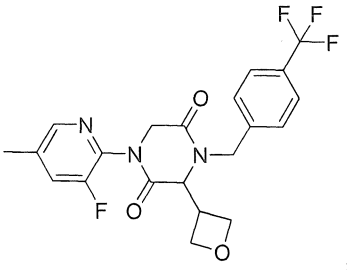
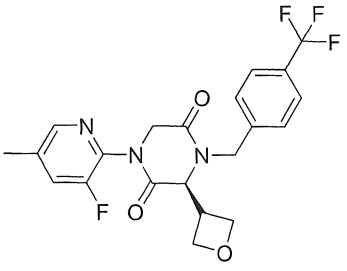
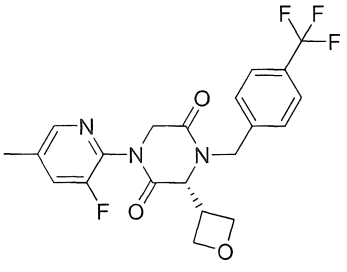
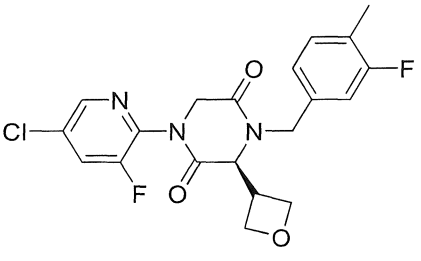
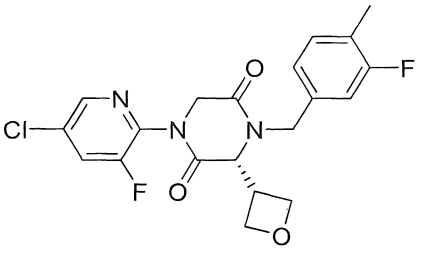
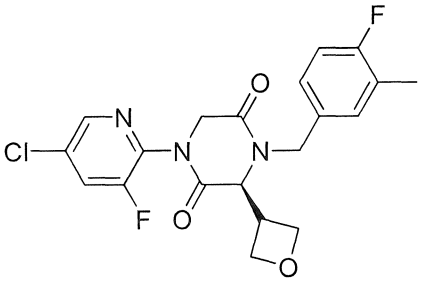
661	 ,
662	 ,
663	 ,
664	 ,
665	 ,
666	 ,

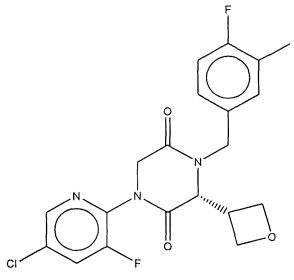
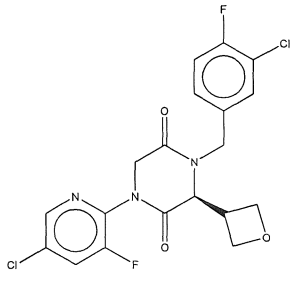
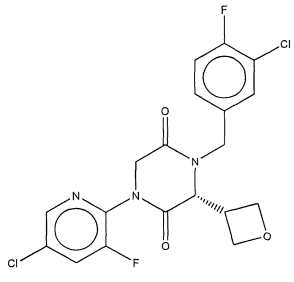
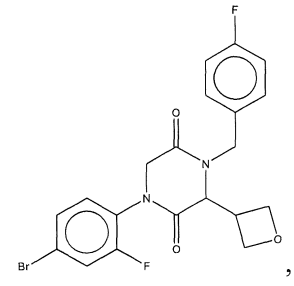
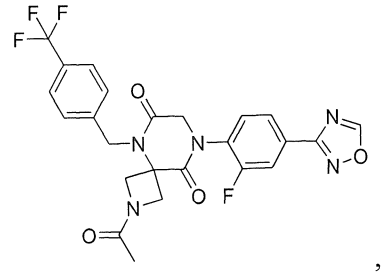
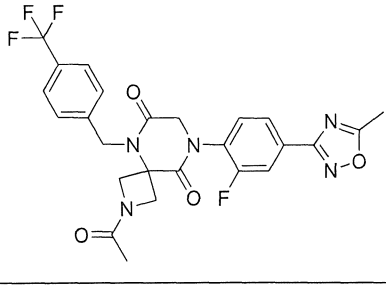
667	 ,
668	 ,
669	 ,
670	 ,
671	 ,
672	 ,

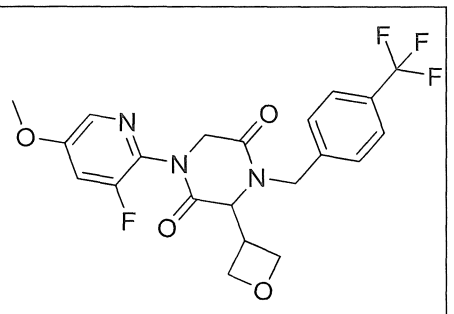
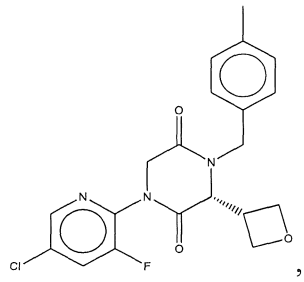
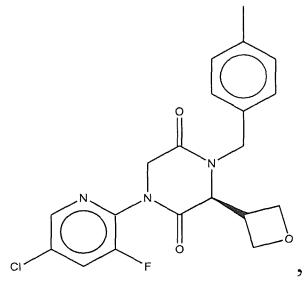
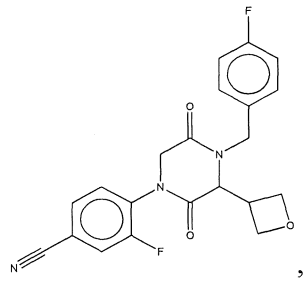
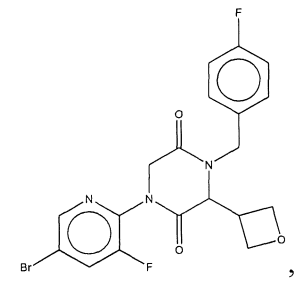
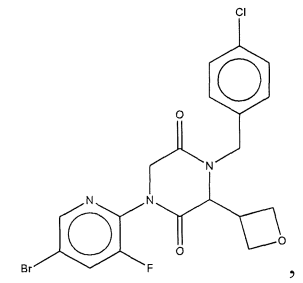
673	 ,
674	 ,
675	 ,
676	 ,
677	 ,
678	 ,

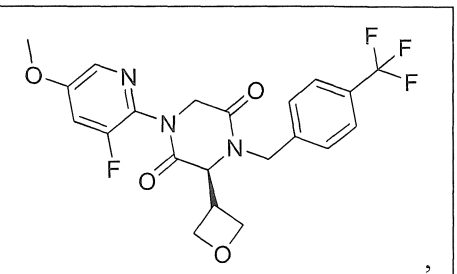
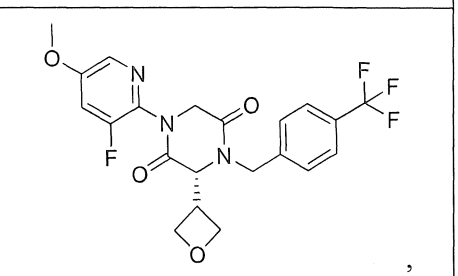
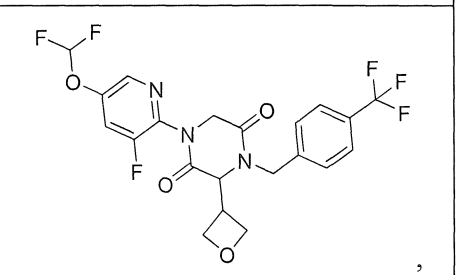
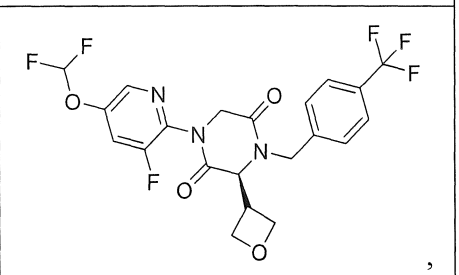
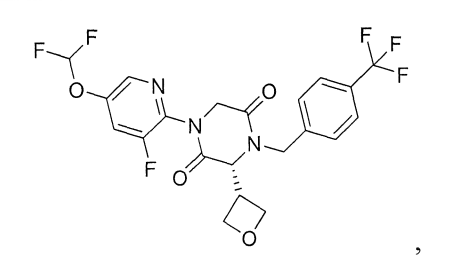
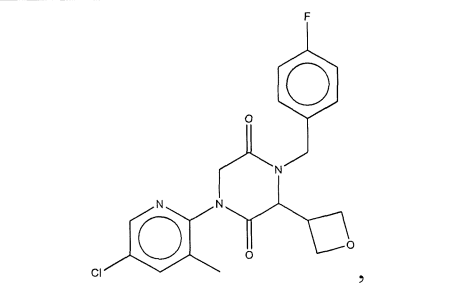
679	 ,
680	 ,
681	 ,
682	 ,
683	 ,
684	 ,

