(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) **1-0053378**

(51)[2021.01] **C07D 403/14**; A61K 31/444; A61P 27/00

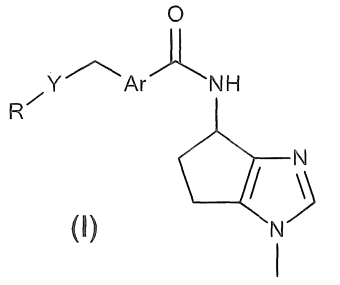
(13) **B**

(21) 1-2022-05357
(22) 11/02/2021
(86) PCT/EP2021/053286 11/02/2021
(87) WO2021/160718 19/08/2021
(30) 20157259.1 13/02/2020 EP
(45) 25/11/2025 452
(43) 25/10/2022 415A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
(72) ECKHARDT, Matthias (DE); GIROUD, Maude (CH); LANGKOPF, Elke (DE); MAYER, Camilla (DE); WAGNER, Holger (DE); WIEDENMAYER, Dieter (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CARBOXAMIT DỊ THƠM, MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA CHÚNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(21) 1-2022-05357

(57) Sáng chế đề cập đến carboxamit dị thơm có công thức (I),



(I)

,

trong đó Y, R, và Ar là như được xác định trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, và các muối dược dụng của nó. Các hợp chất và các muối dược dụng này là hữu hiệu trong các phương pháp điều trị các bệnh mà có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế kallikrein trong huyết tương. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa các hợp chất này hoặc các muối dược dụng này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất carboxamit dị thơm mới, và các muối dược dụng của nó, là các chất ức chế kallikrein trong huyết tương. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các chất trung gian của quá trình tổng hợp các hợp chất này, đến dược phẩm và tổ hợp chứa các hợp chất này và đến việc sử dụng chúng trong các phương pháp điều trị bệnh mà có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế kallikrein trong huyết tương. Cụ thể, dược phẩm theo sáng chế thích hợp để phòng ngừa và/hoặc trị liệu các biến chứng tiểu đường, các bệnh về mắt và các bệnh liên quan đến phù nề, đặc biệt là bệnh phù điểm vàng do tiểu đường, bệnh thoái hóa võng mạc liên quan đến tuổi tác, bệnh tân mạch hắc mạc, phù mạch di truyền, và phù não sau đột quỵ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kallikrein trong huyết tương (PKK) là serin proteaza tương tự trypsin được tiết bởi tế bào gan trong gan ở dạng tiền Kallikrein trong huyết tương bất hoạt mà tuần hoàn trong huyết tương ở dạng zymogen tự do hoặc ở dạng phức hợp heterodimer gắn với kininogen phân tử lượng cao mà nó được hoạt hóa để tạo ra PKK hoạt hóa có thể giải phóng kinin từ kininogen ngoài việc xử lý các cơ chất khác. Kinin là các chất trung gian tiềm năng gây viêm mà hoạt động thông qua các thụ thể bắt cặp với protein G như các thụ thể bradykinin.

PKK được xem là đóng vai trò trong một số rối loạn viêm và có thể có tác động lớn trong các rối loạn như phù mạch di truyền (hereditary angioedema - HAE), bệnh võng mạc hoặc bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc tăng sinh và không tăng sinh, bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (diabetic macular edema - DME), bệnh phù điểm vàng có ý nghĩa về mặt lâm sàng (clinically significant macular edema - CSME), phù điểm vàng dạng nang (cystoid macular edema - CME), CME theo sau phẫu thuật đục thủy tinh thể, CME gây ra bởi liệu pháp lạnh, CME gây ra bởi viêm màng bồ đào, viêm nội nhãn, CME theo sau sự tắc mạch (chẳng hạn tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm, tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh, hoặc tắc tĩnh mạch bán cầu não), phù võng mạc,

các biến chứng liên quan đến phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc tăng huyết áp, chấn thương võng mạc, bệnh thoái hóa võng mạc liên quan đến tuổi tác (age-related macular degeneration - AMD) khô và ướt, bệnh mạch máu đa bội (polypoidal choroidal vasculopathy - PCV), bệnh tân mạch hắc mạc (choroidal neovascularization - CNV; chẳng hạn bệnh tân mạch hắc mạc không tiết dịch), bong dịch kính sau (posterior vitreous detachment - PVD), tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, chẳng hạn ở tất cả các ngữ cảnh có liên quan đến cấy ghép mô và/hoặc cơ quan, tổn thương não gây ra do phẫu thuật, thiếu máu não cục bộ khu trú, thiếu máu não tổng thể, phù liên quan đến u thần kinh đệm, chấn thương tủy sống, đau, thiếu máu cục bộ, thiếu máu não cục bộ khu trú, thiếu hụt thần kinh và nhận thức, huyết khối tĩnh mạch sâu, đột quỵ (bao gồm phù trong hệ thần kinh trung ương sau đột quỵ), nhồi máu cơ tim, phù mạch mắc phải, phù liên quan đến thuốc (bao gồm phù gây ra do chất ức chế ACE cũng như phù mạch gây ra do chất hoạt hóa plasminogen mô (tissue plasminogen activator - tPA)), phù não do độ cao lớn, phù não do độc tế bào, phù não do thẩm thấu, tràn dịch não tắc, phù gây ra do phóng xạ, phù nề bạch huyết, chấn thương sọ não, đột quỵ xuất huyết (chẳng hạn, đột quỵ não hoặc đột quỵ dưới nhện), xuất huyết nội sọ, biết đổi xuất huyết của đột quỵ do thiếu máu cục bộ, chấn thương não có liên quan đến thương tổn hoặc phẫu thuật, phình động mạch não, dị tật động-tĩnh mạch, giảm mất máu trong quá trình phẫu thuật (chẳng hạn phẫu thuật tim lồng ngực, như tuần hoàn ngoài cơ thể hoặc phẫu thuật bắc cầu nối động mạch vành), ngứa, các rối loạn với thành phần viêm (như đa xơ cứng), động kinh, viêm não, bệnh Alzheimer, buồn ngủ quá mức vào ban ngày, tăng huyết áp thiết yếu, huyết áp tăng có liên quan đến tiểu đường hoặc tăng lipit huyết, suy thận, bệnh thận mạn tính, suy tim, albumin niệu vi lượng, albumin niệu, protein niệu, các rối loạn có liên quan đến khả năng thẩm thấu mạch tăng (chẳng hạn khả năng thẩm thấu mạch võng mạc tăng, khả năng thẩm thấu mạch ở chân, bàn chân, mắt cá chân tăng), xuất huyết não, các rối loạn đông máu như huyết khối, huyết khối tĩnh mạch sâu, đông máu sau điều trị tiêu sợi huyết, đau thắt ngực, phù mạch, nhiễm trùng huyết, viêm khớp (chẳng hạn viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm khớp nhiễm trùng), lupus, bệnh gút, bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột (inflammatory bowel diseases - IBD, như viêm loét đại tràng (ulcerative colitis - UC) và bệnh Crohn (CD)), tiểu đường, các biến

chứng tiểu đường, các biến chứng phát sinh từ hội chứng chuyển hóa, các bệnh lây nhiễm, các bệnh liên quan đến kích hoạt tế bào hình sao (chẳng hạn bệnh Alzheimer hoặc đa xơ cứng), bệnh Parkinson, xơ cứng teo cơ một bên, bệnh Creutzfeld-Jacob, đột quỵ, động kinh và chấn thương (chẳng hạn chấn thương não), phù do dị ứng chẳng hạn tắc nghẽn đường hô hấp trong viêm xoang dị ứng mạn tính hoặc viêm mũi lâu năm; tắc nghẽn đường hô hấp trong hen cấp tính; viêm thanh mạc có liên quan đến lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - SLE), hội chứng suy giảm hô hấp cấp tính (acute respiratory distress syndrome - ARDS), bệnh viêm phổi có liên quan đến virus corona 2019 (COVID-19), bệnh xơ hóa, bệnh xơ gan, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (nonalcoholic steatohepatitis - NASH), thương tổn ở thận, và các bệnh khác. PKK cũng được cho là đóng vai trò quan trọng trong các phản ứng quá mẫn và huyết khối trong quá trình chạy thận nhân tạo.

Các chất ức chế PKK, như các hợp chất theo sáng chế, được xem là hữu hiệu trong điều trị một loạt các rối loạn, chẳng hạn như được đề cập trên đây trong bản mô tả này; đặc biệt là, chúng hữu hiệu để điều trị giảm tính thấm mạch võng mạc có liên quan đến bệnh võng mạc do tiểu đường và bệnh phù điểm vàng do tiểu đường hoặc các bệnh liên quan đến phù nề.

Các chất ức chế PKK cần đặc biệt hữu dụng trong điều trị sự hình thành phù ở các bệnh, chẳng hạn sự hình thành phù có liên quan đến tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, bệnh võng mạc hoặc các bệnh liên quan đến phù nề, như phù mạch di truyền, phù điểm vàng và phù não. Các chất ức chế PKK được xem là đặc biệt hữu hiệu trong điều trị bệnh võng mạc, chẳng hạn bệnh võng mạc có liên quan đến tiểu đường và/hoặc tăng huyết áp, và trong điều trị phù điểm vàng, chẳng hạn phù điểm vàng có liên quan đến tiểu đường và/hoặc tăng huyết áp.

Các biến chứng khác của tiểu đường như xuất huyết não, bệnh thận, bệnh cơ tim và bệnh thần kinh, tất cả đều có liên quan đến PKK, cũng có thể được xem là các đích của chất ức chế PKK.

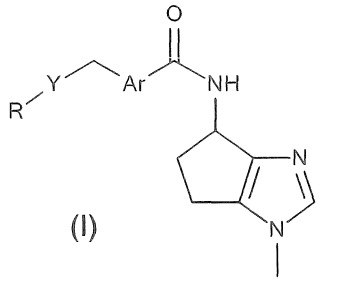
Các chất ức chế PKK thích hợp để dùng trong trị liệu và/hoặc phòng ngừa cần phải liên kết mạnh và có độ chọn lọc cao với PKK. Chúng cần được hấp thụ tốt từ

đường dạ dày-ruột, có độ ổn định thích đáng khi chuyển hóa và có đặc tính dược động học thuận lợi. Chúng cần phải không độc và có ít tác dụng phụ.