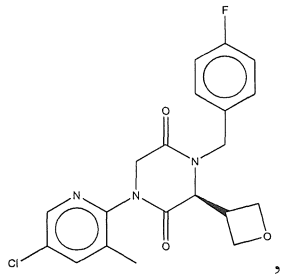
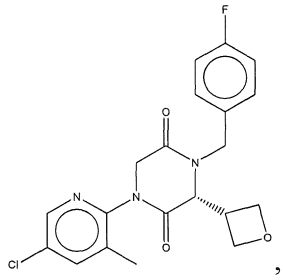
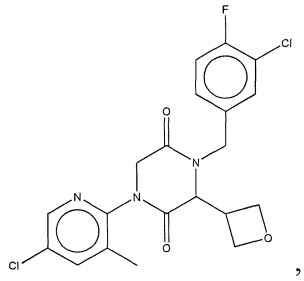
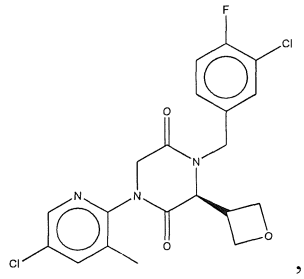
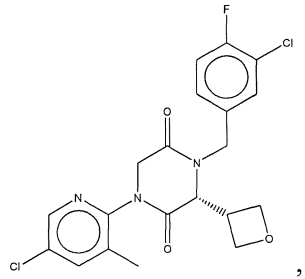
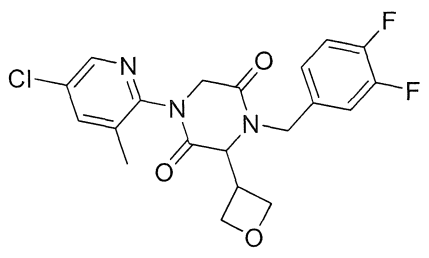
685	 ,
686	 ,
687	 ,
688	 ,
689	 ,
690	 ,

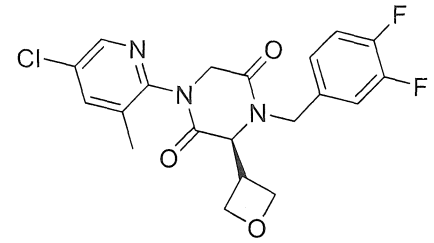
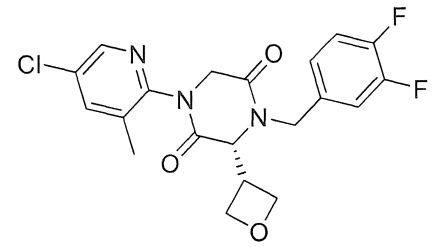
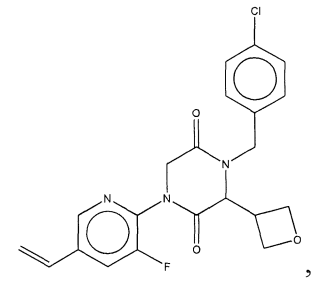
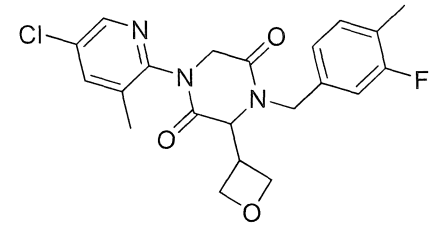
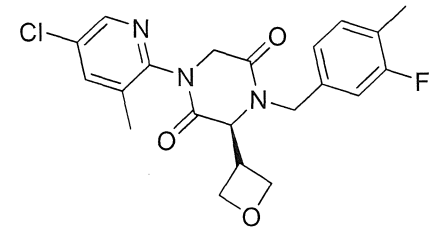
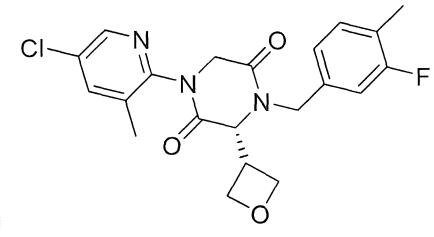
691	 ,
692	 ,
693	 ,
694	 ,
695	 ,
696	 ,

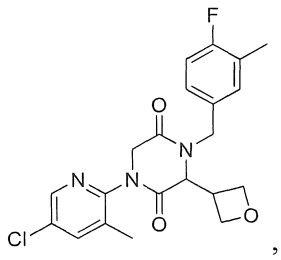
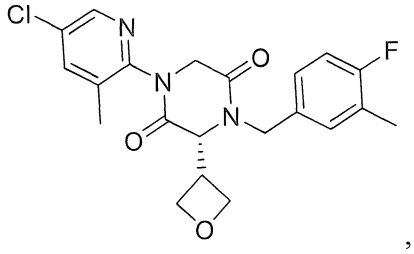
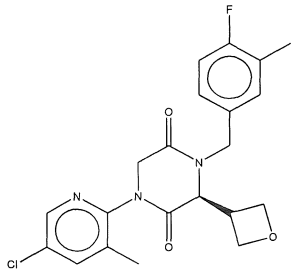
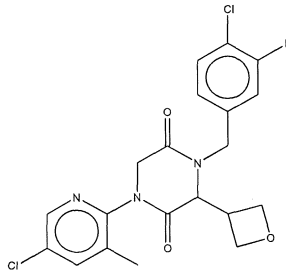
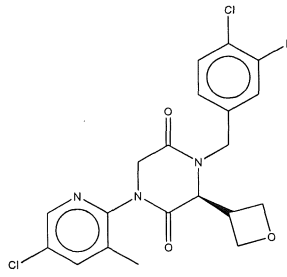
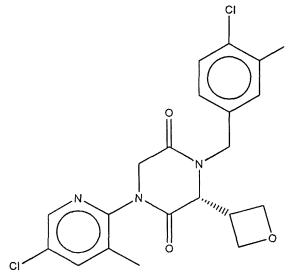
697	 ,
698	 ,
699	 ,
700	 ,
701	 ,
702	 ,

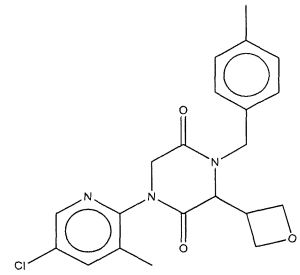
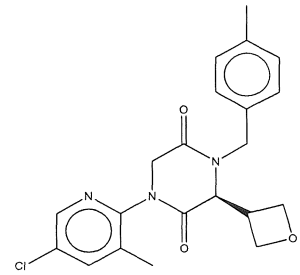
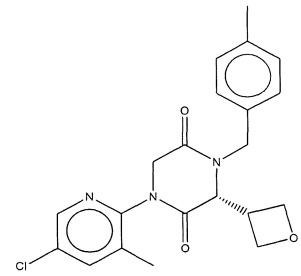
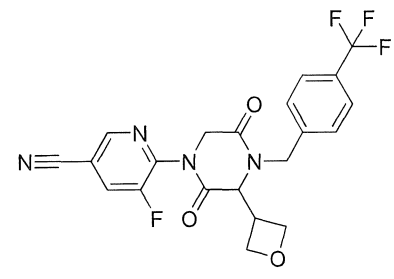
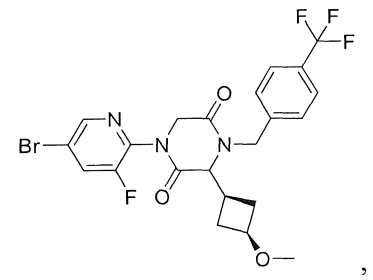
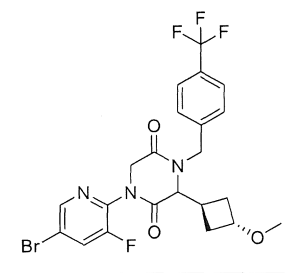
703	 ,
704	 ,
705	 ,
706	 ,
707	 ,
708	 ,