Các chất ức chế PKK phân tử lượng thấp là đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn, các hợp chất được bộc lộ trong WO 2009/097141, WO 2013/111107, WO 2013/111108, WO 2014/188211, WO 2017/072020, WO 2017/072021, và WO 2018/192866.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

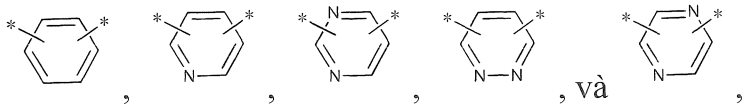
Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)



(I),

trong đó

Y được chọn từ nhóm Y-G1 bao gồm



mỗi trong chúng được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập R^1;

R được chọn từ nhóm R-G1 bao gồm

hệ vòng hai vòng no có 6 đến 12 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử N làm thành phần vòng và tùy ý 1 thành phần vòng được chọn từ nhóm bao gồm C=O, O, S, S=O và SO_2,

với điều kiện là hệ vòng này không chứa liên kết nguyên tử khác loại-nguyên tử khác loại bất kỳ giữa các thành phần vòng,

trong đó các hệ vòng đã nêu được gắn với nhóm Y thông qua nguyên tử N trong công thức (I), và

trong đó các hệ vòng đã nêu tùy ý được thế bằng 1 đến 6 F và tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3}-alkyl, CN, HO-C_{1-3}-alkylen, OH, và C_{1-3}-alkyl-O;

Ar được chọn từ nhóm Ar-G1 bao gồm

heteroaryl có 5 cạnh, chứa 1 đến 4 nguyên tử N hoặc chứa 1 nguyên tử O hoặc S hoặc chứa 1 đến 2 nguyên tử N và 1 nguyên tử O hoặc S, và heteroaryl có 9 cạnh, bao gồm vòng 5 cạnh được ngưng tụ với vòng 6 cạnh và chứa 1 đến 4 nguyên tử N,

trong đó heteroaryl đã nêu được gắn với nhóm cacbonyl trong công thức (I) thông qua nguyên tử C thuộc vòng 5 cạnh và với nhóm CH_2 trong công thức (I) thông qua nguyên tử C hoặc N không liền kề thuộc vòng 5 cạnh, và

trong đó heteroaryl đã nêu tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3;

R^1 được chọn từ nhóm R^1-G1 bao gồm

H, halogen, C_{1-4}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F, C_{3-4}-xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 nhóm CH_3, CN hoặc OH, CN, O-C_{1-3}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F, C_{1-3}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm CN, OH, và O-C_{1-3}-alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm R^3-G1 bao gồm

F, Cl, Br, CN, C_{1-4}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F, C_{3-4}-xycloalkyl, HO-C_{1-4}-alkylen, C_{1-3}-alkyl-O-C_{1-3}-alkylen, và O-C_{1-4}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F;

trong đó trong bất kỳ định nghĩa nào đã nêu ở trên trong bản mô tả này và nếu không được quy định rõ theo cách khác, nhóm hoặc nhóm phụ alkyl hoặc alkylen bất kỳ có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

các dạng tương đồng, dạng hỗ biến, chất đồng phân lập thể, chất chuyển hóa, tiền dược chất, solvat, hydrat, đồng tinh thể và các muối của chúng, đặc biệt là các đồng tinh thể và các muối dược dụng của chúng, hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I), như được định nghĩa trên đây hoặc dưới đây, và/hoặc các chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của chúng, tuỳ ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trơ.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I), như được định nghĩa trên đây hoặc dưới đây, và/hoặc các chất hỗ biến của chúng hoặc muối dược dụng của chúng, và một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung, tuỳ ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trơ.

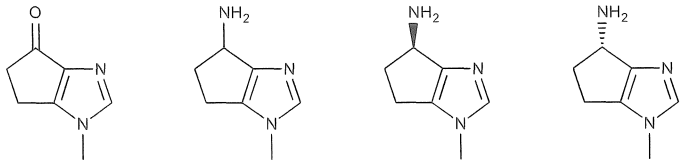
Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), như được định nghĩa trên đây hoặc dưới đây, và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của nó để dùng làm thuốc.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị, nghĩa là trị liệu và/hoặc phòng ngừa, bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế kallikrein trong huyết tương ở đối tượng bị bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho đối tượng bị bệnh dùng một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), như được định nghĩa trên đây hoặc dưới đây, và/hoặc các dạng hỗ biến của chúng hoặc các muối dược dụng của chúng.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), như được định nghĩa trên đây hoặc dưới đây, và/hoặc các chất hỗ biến của chúng hoặc các muối dược dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị, nghĩa là trị liệu và/hoặc phòng ngừa, bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế kallikrein trong huyết tương.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), như được định nghĩa trên đây hoặc dưới đây, và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong phương pháp điều trị, nghĩa là trị liệu và/hoặc phòng ngừa, bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế kallikrein trong huyết tương, ở đối tượng bị bệnh cần điều trị.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm



(XVI) (III) (III.1) (III.2)

hoặc muối của nó,

là các chất trung gian có giá trị trong tổng hợp hợp chất có công thức (I).

Các khía cạnh khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này một cách trực tiếp từ phần mô tả và các ví dụ nêu trên và dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ và định nghĩa chung

Các thuật ngữ không được xác định cụ thể ở đây nên được hiểu theo nghĩa mà người có kỹ năng trong lĩnh vực này giải thích dựa trên phần bộc lộ và theo ngữ cảnh. Tuy nhiên, theo sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được xác định ngược lại, các thuật ngữ sau đây có ý nghĩa được chỉ rõ và những quy ước sau đây được tuân thủ.

Thuật ngữ "(các) hợp chất theo sáng chế", "(các) hợp chất có công thức (I)", "(các) hợp chất của sáng chế" và tương tự dùng để chỉ hợp chất có công thức (I) theo sáng chế bao gồm chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chúng và hỗn hợp của nó và các muối của nó, cụ thể là muối dược dụng của nó, và solvat, hydrat và đồng tinh thể của các hợp chất này, đặc biệt là các đồng tinh thể dược dụng của nó, bao gồm solvat, hydrat và đồng tinh thể của chất hỗ biến này, chất đồng phân lập thể và muối của nó.

Trừ khi được chỉ ra cụ thể, trong toàn bộ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, một tên hoặc công thức hóa học xác định sẽ bao hàm cả các tautome và tất cả các chất đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân E/Z, v.v.) và các chất triệt quang của chúng cũng như các hỗn hợp với tỷ lệ khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của dạng bất kỳ trong

số các dạng nêu trên khi các chất đồng phân và các chất đồng phân đối ảnh như vậy tồn tại, cũng như các muối, bao gồm cả muối dược dụng của chúng và các solvat của chúng, ví dụ như các hydrat bao gồm cả các solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất này, và các đồng tinh thể của nó, bao gồm các đồng tinh thể dược dụng của nó và các đồng tinh thể của các hợp chất tự do hoặc của muối của nó.

Thuật ngữ "dược dụng" được dùng ở đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi của đánh giá y tế thích hợp, thích hợp để dùng tiếp xúc với mô người và động vật mà không gây độc hại, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức hoặc không gây ra vấn đề hoặc biến chứng khác và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Như được sử dụng ở đây, "muối dược dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ ở đây, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit cacboxylic; và muối tương tự.

Ví dụ, các muối như vậy bao gồm các muối từ axit benzensulfonic, axit benzoic, axit xitric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit gentisic, axit hydrobromic, axit clohydric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit 4-metyl-benzensulfonic, axit phosphoric, axit salixylic, axit suxinic, axit sulfuric và axit tartaric.

Các muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ như ete, EtOAc, EtOH, isopropanol, hoặc MeCN, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các muối của các axit khác các axit được đề cập trên đây mà, ví dụ hữu dụng trong tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ các muối triflo axetat), cũng

là một phần của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, "các đồng tinh thể dược dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ ở đây, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các đồng tinh thể của nó với một hoặc nhiều chất đồng cấu thành. Tương tự, các đồng tinh thể của các solvat và/hoặc muối của các hợp chất được bộc lộ được bao hàm.

Ví dụ, các chất đồng cấu thành bao gồm các chất cho liên kết hydro, như các axit carboxylic, và các chất nhận liên kết hydro, như các amin và amit.

Các đồng tinh thể dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ, bao gồm các phương pháp trên cơ sở rắn, như nghiền ở trạng thái rắn, ép đùn nóng chảy và kết tinh nóng chảy, và các phương pháp trên cơ sở lỏng, như kết tinh dung dịch, bay hơi dung môi, kết tinh lạnh, kết tinh được trợ giúp bởi chất lưu siêu tới hạn, kết tinh được trợ giúp bởi siêu âm, sấy phun, nghiền được trợ giúp bởi chất lỏng và nghiền bi.

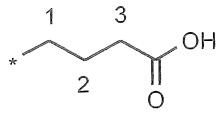
Nếu hợp chất theo sáng chế được mô tả ở dạng tên hóa học và dạng công thức, trong trường hợp có bất kỳ sự không nhất quán nào, thì công thức sẽ chiếm ưu thế.

Trong các nhóm, các gốc hoặc các phần định nghĩa dưới đây, số lượng nguyên tử cacbon thường được xác định ở trước nhóm, ví dụ, C_{1-6}-alkyl có nghĩa là nhóm hoặc gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

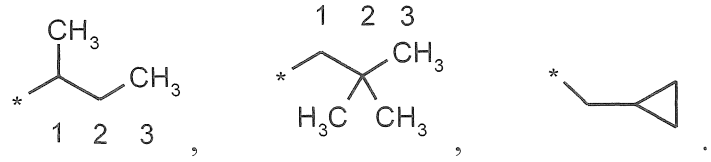
Ký hiệu dấu hoa thị có thể được sử dụng trong các công thức phụ để chỉ liên kết mà liên kết này được kết nối với phân tử lõi khi được xác định. Trong trường hợp nhiều hơn một điểm gắn, nghĩa là nhiều hơn một dấu hoa thị, trong công thức con, dấu hoa thị có thể được chỉ ra tiếp bởi tên gọi trong ngoặc đơn của phần được nối của phần tử lõi.

Việc đếm của các nguyên tử của phần tử thay thế bắt đầu từ nguyên tử gần nhất với lõi hoặc với nhóm mà phần tử thay thế gắn vào.

Ví dụ, thuật ngữ "nhóm 3-cacboxypropyl" đại diện cho nhóm thế sau:



trong đó, nhóm cacboxy được gắn với nguyên tử cacbon thứ ba của nhóm propyl. Các thuật ngữ nhóm "1-metylpropyl-", "2,2-dimetylpropyl" hoặc nhóm "xyclopropylmetyl-" là các nhóm sau:



Thuật ngữ "được thế" theo sử dụng ở đây, có nghĩa là bất kỳ một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử, gốc xác định được thay thế bằng một phần tử lựa chọn từ nhóm xác định, với điều kiện không được vượt quá hóa trị bình thường của nguyên tử xác định, và việc thế tạo ra một hợp chất ổn định chấp nhận được.

Trong định nghĩa về nhóm, thuật ngữ "trong đó mỗi nhóm X, Y và Z tuỳ ý được thế bằng" và tương tự dùng để chỉ rằng, mỗi nhóm X, mỗi nhóm Y và mỗi nhóm Z là nhóm riêng biệt hoặc mỗi nhóm là một phần của nhóm kết hợp có thể được thế như đã định. Ví dụ định nghĩa "R^{ex} dùng để chỉ H, C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-xycloalkyl, C_{3-6}-xycloalkyl-C_{1-3}-alkyl hoặc C_{1-3}-alkyl-O-, trong đó mỗi nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều L^{ex}." hoặc các nhóm tương tự có nghĩa là trong mỗi nhóm nêu trên bao gồm thuật ngữ alkyl, nghĩa là trong mỗi nhóm C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-xycloalkyl-C_{1-3}-alkyl và C_{1-3}-alkyl-O-, gốc alkyl có thể được thế bằng L^{ex} như đã xác định.

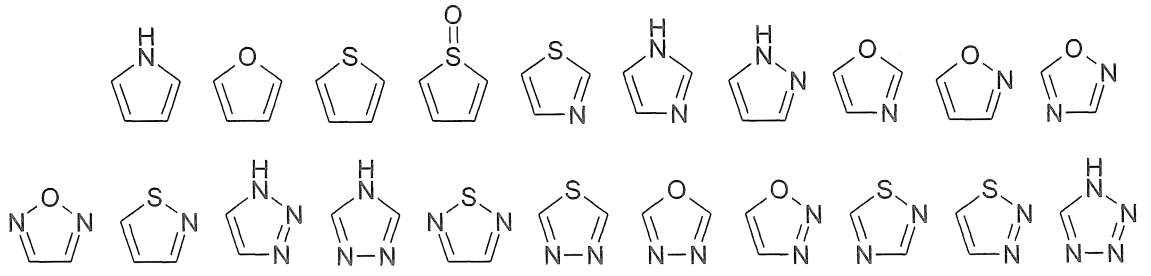
Thuật ngữ "C_{1-n}-alkyl", trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến n, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không vòng, no có từ 1 đến n nguyên tử C. Ví dụ thuật ngữ C_{1-5}-alkyl bao hàm các gốc H_3C-, H_3C-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$C(CH_3)_2$-, H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$C(CH_3)_2$-, H_3C-$C(CH_3)_2$-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$- và H_3C-CH_2-$CH(CH_2CH_3)$-.

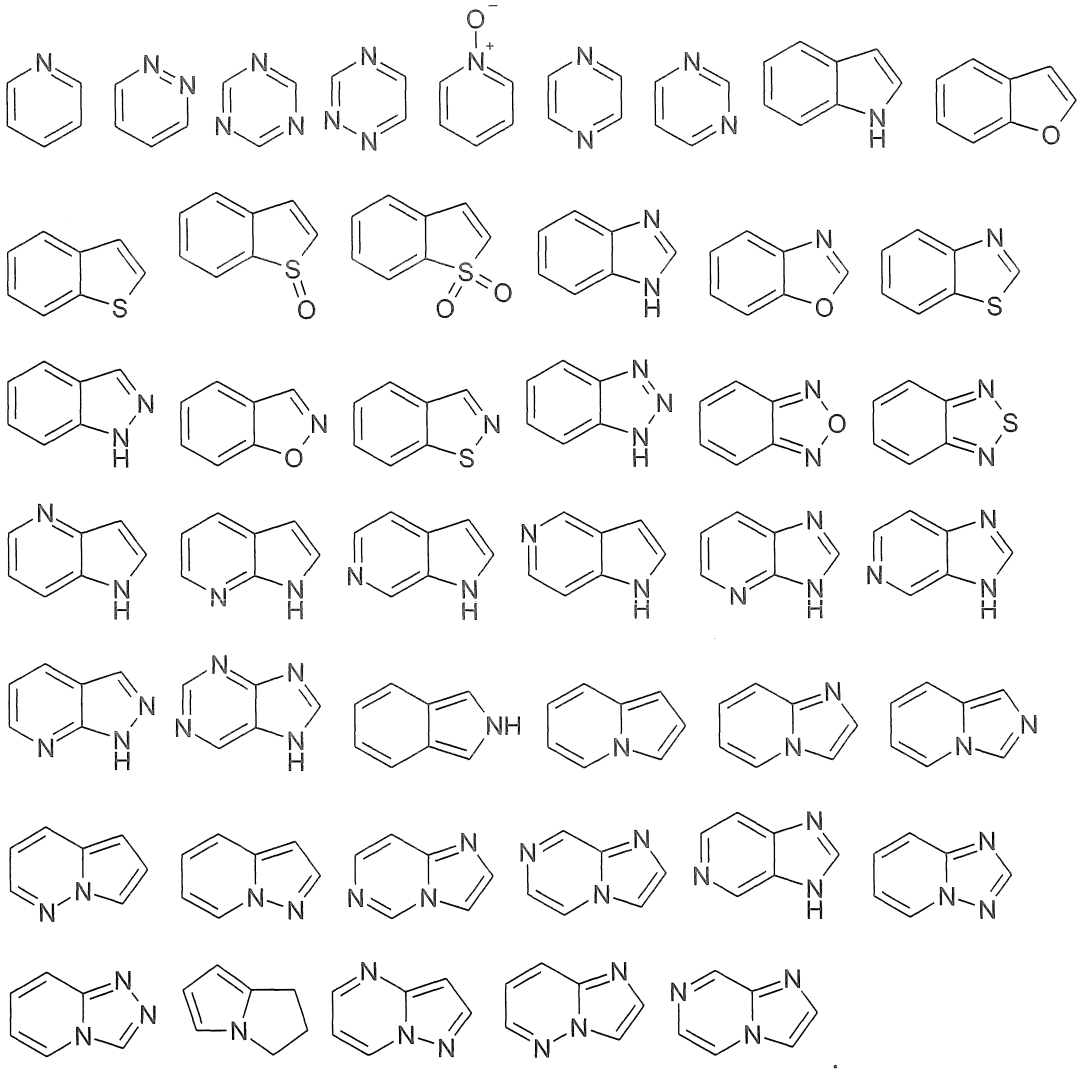
Thuật ngữ "C_{1-n}-alkylen" trong đó n là số nguyên được chọn từ 2, 3, 4, 5 hoặc 6, tốt hơn là 4 hoặc 6, ở dạng một mình hoặc kết hợp với một gốc khác, dùng để chỉ gốc alkyl hóa trị hai không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến n nguyên tử cacbon. Ví dụ, thuật ngữ C_{1-4}-alkylen bao gồm $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_3))_2-$ và $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$.

Thuật ngữ "C_{3-n}-xycloalkyl", trong đó n số nguyên nằm trong khoảng từ 3 đến n, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác, được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch vòng, không phân nhánh, no có từ 3 đến n nguyên tử C. Nhóm vòng có thể là đơn, hai, là hoặc vòng spiro, tốt nhất là đơn vòng. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, xyclododexyl, bixyclo[3.2.1.]octyl, spiro[4.5]dexyl, norpinyl, norbonyl, norcaryl, adamantyl, v.v.

Thuật ngữ "heteroaryl" có nghĩa là hệ nhân thơm đơn hoặc đa vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc $S(O)_r$, trong đó r = 0, 1 hoặc 2, bao gồm từ 5 đến 14 nguyên tử nhân, trong đó ít nhất một nguyên tử khác loại là một phần của nhân thơm. Thuật ngữ "heteroaryl" còn bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể.

Do đó, thuật ngữ "heteroaryl" bao gồm các cấu trúc ví dụ sau mà không được minh hoạ dưới dạng gốc do mỗi dạng tuỳ ý được gắn kết qua liên kết cộng hoá trị với nguyên tử bất kỳ miễn là hoá trị phù hợp được duy trì:





Thuật ngữ "hệ nhân hai vòng" có nghĩa các nhóm bao gồm 2 cấu trúc vòng được nối với nhau bao gồm các hệ nhân vòng spiro, ngưng tụ và được tạo cầu nối.

Thuật ngữ halogen thường để chỉ flo, clo, brom và iot.

Nhiều thuật thuật ngữ nêu trên có thể được sử dụng lặp lại khi định nghĩa về công thức hoặc nhóm và trong mỗi trường hợp, có một trong số các ý nghĩa đưa ra ở trên, một cách độc lập với nhau.

Thuật ngữ "sự điều trị" và "việc điều trị" như được sử dụng ở đây bao gồm cả điều trị trị liệu, tức là chữa bệnh và/hoặc giảm nhẹ, và điều trị phòng ngừa, tức là điều trị dự phòng.

Điều trị trị liệu đề cập đến sự điều trị cho đối tượng bị bệnh đã phát triển một hoặc nhiều tình trạng nói trên ở dạng rõ ràng, cấp tính hoặc mãn tính. Điều trị trị liệu

có thể là điều trị triệu chứng để làm giảm triệu trứng của dấu hiệu cụ thể hoặc điều trị nguyên nhân để đảo ngược hoặc đảo ngược một phần tình trạng của dấu hiệu hoặc làm ngừng hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh.