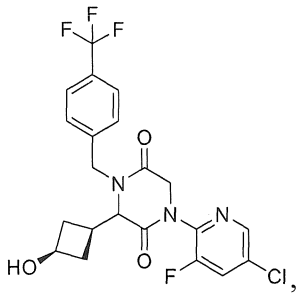
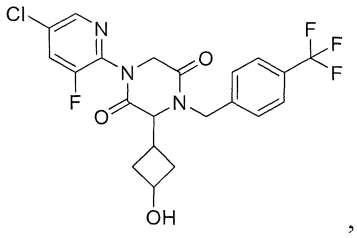
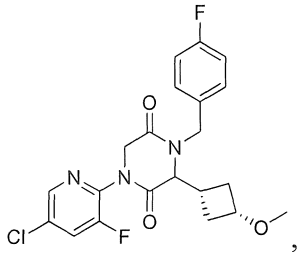
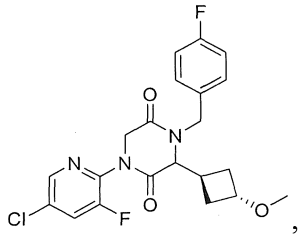
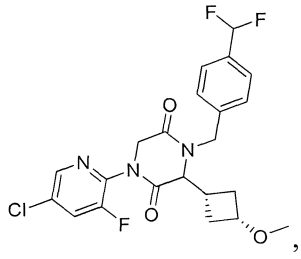
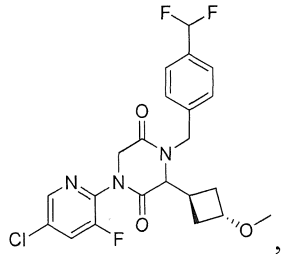
709	 ,
710	 ,
711	 ,
712	 ,
713	 ,
714	 ,

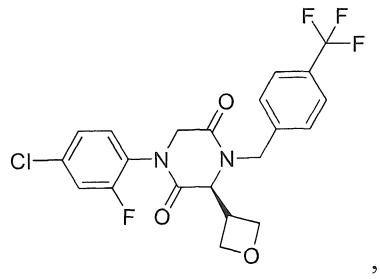
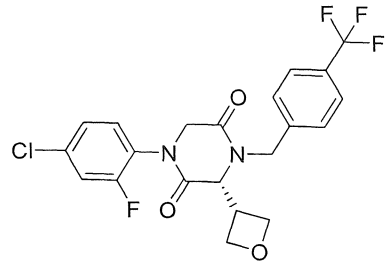
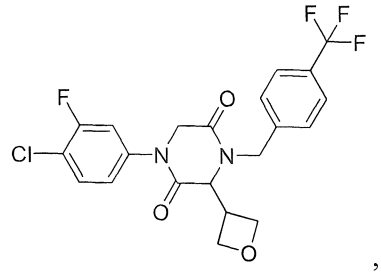
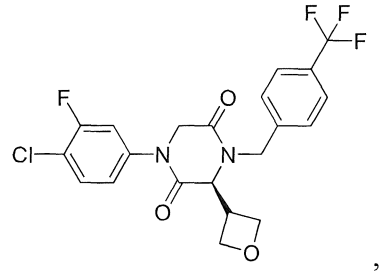
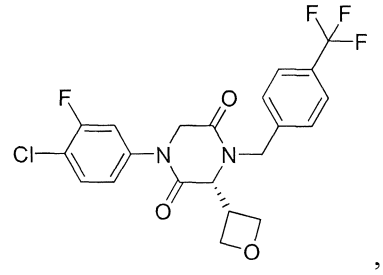
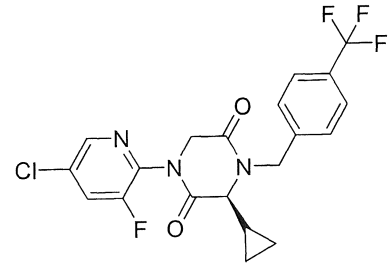
715	 ,
716	 ,
717	 ,
718	 ,
719	 ,
720	 ,

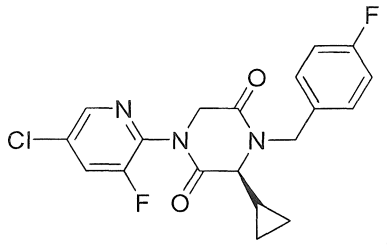
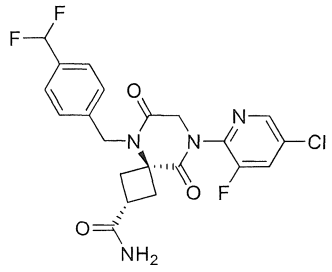
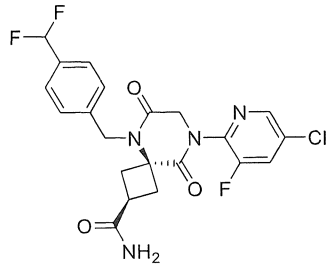
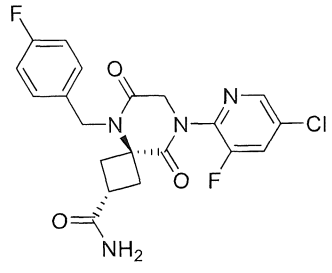
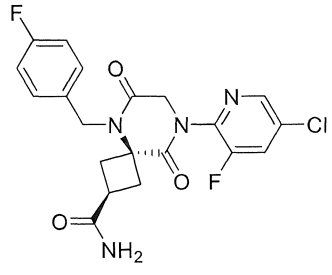
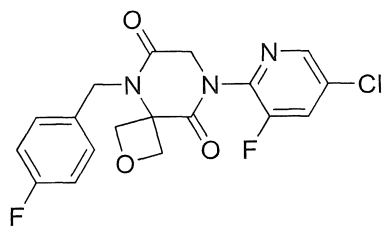
721	 ,
722	 ,
723	 ,
724	 ,
725	 ,
726	 ,

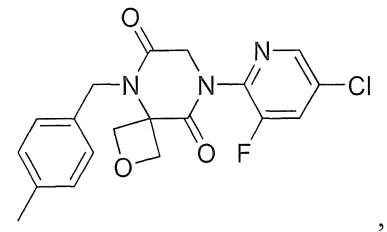
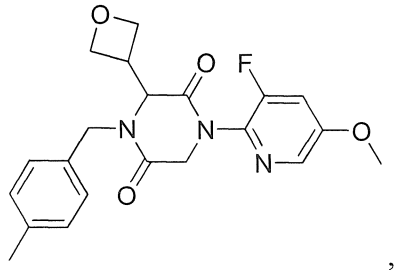
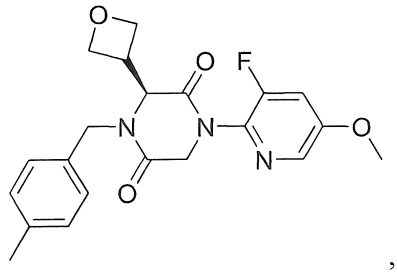
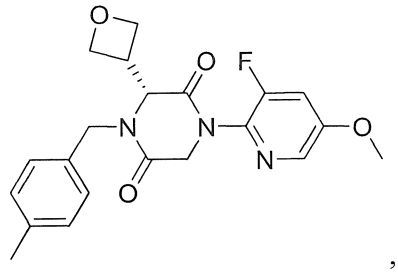
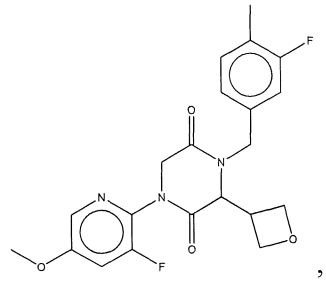
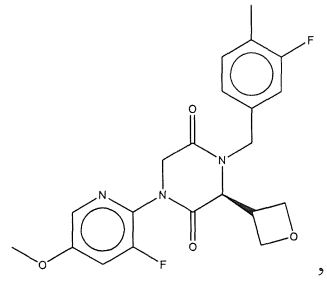
727	 ,
728	 ,
729	 ,
730	 ,
731	 ,
732	 ,

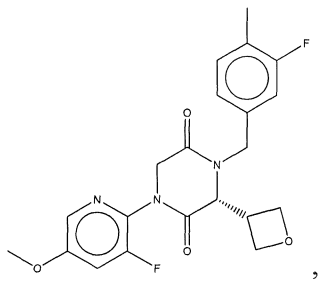
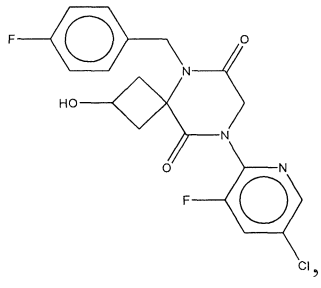
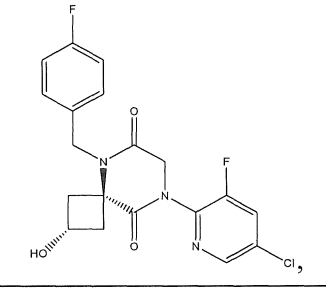
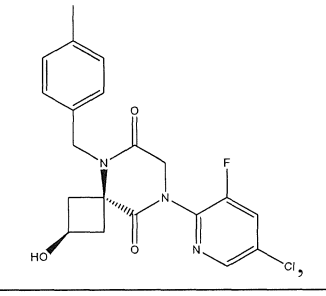
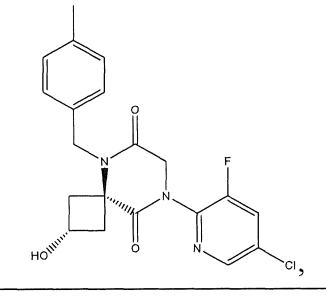
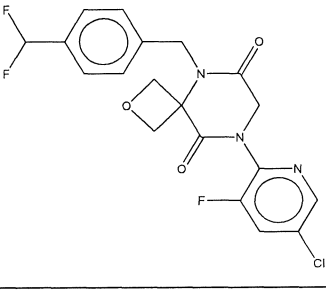
733	 ,
734	 ,
735	 ,
736	 ,
737	 ,
738	 ,