Điều trị phòng ngừa ("phòng ngừa") đề cập đến sự điều trị cho đối tượng bị bệnh có nguy cơ phát triển một hoặc nhiều tình trạng nói trên, trước khi khởi phát lâm sàng bệnh để làm giảm nguy cơ này.

Các thuật ngữ "sự điều trị" và "việc điều trị" bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều hoạt chất để phòng ngừa hoặc trì hoãn sự xuất hiện của các triệu chứng hoặc biến chứng và để phòng ngừa hoặc trì hoãn sự phát triển của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn và/hoặc để loại bỏ hoặc kiểm soát bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cũng như để giảm bớt các triệu chứng hoặc biến chứng liên quan đến bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn.

Khi sáng chế đề cập đến bệnh nhân cần điều trị, nó chủ yếu đề cập đến việc điều trị ở động vật có vú, cụ thể là người.

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

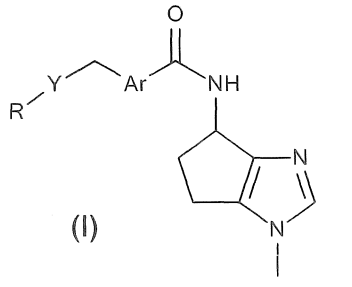
Sáng chế bộc lộ dẫn xuất carboxamit dị thơm mới, là các chất ức chế kallikrein trong huyết tương (PKK) hữu hiệu và có các đặc tính dược lực học và dược động học phù hợp để sử dụng chúng làm thuốc để điều trị bệnh và/hoặc tình trạng bệnh có thể chịu ảnh hưởng bởi sự ức chế PKK, bao gồm nhưng không giới hạn ở các biến chứng tiểu đường, các bệnh về mắt và các bệnh liên quan đến phù nề, đặc biệt là bệnh phù điểm vàng do tiểu đường, bệnh thoái hóa võng mạc liên quan đến tuổi tác, bệnh tân mạch hắc mạc, phù mạch di truyền, và phù não sau đột quỵ.

Hợp chất theo sáng chế có thể có một số ưu điểm, như hiệu lực tăng, độ ổn định chuyển hóa và/hoặc hóa học cao, độ chọn lọc, độ an toàn và khả năng dung nạp cao, độ hòa tan tăng, khả năng thấm tăng, liên kết protein huyết tương mong muốn, sinh

khả dụng tăng, profile dược động học được cải thiện, và khả năng tạo ra các muối ổn định.

Hợp chất theo sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, đã phát hiện ra rằng hợp chất có công thức (I)

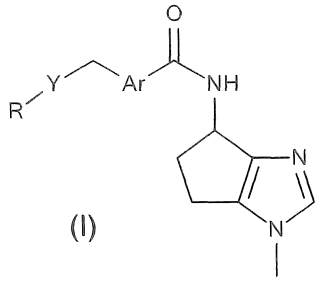


(I)

trong đó Y, R, và Ar được định nghĩa như trên đây hoặc dưới đây, là các chất ức chế tiềm năng của PKK và thể hiện đặc tính có lợi đối với độ chọn lọc, độ an toàn và khả năng dung nạp, độ ổn định chuyển hóa và/hoặc hóa học, các đặc tính dược động học và sinh hóa, độ hòa tan, khả năng thấm, liên kết protein huyết tương, sinh khả dụng và/hoặc khả năng tạo ra các muối ổn định. Đặc biệt là, chúng tạo ra sự kết hợp có lợi giữa hiệu lực cao đối với PKK người và độ chọn lọc có nghĩa, chẳng hạn đối với các serin proteaza khác nhau, như kallikrein 1 (TK1) ở mô người, cũng như độ hòa tan thích hợp ở các giá trị độ pH sinh lý tương ứng và độ ổn định chuyển hóa cao. Ngoài ra, các dấu hiệu độ an toàn có lợi, như khả năng sinh đột biến thấp, ức chế các enzym cytochrome P450 (CYP) như CYP3A4 và CYP2C8 là kém, và xu hướng kém đối với cơ chế dựa trên sự ức chế CYP3A4, được thể hiện.

Vì vậy, hợp chất có công thức (I), như được định nghĩa trên đây hoặc dưới đây, hoặc các muối dược dụng của nó được mong đợi là hữu hiệu trong điều trị bệnh và/hoặc tình trạng bệnh mà có thể chịu ảnh hưởng bởi sự ức chế PKK .

Vì vậy, theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I)



(I)

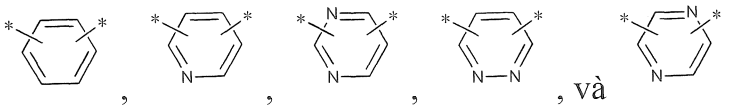
,

trong đó Y, R, và Ar được định nghĩa như trên đây hoặc dưới đây, được đề xuất cũng như các dạng tương đồng, các dạng hỗ biến, các chất đồng phân lập thể, các chất chuyển hóa, các tiền dược chất, các solvat, các hydrat, các đồng tinh thể, và các muối của chúng, đặc biệt là các đồng tinh thể dược dụng và các muối của chúng.

Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, các nhóm, gốc và phần tử thế, đặc biệt là Y, R, Ar, R^1, và R^3 được định nghĩa như trên đây hoặc dưới đây. Một số nghĩa được ưu tiên của phần tử thế Y, R, Ar, R^1, và R^3 cũng như hóa học lập thể của hợp chất có công thức (I) sẽ được nêu dưới đây ở dạng các phương án của sáng chế. Bất kỳ và mỗi trong số các định nghĩa và phương án này có thể được kết hợp với nhau.

Y:

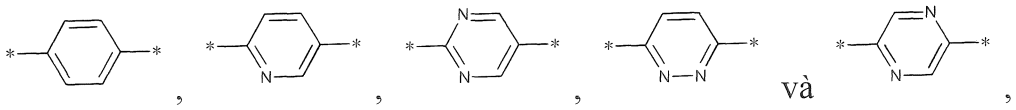
Theo một phương án, Y được chọn từ nhóm Y-G1 bao gồm



, và ,

mỗi trong chúng được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập R^1.

Theo một phương án khác, Y được chọn từ nhóm Y-G2 bao gồm

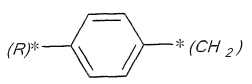
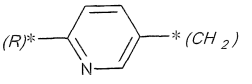
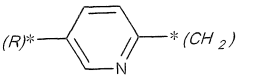
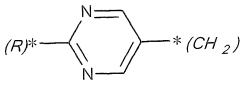


, và ,

mỗi trong chúng được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập R^1 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị chỉ ra các vị trí gắn của R và nhóm CH_2 của công thức (I).

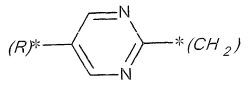
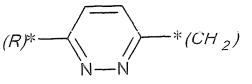
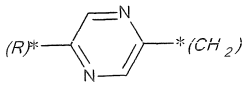
Theo một phương án khác, Y được chọn từ nhóm Y-G3 bao gồm




và


mỗi trong chúng được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^1 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của R và nhóm CH_2 của công thức (I).

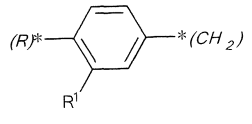
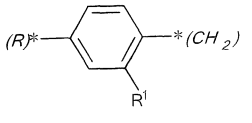
Theo một phương án khác, Y được chọn từ nhóm Y-G4 bao gồm



và


mỗi trong chúng được thế bằng 1 phần tử thế R^1 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của R và nhóm CH_2 của công thức (I).

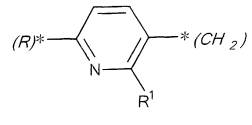
Theo một phương án khác, Y được chọn từ nhóm Y-G5 bao gồm


và


mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế bổ sung R^1 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của R và nhóm CH_2 của công thức (I).

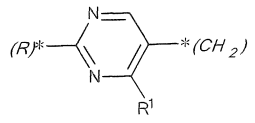
Theo một phương án khác, Y được chọn từ nhóm Y-G6 bao gồm



tùy ý được thế bằng một phần tử thế bổ sung R^1 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của R và nhóm CH_2 của công thức (I).

Theo một phương án khác, Y được chọn từ nhóm Y-G7 bao gồm



,

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của R và nhóm CH_2 của công thức (I).

R:

Theo một phương án, R được chọn từ nhóm R-G1 bao gồm

hệ vòng hai vòng no có 6 đến 12 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử N làm thành phần vòng và tùy ý 1 thành phần vòng được chọn từ nhóm bao gồm C=O, O, S, S=O và SO_2,

với điều kiện là hệ vòng này không chứa liên kết nguyên tử khác loại-nguyên tử khác loại bất kỳ giữa các thành phần vòng,

trong đó các hệ vòng đã nêu được gắn với nhóm Y thông qua nguyên tử N trong công thức (I), và

trong đó các hệ vòng đã nêu tùy ý được thế bằng 1 đến 6 F và tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-3}-alkyl, CN, HO-C_{1-3}-alkylen, OH, và C_{1-3}-alkyl-O.

Theo một phương án khác, R được chọn từ nhóm R-G2 bao gồm

hệ nhân hai vòng no có 6 đến 10 cạnh chứa 1 nguyên tử N và tùy ý 1 nguyên tử O làm thành phần vòng,

trong đó hệ vòng này được gắn với nhóm Y thông qua nguyên tử N trong công thức (I), và

trong đó hệ vòng này tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, C_{1-3}-alkyl (tốt hơn là CH_3), CN, HO-C_{1-3}-alkylen (tốt hơn là $HOCH_2$), OH, và C_{1-3}-alkyl-O- (tốt hơn là CH_3O), và

trong đó hệ nhân này tùy ý được thế thêm bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F và CH_3.