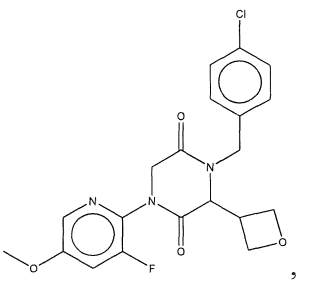
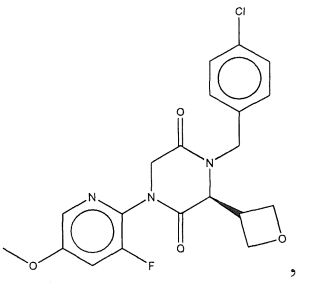
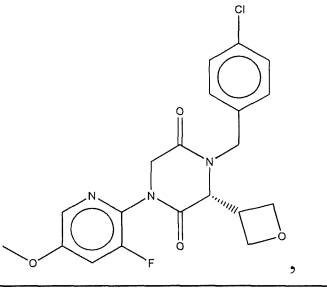
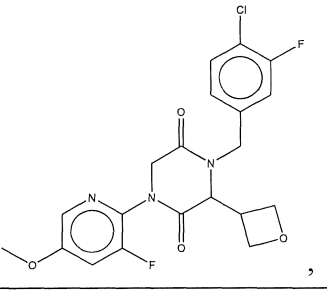
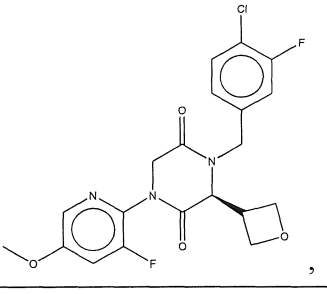
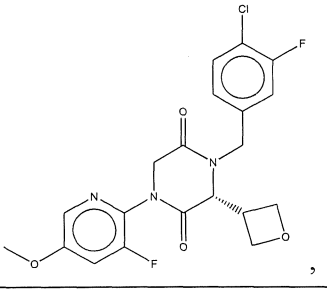
739	 ,
740	 ,
741	 ,
742	 ,
743	 ,
744	 ,

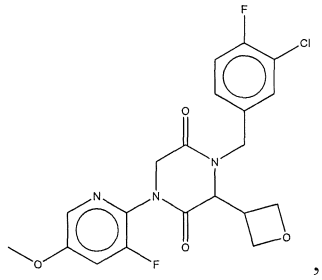
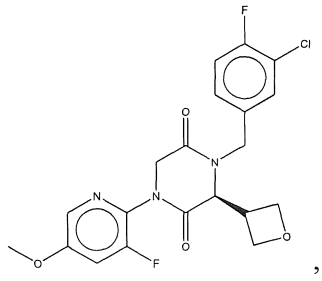
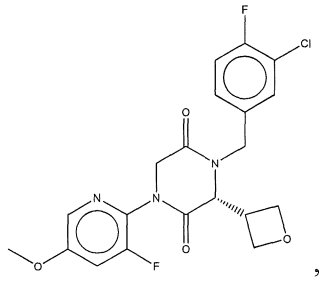
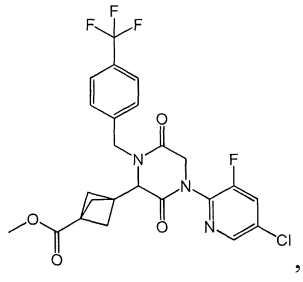
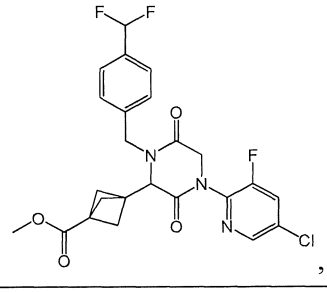
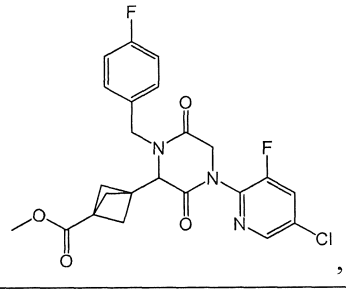
745	 ,
746	 ,
747	 ,
748	 ,
749	 ,
750	 ,

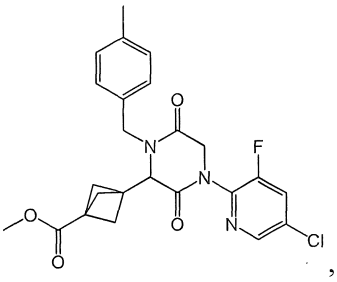
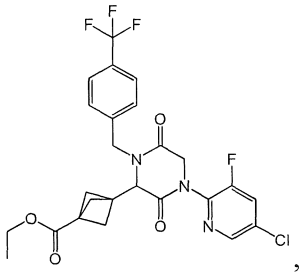
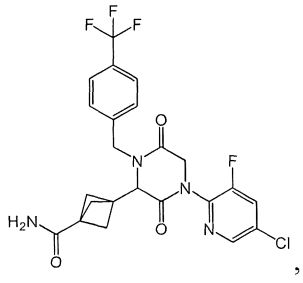
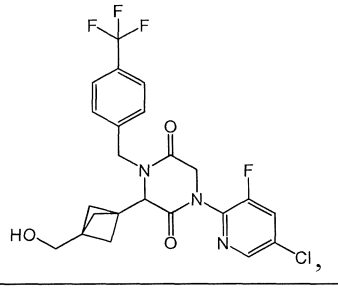
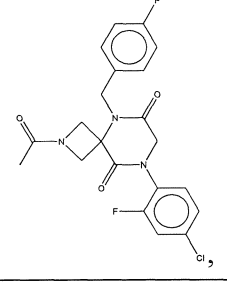
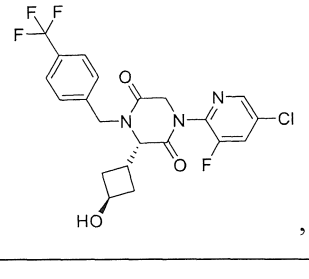
751	 ,
752	 ,
753	 ,
754	 ,
755	 ,
756	 ,

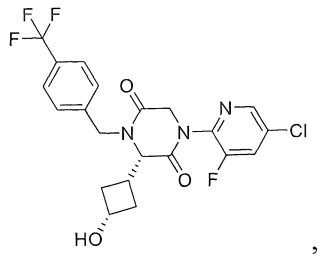
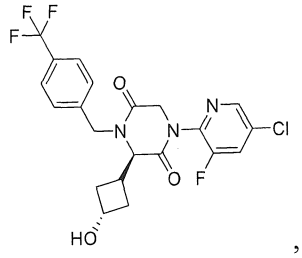
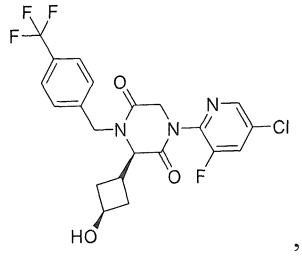
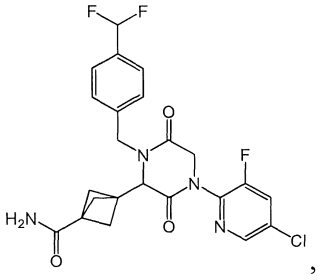
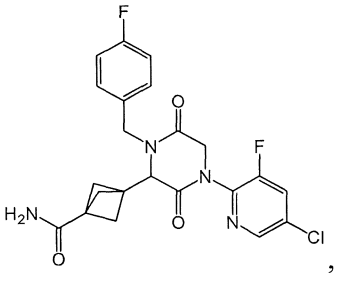
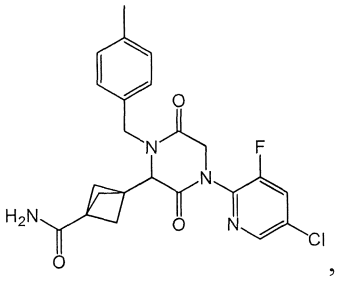
757	 ,
758	 ,
759	 ,
760	 ,
761	 ,
762	 ,