Theo một phương án khác, R được chọn từ nhóm R-G3 bao gồm

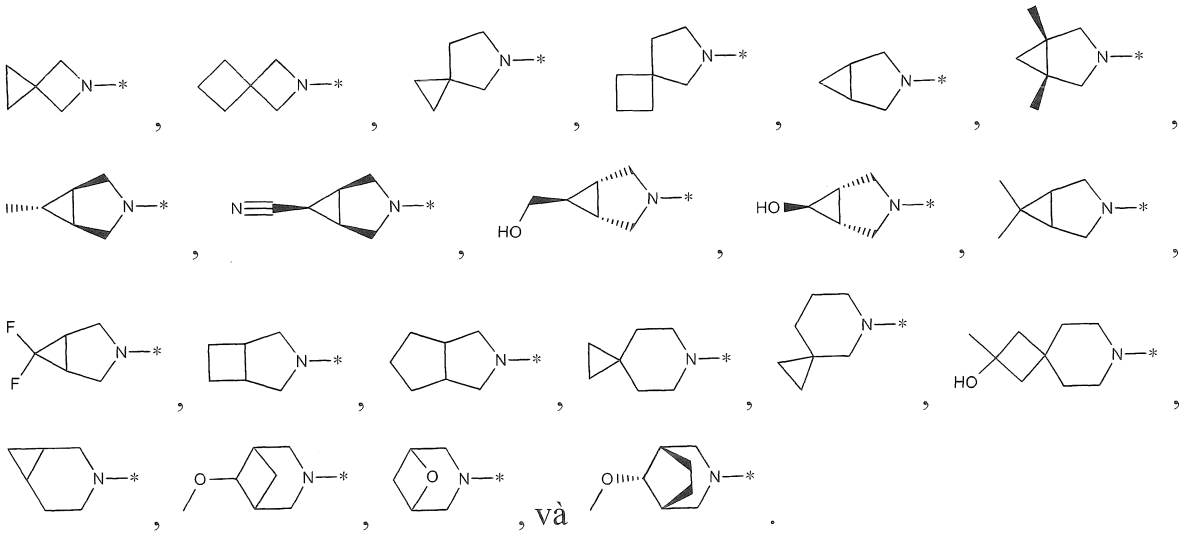
5-azaspiro[2.3]hexan, 2-azaspiro[3.3]heptan, 5-azaspiro[2.4]heptan, 6-azaspiro[3.4]octan, 3-azabixyclo[3.1.0]hexan, 3-azabixyclo[3.2.0]heptan, octahydroxyclopenta[c]pyrol, 6-azaspiro[2.5]octan, 5-azaspiro[2.5]octan, 7-azaspiro[3.5]nonan, 3-azabixyclo[4.1.0]heptan, 3-azabixyclo[3.1.1]heptan, 6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan, và 3-azabixyclo[3.2.1]octan,

mỗi trong chúng được gắn với nhóm Y thông qua nguyên tử N trong công thức (I) và

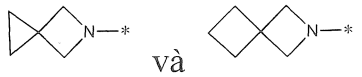
mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, CH_3, CN, CH_2OH, OH, và OCH_3, tốt hơn là bao gồm F và CH_3, và

mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng một phần tử thế bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm F và CH_3.

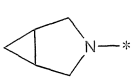
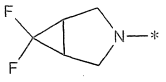
Theo một phương án khác, R được chọn từ nhóm R-G4 bao gồm



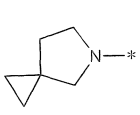
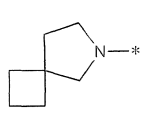
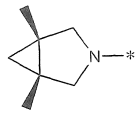
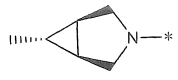
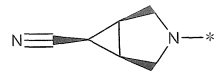
Theo một phương án khác, R được chọn từ nhóm R-G5 bao gồm

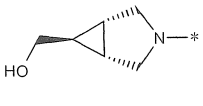
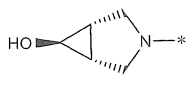
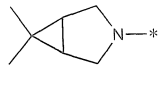
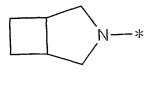
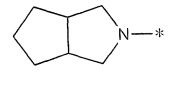


Theo một phương án khác, R được chọn từ nhóm R-G6 bao gồm

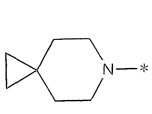
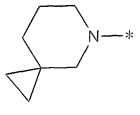
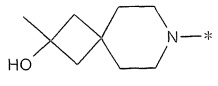
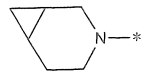
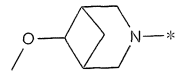
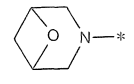
 và  .

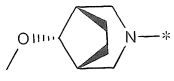
Theo một phương án khác, R được chọn từ nhóm R-G7 bao gồm

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , và  .

Theo một phương án khác, R được chọn từ nhóm R-G8 bao gồm

 ,  ,  ,  ,  ,  , và

 .

Ar:

Theo một phương án, Ar được chọn từ nhóm Ar-G1 bao gồm

heteroaryl có 5 cạnh, chứa 1 đến 4 nguyên tử N hoặc chứa 1 nguyên tử O hoặc S hoặc chứa 1 đến 2 nguyên tử N và 1 nguyên tử O hoặc S, và heteroaryl có 9 cạnh, bao gồm vòng 5 cạnh được ngưng tụ với vòng 6 cạnh và chứa 1 đến 4 nguyên tử N,

trong đó heteroaryl đã nêu được gắn với nhóm cacbonyl trong công thức (I) thông qua nguyên tử C thuộc vòng 5 cạnh và với nhóm CH_2 trong công thức (I) thông qua nguyên tử C hoặc N không liền kề thuộc vòng 5 cạnh, và

trong đó heteroaryl đã nêu tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3.

Theo một phương án khác, Ar được chọn từ nhóm Ar-G2 bao gồm

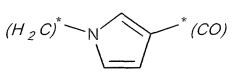
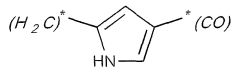
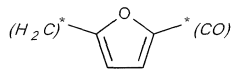
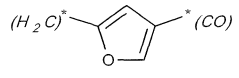
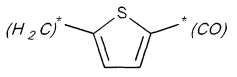
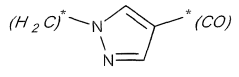
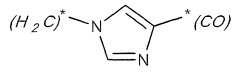
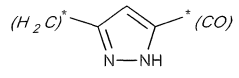
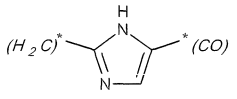
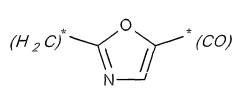
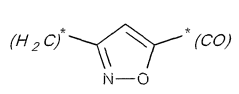
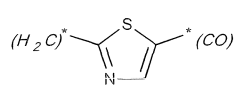
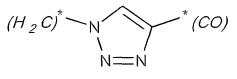
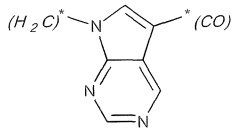
heteroaryl có 5 cạnh, chứa 1 đến 3 nguyên tử N hoặc chứa 1 nguyên tử O hoặc S hoặc chứa 1 nguyên tử N và 1 nguyên tử O hoặc S, và heteroaryl có 9 cạnh, bao gồm vòng 5 cạnh -được ngưng tụ với vòng 6 cạnh và chứa 1 đến 3 nguyên tử N,

trong đó heteroaryl đã nêu được gắn với nhóm cacbonyl trong công thức (I)

thông qua nguyên tử C thuộc vòng 5 cạnh và với nhóm CH_2 trong công thức (I) thông qua nguyên tử C hoặc N không liền kề thuộc vòng 5 cạnh, và

trong đó heteroaryl đã nêu tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3.

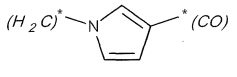
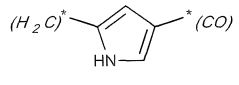
Theo một phương án khác, Ar được chọn từ nhóm Ar-G3 bao gồm


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, và các dạng hỗ biến của nó,

mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I).

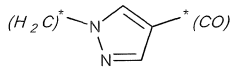
Theo một phương án khác, Ar được chọn từ nhóm Ar-G4 bao gồm


và

,

mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I).

Theo một phương án khác, Ar được chọn từ nhóm Ar-G5 bao gồm

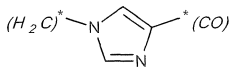

,

tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn

của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I).

Theo một phương án khác, Ar được chọn từ nhóm Ar-G6 bao gồm

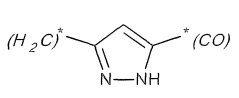


,

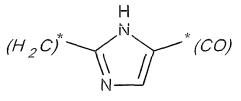
tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I).

Theo một phương án khác, Ar được chọn từ nhóm Ar-G7 bao gồm



,

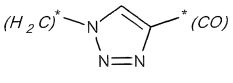


, và các dạng hỗ biến của nó,

mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I).

Theo một phương án khác, Ar được chọn từ nhóm Ar-G8 bao gồm

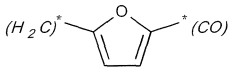


,

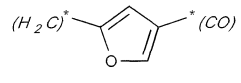
tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I).

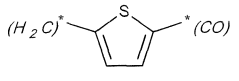
Theo một phương án khác, Ar được chọn từ nhóm Ar-G9 bao gồm



,



, và

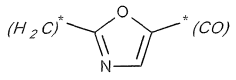


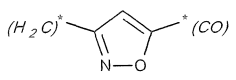
,

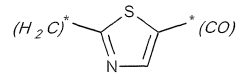
mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I).

Theo một phương án khác, Ar được chọn từ nhóm Ar-G10 bao gồm



,


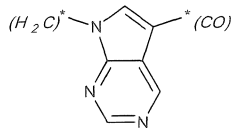
, và


,

mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I).

Theo một phương án khác, Ar được chọn từ nhóm Ar-G11 bao gồm



,

tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và các dấu ngoặc đơn chỉ ra các vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I).