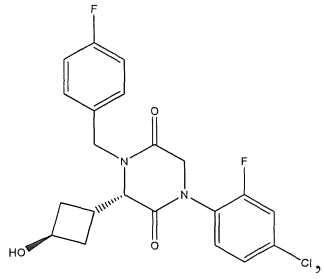
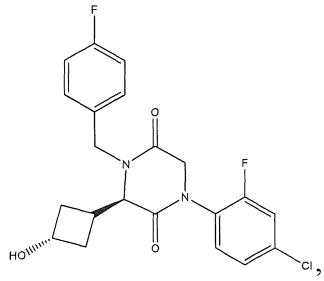
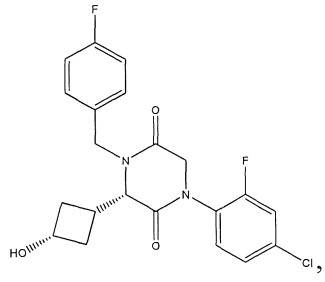
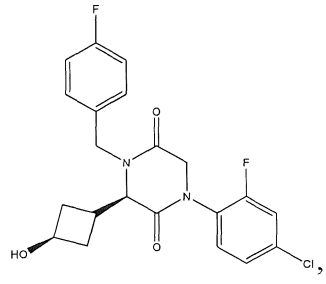
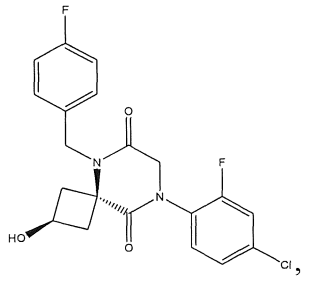
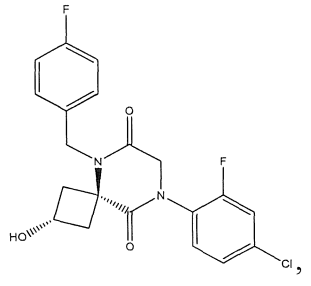
763	 ,
764	 ,
765	 ,
766	 ,
767	 ,
768	 ,

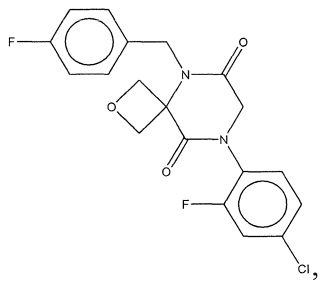
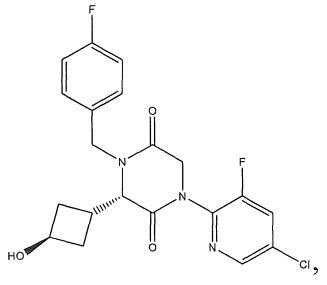
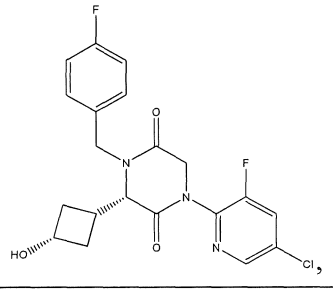
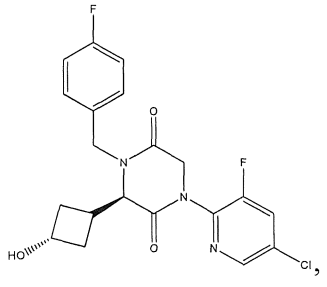
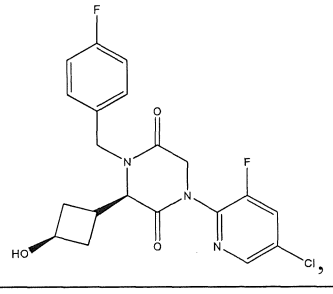
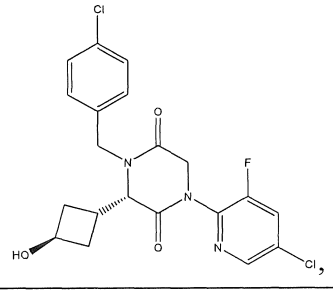
769	 ,
770	 ,
771	 ,
772	 ,
773	 ,
774	 ,

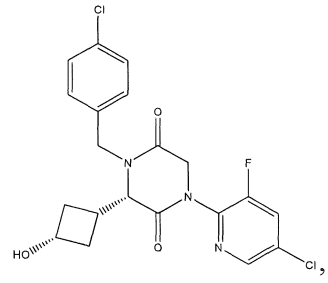
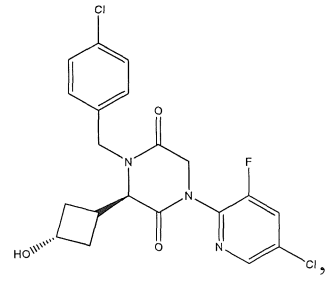
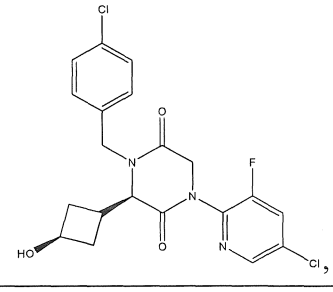
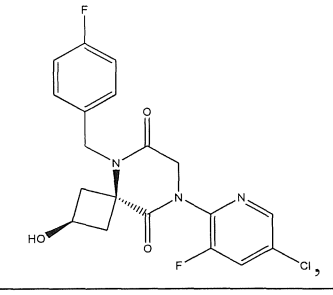
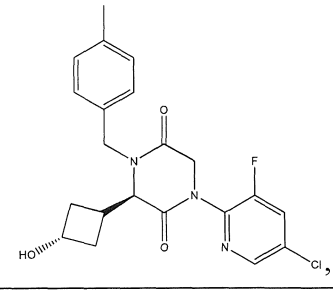
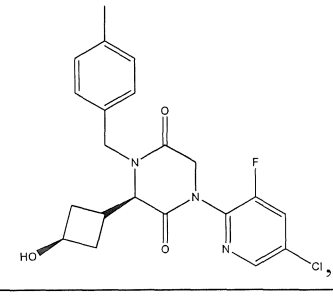
775	 ,
776	 ,
777	 ,
778	 ,
779	 ,
780	 ,

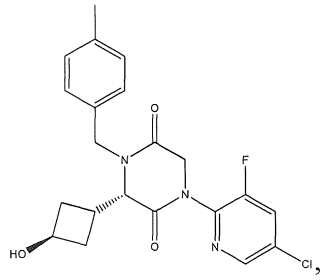
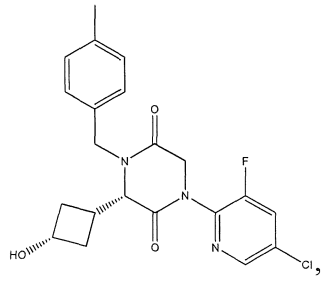
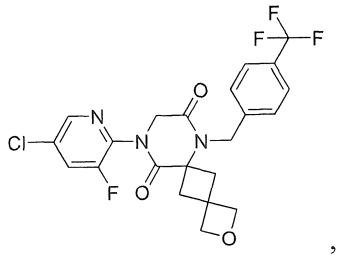
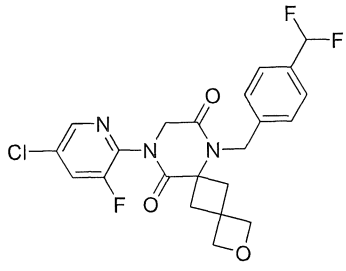
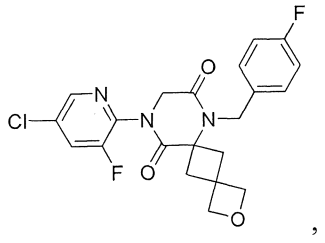
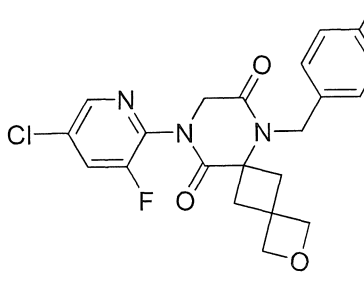
781	 ,
782	 ,
783	 ,
784	 ,
785	 ,
786	 ,