R^1:

Theo một phương án, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G1 bao gồm

H, halogen, C_{1-4}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F, C_{3-4}-xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 CH_3, CN or OH group, CN, O-C_{1-3}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F, C_{1-3}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm CN, OH, và O-C_{1-3}-alkyl.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G2 bao gồm

H, F, Cl, Br, C_{1-2}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F hoặc bằng 1 nhóm CN, OH hoặc O-C_{1-2}-alkyl, C_{3-4}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 nhóm CN hoặc OH, C_{3-4}-xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 nhóm CH_3, CN hoặc OH, O-C_{1-2}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G3 bao gồm

H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, xyclopropyl, xyclobutyl, CHF_2, CF_3, CN, 1-xyanoxycloprop-1-yl, CH_2CN, $C(CH_3)_2CN$, CH_2OH,

CH_2CH_2OH, $CH(OH)CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $C(OH)(CH_3)_2$, CH_2OCH_3, $CH_2OCH_2CH_3$, $O\text{-}CH_3$, $O\text{-}CH_2CH_3$, và $O\text{-}CF_3$.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G4 bao gồm

H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CN, CH_2OH, và CH_2OCH_3.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G5 bao gồm H.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G6 bao gồm F, Cl, và Br.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G7 bao gồm CH_3.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G8 bao gồm CH_2CH_3.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G9 bao gồm

$CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, xyclopropyl, và xyclobutyl.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G10 bao gồm CHF_2, và CF_3.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G11 bao gồm CN.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G12 bao gồm

1-xyanoxycloprop-1-yl, CH_2CN, và $C(CH_3)_2CN$.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G13 bao gồm CH_2OH.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G14 bao gồm

CH_2CH_2OH, $CH(OH)CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, và $C(OH)(CH_3)_2$.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ nhóm R^1-G15 bao gồm

CH_2OCH_3, $CH_2OCH_2CH_3$, $O\text{-}CH_3$, $O\text{-}CH_2CH_3$, và $O\text{-}CF_3$.

R^3:

Theo một phương án, R^3 được chọn từ nhóm R^3-G1 bao gồm

F, Cl, Br, CN, $C_{1\text{-}4}$-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F, $C_{3\text{-}4}$-xycloalkyl, HO-$C_{1\text{-}4}$-alkylen, $C_{1\text{-}3}$-alkyl-O-$C_{1\text{-}3}$-alkylen, và O-$C_{1\text{-}4}$-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F.

Theo một phương án khác, R^3 được chọn từ nhóm R^3-G2 bao gồm

F, Cl, Br, CN, C_{1-3}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 F, HO-C_{1-4}-alkylen, C_{1-2}-alkyl-O-C_{1-2}-alkylen, và O-C_{1-2}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 F.

Theo một phương án khác, R^3 được chọn từ nhóm R^3-G3 bao gồm

Cl, CN, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CH_2OH, CH_2CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, và CH_2OCH_3.

Theo một phương án khác, R^3 được chọn từ nhóm R^3-G4 bao gồm Cl và CN.

Theo một phương án khác, R^3 được chọn từ nhóm R^3-G5 bao gồm CH_3, CF_3, CH_2CH_3, và $CH(CH_3)_2$.

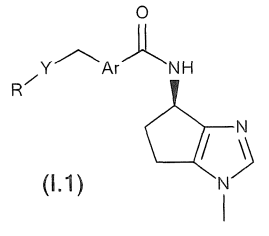
Theo một phương án khác, R^3 được chọn từ nhóm R^3-G6 bao gồm

CH_2OH, CH_2CH_2OH, và $C(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án khác, R^3 được chọn từ nhóm R^3-G7 bao gồm CH_2OCH_3.

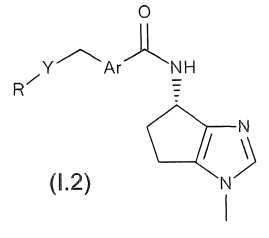
Hóa học lập thể:

Theo một phương án, hóa học lập thể của hợp chất có công thức (I) theo công thức (I.1)



(I.1)

Theo một phương án khác, hóa học lập thể của hợp chất có công thức (I) theo công thức (I.2)



(I.2)

Các phương án phụ được ưu tiên của hợp chất có công thức (I) được đưa ra dưới dạng các phương án (I-a) đến (I-r) trong bảng 1 sau đây, trong đó các định nghĩa phần tử thế nêu trên được sử dụng. Chẳng hạn, mục –G1 ở cột R^1 và hàng (I-a) có nghĩa là trong phương án (I-a) phần tử thế R^1 được chọn từ định nghĩa được chỉ định cho R^1-G1. Xác định tương tự được áp dụng cho các biến khác được kết hợp trong các công thức chung.

Bảng 1:

Phương án	Phần tử thế				
	Y	R	Ar	R^1	R^3
(I-a)	Y-G1	R-G1	Ar-G1	R^1-G1	R^3-G1
(I-b)	Y-G2	R-G2	Ar-G1	R^1-G1	R^3-G2
(I-c)	Y-G2	R-G2	Ar-G2	R^1-G2	R^3-G2
(I-d)	Y-G2	R-G3	Ar-G2	R^1-G3	R^3-G2
(I-e)	Y-G2	R-G4	Ar-G3	R^1-G3	R^3-G3
(I-f)	Y-G6	R-G5	Ar-G5	R^1-G4	R^3-G5
(I-g)	Y-G6	R-G5	Ar-G6	R^1-G4	R^3-G5
(I-h)	Y-G6	R-G5	Ar-G8	R^1-G4	R^3-G5
(I-i)	Y-G6	R-G6	Ar-G5	R^1-G4	R^3-G5
(I-j)	Y-G6	R-G6	Ar-G6	R^1-G4	R^3-G5
(I-k)	Y-G6	R-G6	Ar-G8	R^1-G4	R^3-G5
(I-m)	Y-G7	R-G5	Ar-G5	R^1-G4	R^3-G5
(I-n)	Y-G7	R-G5	Ar-G6	R^1-G4	R^3-G5
(I-o)	Y-G7	R-G5	Ar-G8	R^1-G4	R^3-G5
(I-p)	Y-G7	R-G6	Ar-G5	R^1-G4	R^3-G5
(I-q)	Y-G7	R-G6	Ar-G6	R^1-G4	R^3-G5
(I-r)	Y-G7	R-G6	Ar-G8	R^1-G4	R^3-G5

Được ưu tiên đặc biệt là các phương án chung phụ (I.1-a) đến (I.1-r) mà, đối với các định nghĩa của Y, R, Ar, R^1, và R^3 tương ứng với các phương án chung phụ (I-a) đến (I-r) hoặc bảng 1, nhưng trong đó hóa học lập thể của hợp chất theo công thức (I.1).

Theo một phương án được ưu tiên khác, hóa học lập thể của hợp chất theo sáng chế theo công thức (I.1) trong đó Ar được chọn từ nhóm Ar-G5.

Theo một phương án được ưu tiên khác, hóa học lập thể của hợp chất theo sáng chế theo công thức (I.1) trong đó Ar được chọn từ nhóm Ar-G6.

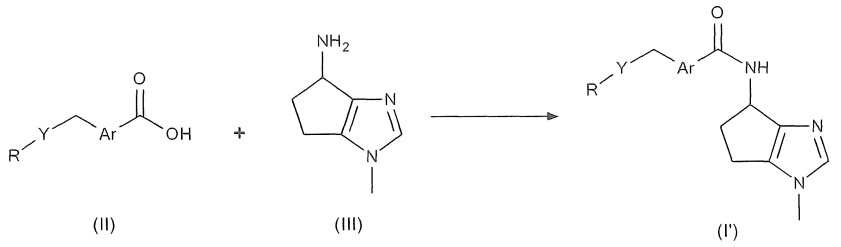
Theo một phương án được ưu tiên khác, hóa học lập thể của hợp chất theo sáng chế theo công thức (I.1) trong đó Ar được chọn từ nhóm Ar-G8.

Hợp chất được đặc biệt ưu tiên, bao gồm các chất hỗ biến của chúng, các muối của chúng, hoặc các solvat, các hydrat hoặc các đồng tinh thể bất kỳ của chúng, là các hợp chất được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện và dữ liệu thử nghiệm.

Điều chế

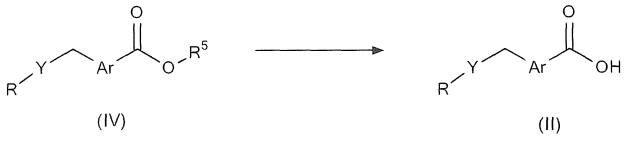
Hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian có thể thu được bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ và được mô tả trong tài liệu tổng hợp hữu cơ chẳng hạn bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Edition, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, 2010, và "March's Advanced Organic Chemistry", 7th Edition, Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013. Tốt hơn là các hợp chất thu được theo cách tương tự với các phương pháp điều chế được giải thích đầy đủ hơn sau đây, đặc biệt là như được mô tả trong phần thực nghiệm. Trong một số trường hợp, thứ tự được dùng để thực hiện các sơ đồ phản ứng có thể thay đổi. Các biến thể của các phản ứng này mà đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhưng không được mô tả chi tiết ở đây cũng có thể được sử dụng. Các quy trình chung để điều chế hợp chất theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khi nghiên cứu các sơ đồ sau. Các hợp chất ban đầu có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu hoặc ở đây hoặc có thể được điều chế theo cách tương tự hoặc giống hệt. Trước khi tiến hành phản ứng, nhóm chức tương ứng bất kỳ trong các hợp chất ban đầu có thể được bảo vệ bằng cách sử dụng các nhóm bảo vệ thông thường. Các nhóm bảo vệ này có thể được tách lại ở một giai đoạn thích hợp trong trình tự phản ứng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và được mô tả trong tài liệu chẳng hạn trong "Protecting Groups", 3rd Edition, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005, và "Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Edition, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006.

Sơ đồ 1:



Sơ đồ 1: Hợp chất có công thức (I') có thể được điều chế bằng cách cho axit thích hợp có công thức (II) (ở dạng axit tự do hoặc carboxylat với cation kim loại thích hợp như Li^+, Na^+, K^+, v.v.) và amin thích hợp có công thức (III) (ở dạng amin tự do hoặc muối như hydroclorua, hydrobromua, v.v.) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, DCM, THF, 1,4-dioxan, DMF, N,N-dimetylaxetamit, và 1-metyl-2-pyrolidinon) với sự có mặt của tác nhân kết hợp thích hợp (chẳng hạn, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni-hexaflophosphat (HATU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat (TBTU), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBOP), chất phản ứng carbodiimit, v.v.) và bazơ (chẳng hạn, trietylamin, N,N-diisopropyl-etylamin, pyridin, v.v.) để tạo thành liên kết amit; Y, R, và Ar trong sơ đồ 1 có nghĩa như được xác định trước đây trong bản mô tả này. Theo cách khác, axit carboxylic được biến đổi thành carboxylic clorua (bằng cách sử dụng, chẳng hạn, oxalyl clorua hoặc thionyl clorua trong DCM) và được kết hợp ở dạng này với amin (III) với sự có mặt của bazơ thích hợp (chẳng hạn, trietylamin, N,N-diisopropyl-etylamin, pyridin, v.v.).