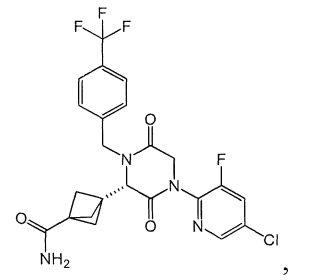
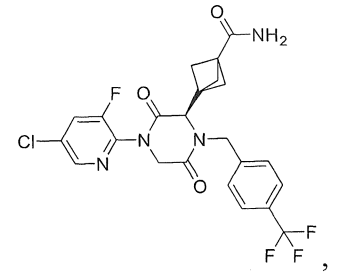
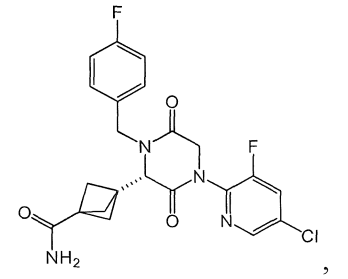
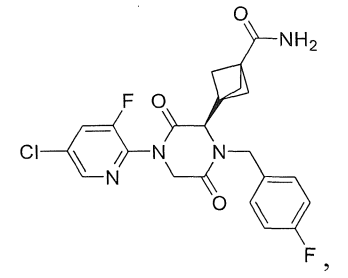
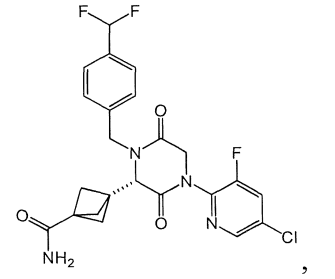
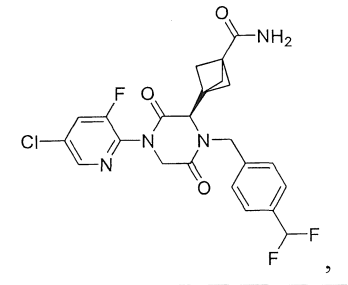
787	 ,
788	 ,
789	 ,
790	 ,
791	 ,
792	 ,

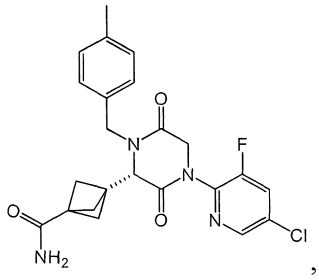
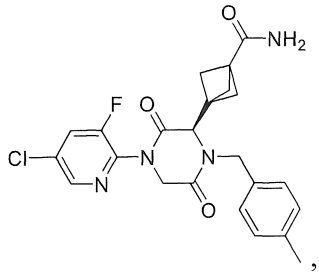
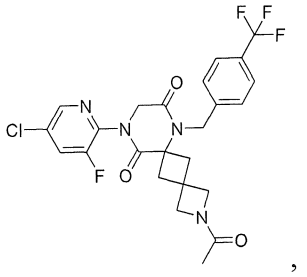
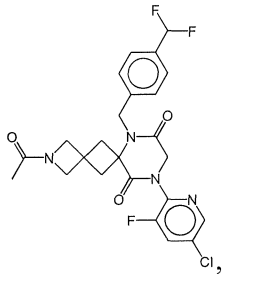
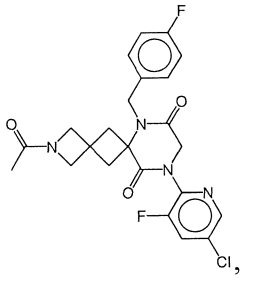
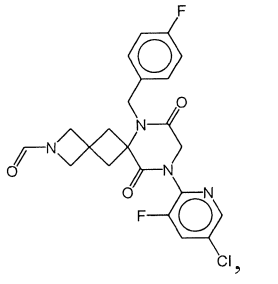
793	 ,
794	 ,
795	 ,
796	 ,
797	 ,
798	 ,

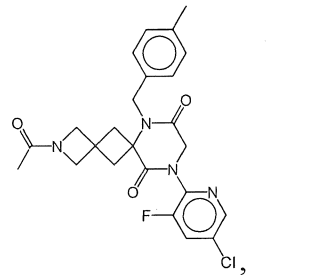
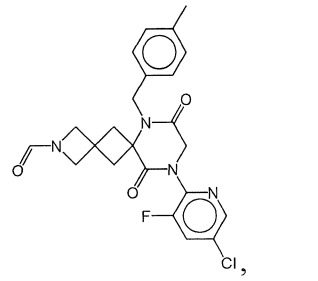
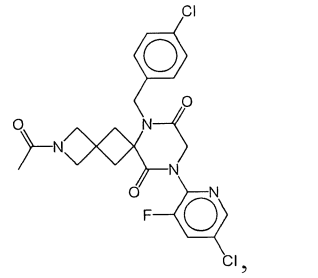
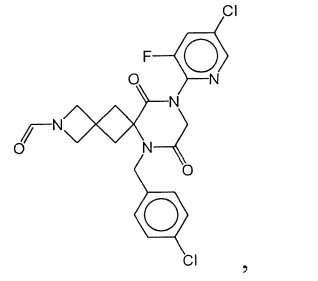
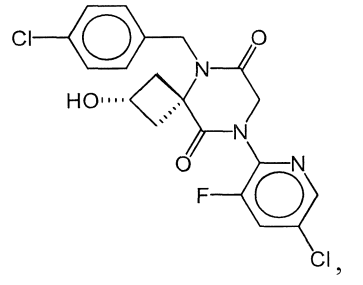
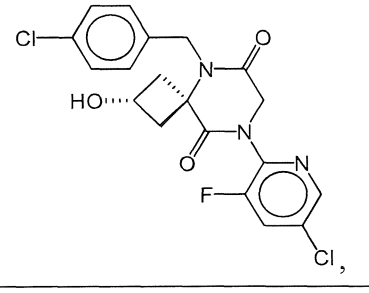
799	
800	
801	
802	
803	
804	

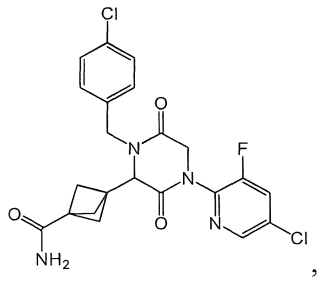
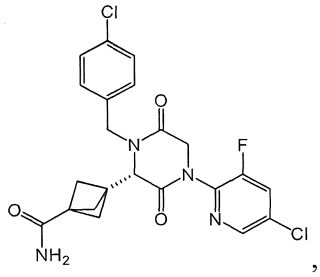
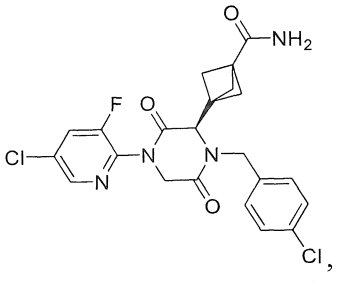
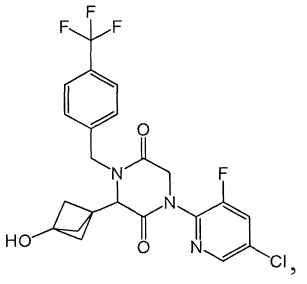
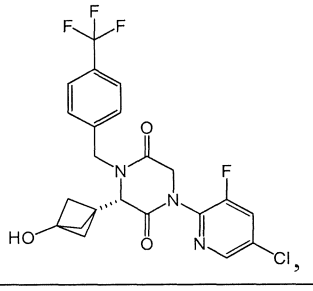
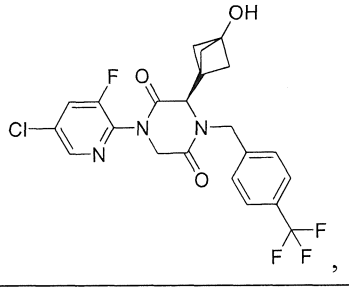
805	
806	
807	
808	
809	
810	

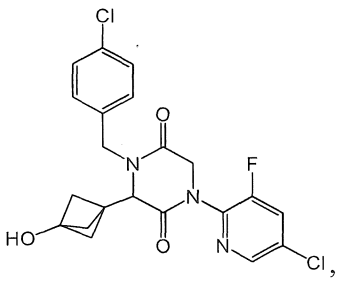
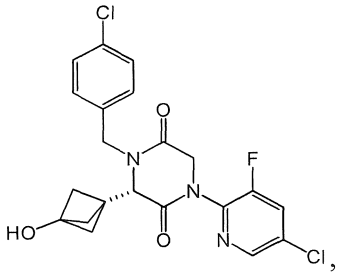
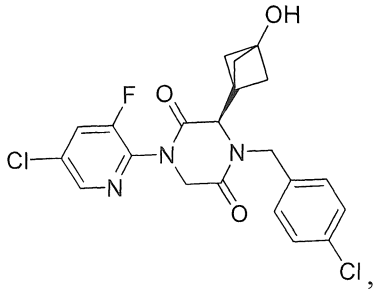
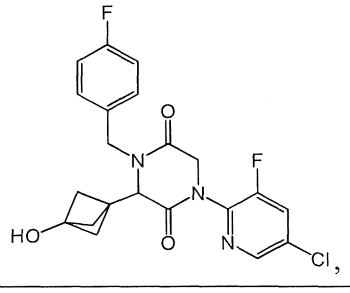
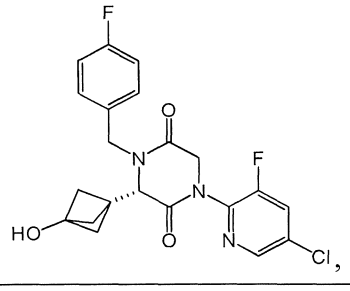
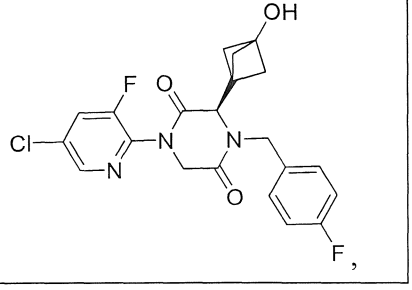
811	 ,
812	 ,
813	 ,
814	 ,
815	 ,
816	 ,