Sơ đồ 2:

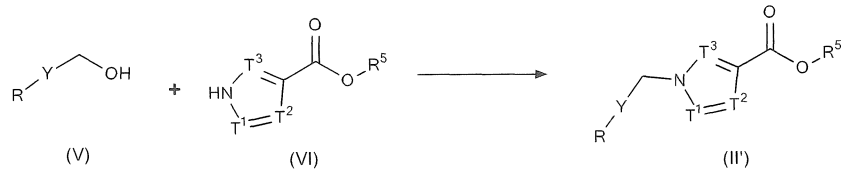


R^5 = C_{1-4}-alkyl hoặc benzyl

Sơ đồ 2: Các axit có công thức (II), trong đó Y, R, và Ar có nghĩa như được xác định trước đây, tốt hơn là được điều chế từ este tương ứng (IV) nhờ quá trình thủy phân hoặc hydro phân tùy thuộc vào bản chất của R^5. Các este của nhóm alkyl thấp

hơn như etyl hoặc metyl este tốt hơn là được tách bằng cách thủy phân với muối hydroxit như NaOH, LiOH, hoặc KOH trong hỗn hợp gồm nước và dung môi có thể trộn lẫn thích hợp (chẳng hạn, THF, MeOH, EtOH, 1,4-dioxan, hoặc hỗn hợp của chúng) ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao. Axit có thể được phân lập ở dạng muối với cation kim loại hoặc ở dạng axit tự do. *tert*-butyl este tốt hơn là được tách bằng cách xử lý bằng axit (chẳng hạn, axit clohydric hoặc TFA) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, DCM, 1,4-dioxan, MeOH, EtOH, THF, nước, hoặc hỗn hợp của chúng). Benzyl este tốt hơn là được tách bằng cách hydro phân với chất xúc tác thích hợp (chẳng hạn, paladi trên cacbon) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, EtOH, MeOH, THF, DCM, hoặc EtOAc) trong môi trường khí quyển chứa hydro (tốt hơn là 1 đến 5 bar).

Sơ đồ 3



T^1 và T^2 độc lập với nhau là N, C-H, hoặc C-R^3; hoặc

T^1 và T^2 cùng nhau tạo thành vòng benzo, pyrido, hoặc pyrimido hình khuyên, tùy ý được thế một lần bằng R^3;

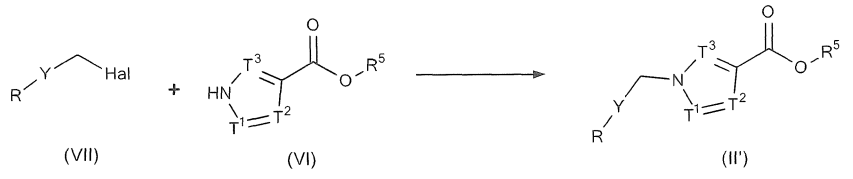
T^3 = CH hoặc N;

R^5 = C_{1-4}-alkyl hoặc benzyl.

Sơ đồ 3: Một số hợp chất (II') có thể được điều chế bằng cách cho rượu (V) phản ứng với este (VI) sử dụng các điều kiện của phản ứng Mitsunobu (chẳng hạn, triphenylphosphin hoặc tri-*n*-butylphosphin được kết hợp với, chẳng hạn, dietyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD), hoặc di-*tert*-butyl azodicarboxylat (DBAD) trong dung môi như THF, 1,4-dioxan, toluen, v.v.); Y, R, và R^3 trong sơ đồ 3 có nghĩa như được xác định trước đây. Rượu (V) có thể mang gốc R mong muốn trên vòng dị thơm Y hoặc nhóm rời chuyển thay vì đưa R vào sau đó. Theo cách khác, một số hợp chất (II') có thể thu được bằng cách cho rượu (V) phản

ứng với este (VI) với sự có mặt của axit Lewis hoặc axit Brønsted (chẳng hạn, axit 4-toluensulfonic) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, MeCN) ở nhiệt độ cao (20 đến 120 °C).

Sơ đồ 4



T^1 và T^2 độc lập với nhau là N, C-H, hoặc C-R^3; hoặc

T^1 và T^2 cùng nhau tạo thành vòng benzo, pyrido, hoặc pyrimido hình khuyên, tùy ý được thế một lần bằng R^3;

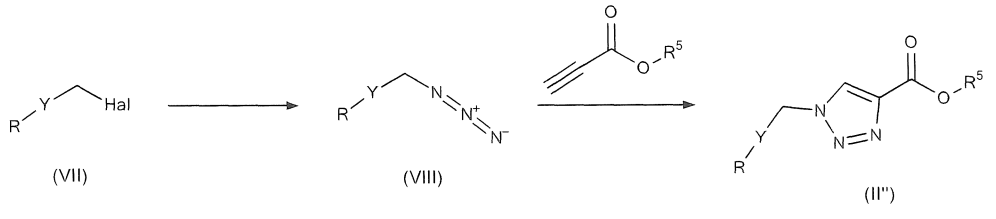
T^3 = CH hoặc N;

R^5 = C_{1-4}-alkyl hoặc benzyl;

Hal = nhóm rời chuyển như Cl, Br, I, OSO_2CH_3.

Sơ đồ 4: Một số hợp chất (II') cũng có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất (VII), mang nhóm rời chuyển ở vị trí heteroarylmetyl như Cl, Br, hoặc mesyloxy (metansulfonyloxy), với este (VI) với sự có mặt của bazơ thích hợp (chẳng hạn, natri hydrua, xesi cacbonat, kali cacbonat, hoặc trietylamin) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, THF, DMF); Y, R, và R^3 trong sơ đồ 4 có nghĩa như được xác định trước đây. Hợp chất (VII) có thể mang gốc R mong muốn trên vòng dị thơm Y hoặc nhóm rời chuyển thay vì đưa R vào sau đó.

Sơ đồ 5

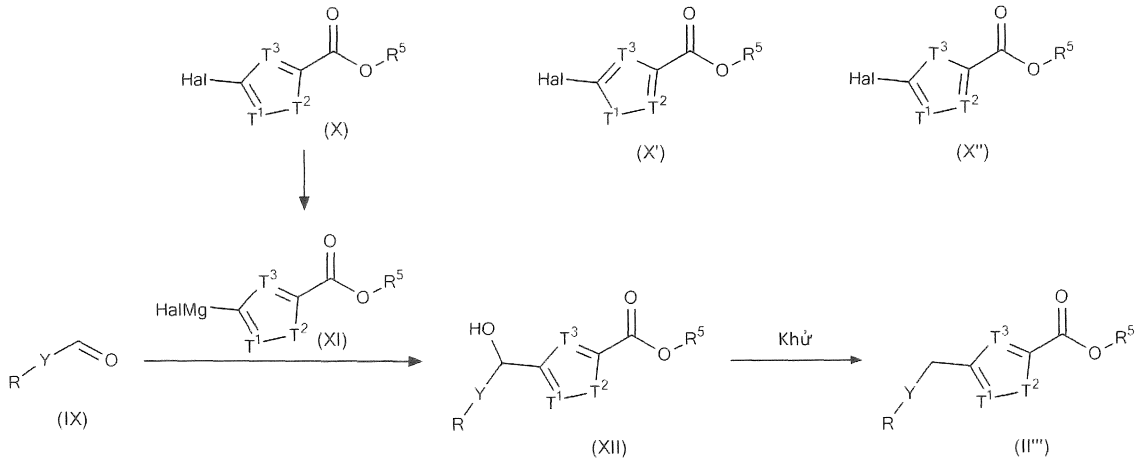


R^5 = C_{1-4}-alkyl hoặc benzyl;

Hal = nhóm rời chuyển như OH, Cl, Br, I, OSO_2CH_3

Sơ đồ 5: Một số este có công thức (II''), trong đó Y và R có các nghĩa như được xác định trước đây trong bản mô tả này, có thể được điều chế bằng cách xử lý alkyl halogenua tương ứng (bromua hoặc clorua) hoặc sulfonat (chẳng hạn, mesylat) có công thức (VII) với natri azit trong DMF hoặc một dung môi thích hợp khác để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VIII) mà sau đó được phản ứng với este của axit propiolic thích hợp trong các điều kiện được gây ra bởi đồng (chẳng hạn, etyl propiolat hoặc *tert*-butyl propiolat với chất xúc tác là sulfat đồng và natri ascorbat trong nước/*tert*-butanol) để thu được hợp chất (II''). Theo cách khác, azit (VIII) có thể thu được từ rượu có công thức (V) (hoặc (VII) trong đó Hal là OH) bằng cách điều trị bằng diphenylphosphoryl azit với sự có mặt của bazơ thích hợp như DBU trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, THF hoặc DMF). Hợp chất (VII) có thể mang gốc R mong muốn trên vòng dị thơm Y hoặc nhóm rời chuyển thay vì đưa R vào sau đó.