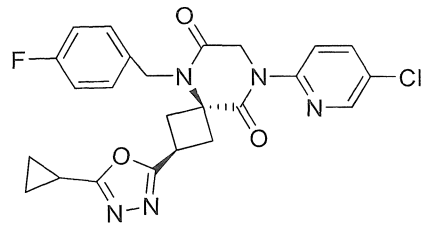
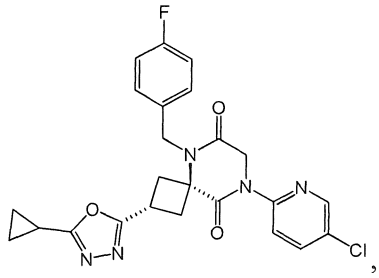
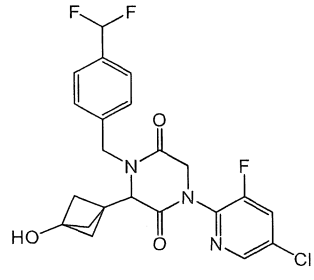
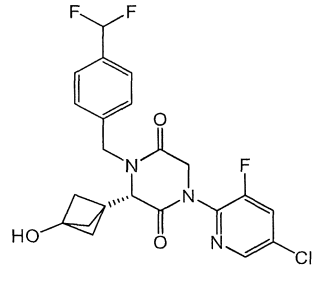
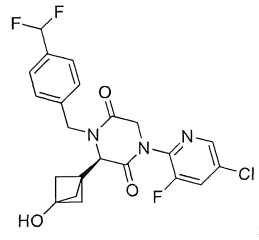
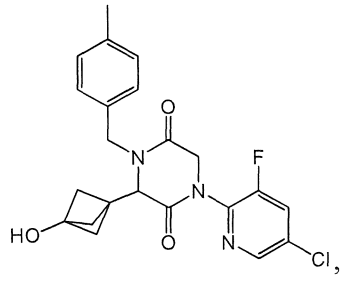
817	 ,
818	 ,
819	 ,
820	 ,
821	 ,
822	 ,

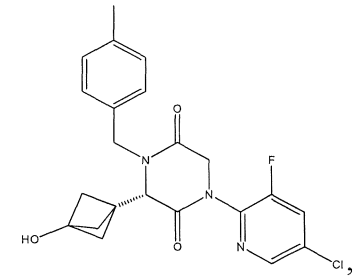
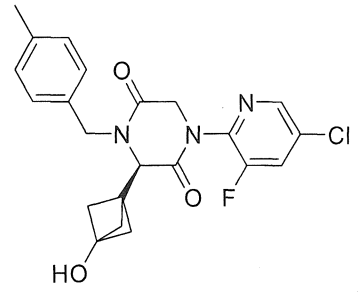
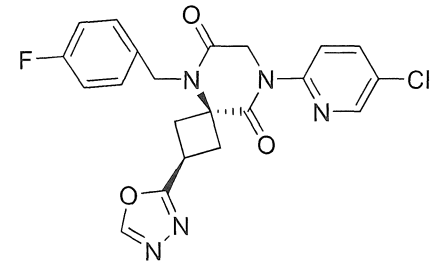
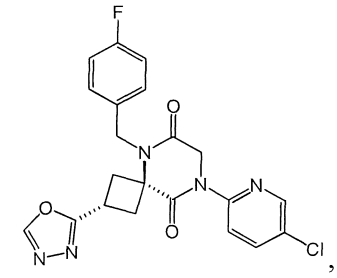
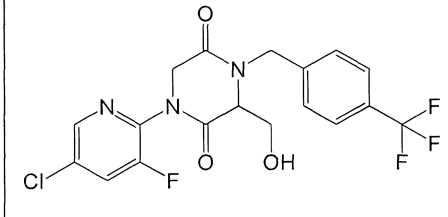
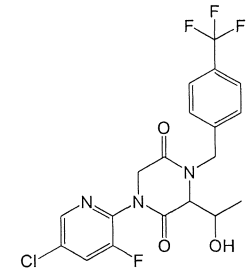
823	 ,
824	 ,
825	 ,
826	 ,
827	 ,
828	 ,

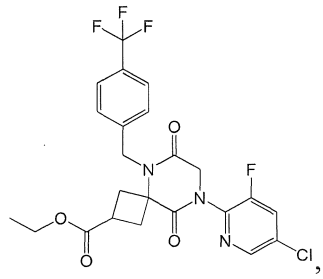
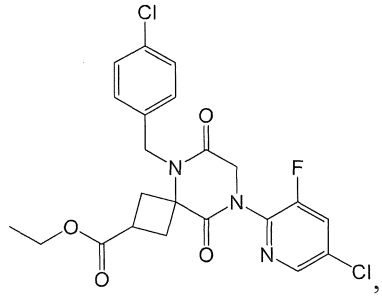
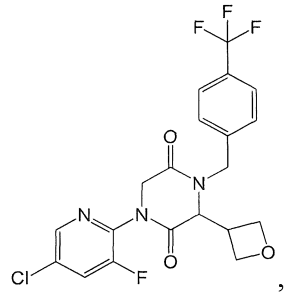
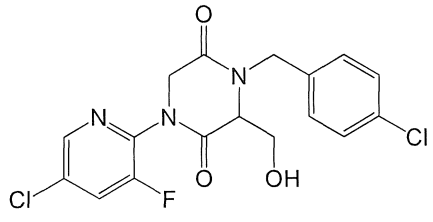
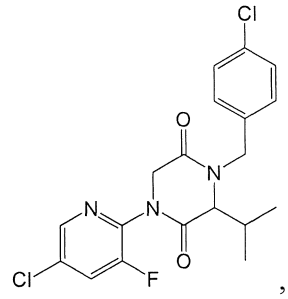
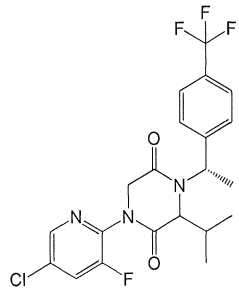
829	 ,
830	 ,
831	 ,
832	 ,
833	 ,
834	 ,

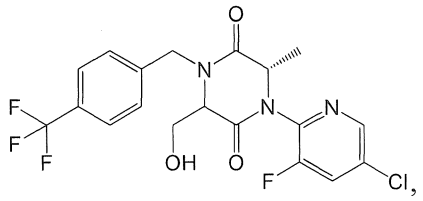
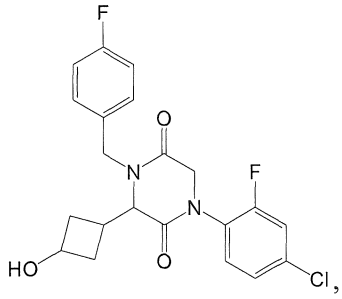
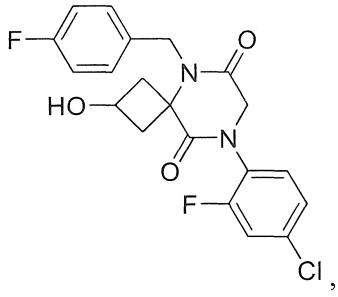
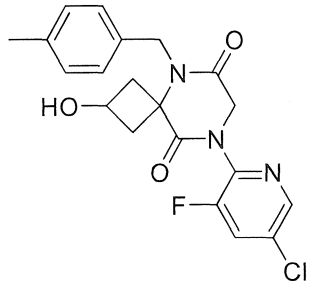
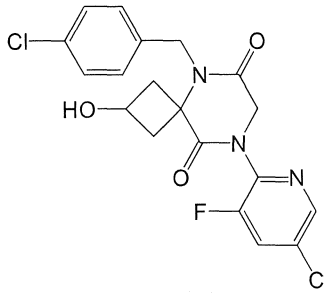
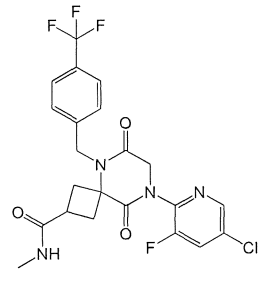
835	 ,
836	 ,
837	 ,
838	 ,
839	 ,
840	 ,

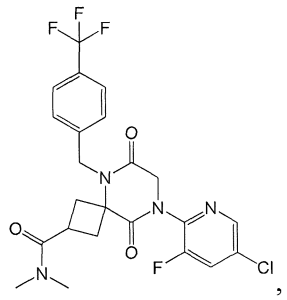
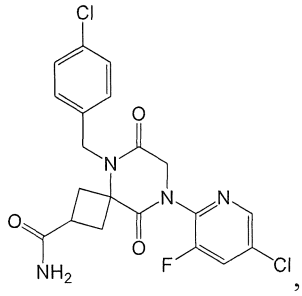
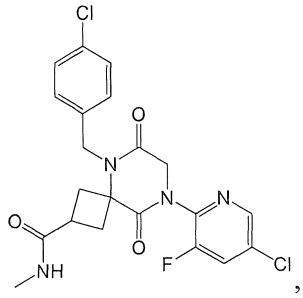
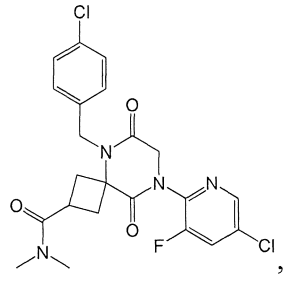
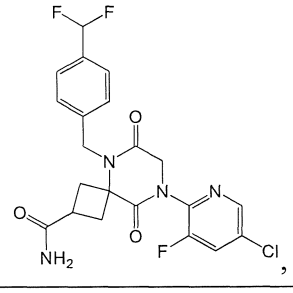
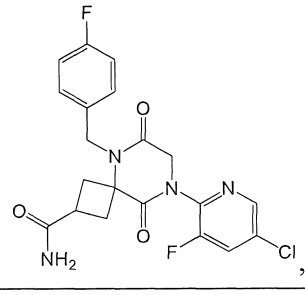
841	 ,
842	 ,
843	 ,
844	 ,
845	 ,
846	 ,

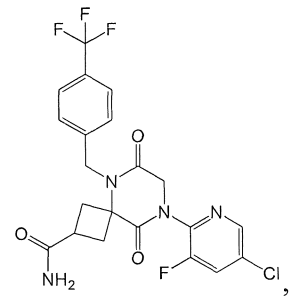
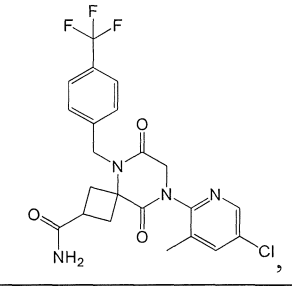
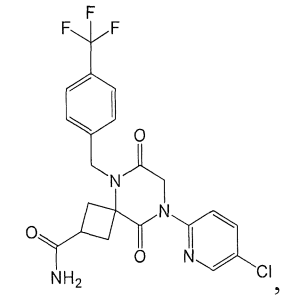
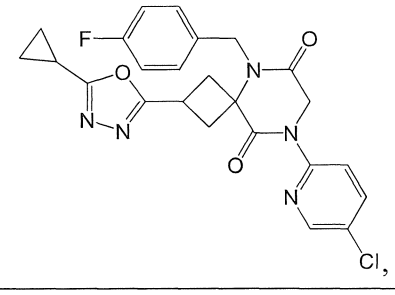
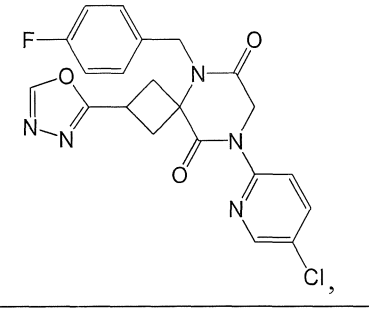
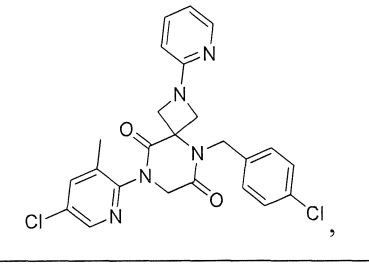
847	 ,
848	 ,
849	 ,
850	 ,
851	 ,
852	 ,

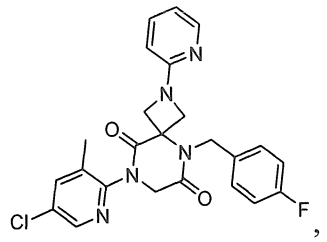
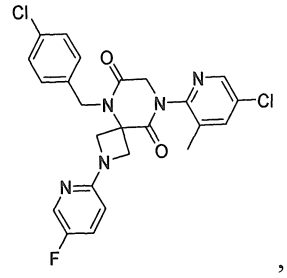
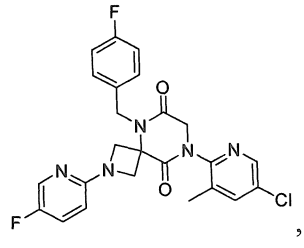
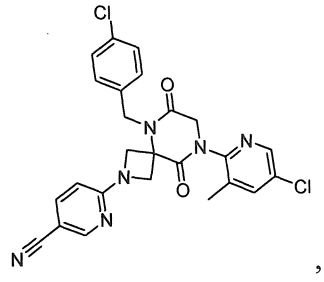
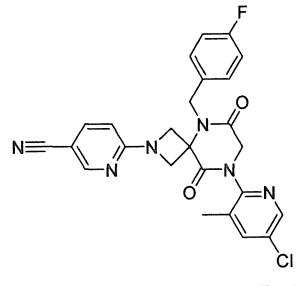
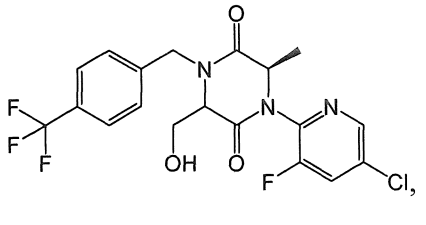
853	 ,
854	 ,
855	 ,
856	 ,
857	 ,
858	 ,

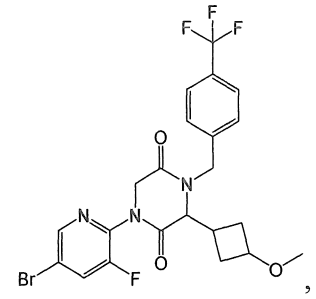
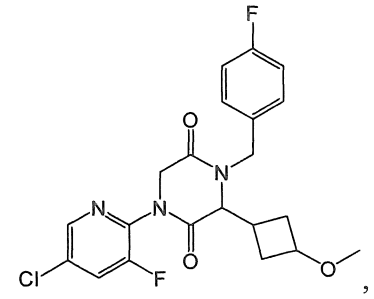
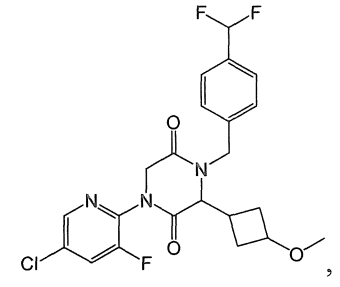
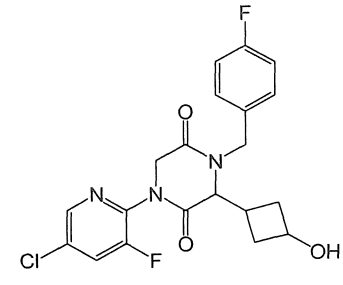
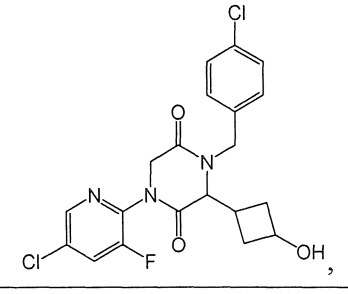
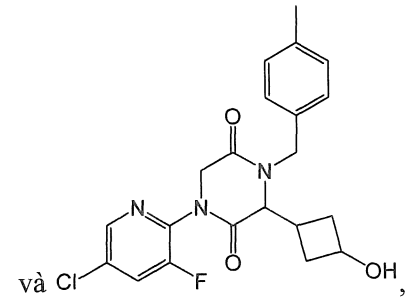
859	 ,
860	 ,
861	 ,
862	 ,
863	 ,
864	 ,

865	 ,
866	 ,
867	 ,
868	 ,
869	 ,
870	 ,

871	
872	
873	
874	
875	
876	

877	
878	
879	
880	
881	
882	

883	 ,
884	 ,
885	 ,
886	 ,
887	 ,
888	 ,

889	 ,
890	 ,
891	 ,
892	 ,
893	 ,
894	 và ,

hoặc muối dược dụng của nó.

44. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 43, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.