Sơ đồ 6



đối với hợp chất (X), (XI), (XII), và (II'''): T^1 và T^3 độc lập được chọn từ CH, C-R^3 và N, và T^2 được chọn từ N-R^3, O và S;

đối với hợp chất (X'): T^2 và T^3 độc lập được chọn từ CH, C-R^3 và N, và T^1 được chọn từ N-R^3, O và S;

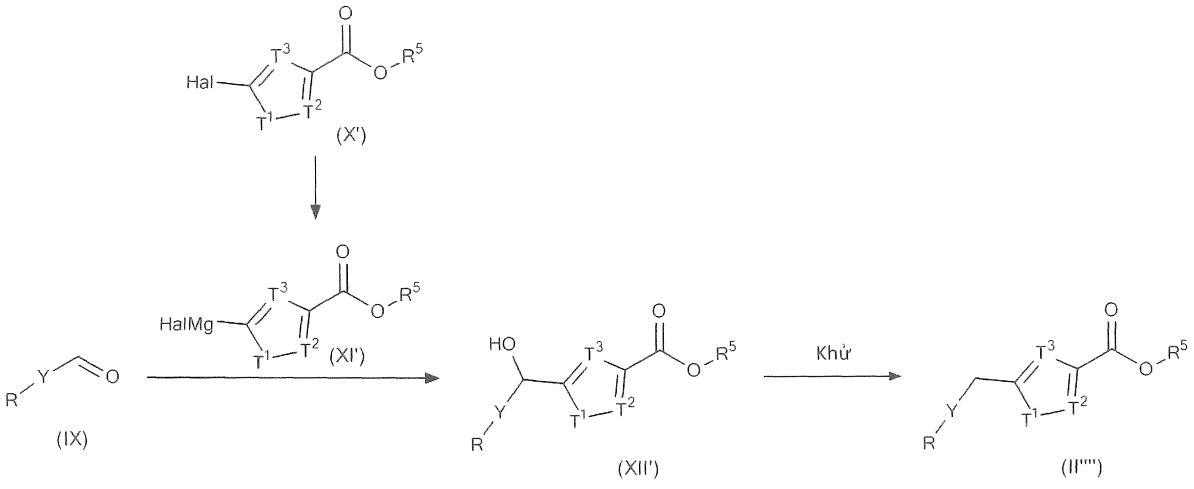
đối với hợp chất (X''): T^1 và T^2 độc lập được chọn từ CH, C-R^3 và N, và T^3 được chọn từ N-R^3, O và S;

R^5 = C_{1-4}-alkyl hoặc benzyl; Hal = Cl, Br, I

Sơ đồ 6: Các este có công thức (II'''), trong đó Y, R, và R^3 có các nghĩa như được xác định trước đây trong bản mô tả này, có thể được điều chế từ các rượu (XII) bằng cách bằng cách thay thế nhóm hydroxyl bằng hydro sử dụng các phương pháp đã biết rõ được báo cáo trong các tài liệu (chẳng hạn, trietylsilan và TFA hoặc bo triflorua eterat trong DCM, hoặc hydro với sự có mặt của paladi trên cacbon trong dung môi như THF hoặc EtOH). Các rượu (XII) có thể được điều chế bằng cách bổ sung magie halogenua (XI), hoặc một dẫn xuất cơ kim khác, vào aldehyt (IX), mà aldehyt này có thể thu được từ rượu tương ứng của nó bằng cách oxy hóa (chẳng hạn, oxy hóa Dess-Martin hoặc oxy hóa Swern) trong dung môi trơ (chẳng hạn, THF, DCM, hoặc dietyl ete) ở nhiệt độ từ nhiệt độ thấp đến nhiệt độ môi trường. Magie halogenua (XI) có thể thu được sau khi phản ứng trao đổi halogen kim loại từ bromua hoặc iodua tương ứng của (X) bằng cách sử dụng isopropyl magie clorua tùy ý được kết hợp với lithi clorua trong THF ở nhiệt độ thấp. Theo cách khác, kim loại magie được cài xen vào liên kết cacbon halogen để tạo ra magie halogenua (XI). Các hợp chất (IX) và (XII) có thể mang gốc R mong muốn trên vòng dị thơm Y hoặc nhóm rời chuyển thay vì đưa R vào sau đó.

Bắt đầu từ các hợp chất (X') và (X'') các dạng tương tự tương ứng của hợp chất (II''') có thể thu được bằng cách sử dụng nguyên tắc tiến hành được mô tả trên đây (xem sơ đồ 7 đối với (X')).

Sơ đồ 7

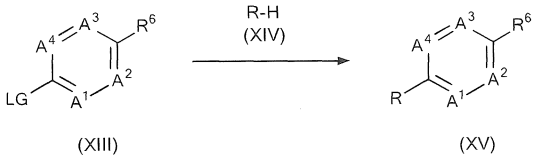


T^2 và T^3 độc lập được chọn từ CH, C-R^3 và N, và T^1 được chọn từ N-R^3, O và S;

R^5 = C_{1-4}-alkyl hoặc benzyl; Hal = Cl, Br, I

Sơ đồ 7: Các hợp chất có công thức (II''''), trong đó Y, R, và R^3 có các nghĩa như được xác định trước đây trong bản mô tả này, có thể được điều chế theo cách tương tự như hợp chất được mô tả trong sơ đồ 6 bằng cách sử dụng đồng phân magie halogenua (XI').

Sơ đồ 8



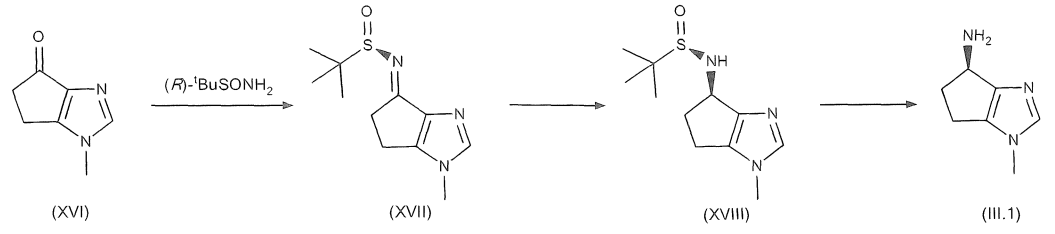
LG = nhóm rời chuyển như F, Cl, Br, I; A^1, A^2, A^3, A^4 = độc lập là N hoặc C-R^1

R^6 = $COOR^5$, CHO, CH_2OH, CH_2-Ar-$COOR^5$; R^5 = C_{1-4}-alkyl hoặc benzyl

Sơ đồ 8: Các chất trung gian có công thức (XV) có thể được điều chế từ hợp chất thơm (XIII) và amin (XIV) thông qua phản ứng thế ái nhân trên vòng dị thơm hoặc phản ứng kết hợp được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp; Ar, R và R^1 trong sơ đồ 8 có các nghĩa như được xác định trước đây trong bản mô tả này. Phản ứng thế ái nhân

của nhóm rời chuyển trên vòng dị thơm trong (XIII) với N trong hợp chất (XIV) có thể được tiến hành với sự có mặt của bazơ thích hợp (chẳng hạn, natri hydrua, xesi cacbonat, kali cacbonat, N,N-diisopropyl-etylamin) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, THF, 1,4-dioxan, DMF, DMSO) ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao. Phản ứng kết hợp được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp tốt hơn là được thực hiện tương tự như các quy trình được báo cáo trong các tài liệu hóa hữu cơ được đề cập đến như là phản ứng kết hợp Ullmann hoặc Buchwald/Hartwig sử dụng các muối đồng hoặc paladi thích hợp hoặc phức hợp của chúng, tùy ý được kết hợp với các phối tử khác, với sự có mặt của bazơ và trong dung môi thích hợp.

Sơ đồ 9



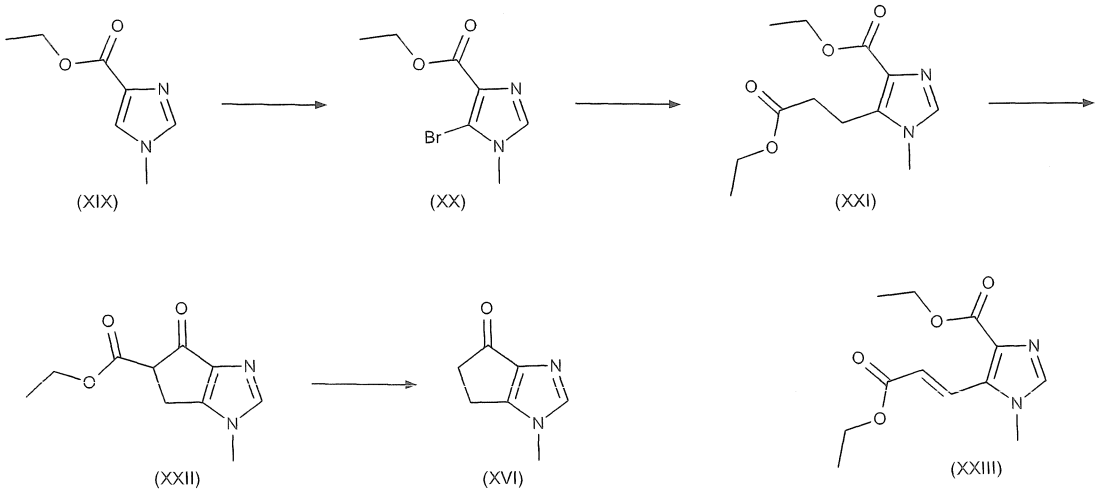
Sơ đồ 9: Amin tinh khiết về mặt đối ảnh (III.1) có thể được điều chế từ keton (XVI) như được chỉ ra trong sơ đồ 9. Toàn bộ quá trình tổng hợp gồm 3 bước và bắt đầu từ phản ứng ngưng tụ của keton với *tert*-butansulfinamit tinh khiết về mặt đối ảnh với sự có mặt của tác nhân loại nước như titan alcolat (chẳng hạn, $Ti(OEt)_4$ hoặc $Ti(O^iPr)_4$) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, THF, DCM, toluen, hoặc nguyên chất) ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao để tạo ra imin được *tert*-butylsulfinyl hóa tương ứng tinh khiết về mặt đối ảnh (XVII). Imin (XVII) có thể được khử không đối quang chọn lọc thành amin được tert-butylsulfinyl hóa tương ứng (XVIII) bằng cách sử dụng hydrua (chẳng hạn, lithi hoặc natri bohydrua, L-selectride, diisobutyl nhôm hydrua, v.v.) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, THF, toluen, MeOH, v.v., tùy thuộc vào nguồn hydrua được sử dụng). Nhóm *tert*-butylsulfinyl có thể được tách loại bằng cách sử dụng axit (chẳng hạn, TFA hoặc axit clohydric) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, toluen, DCM, dioxan, rượu, nước, v.v.) ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao.

Chất triệt quang (III) và chất đồng phân đối ảnh ngược lại (III.2) thu được bằng cách sử dụng raxemic *tert*-butansulfinamin và (*S*)-*tert*-butansulfinamin tinh khiết về mặt đối ảnh, tương ứng, theo con đường được mô tả trên đây.

Theo cách khác, hợp chất (III.1) và chất đồng phân đối ảnh của nó (III.2) có thể thu được từ keton (XVI) nhờ trình tự tổng hợp 3 bước bắt đầu bằng khử chọn lọc đối ảnh gốc keton trong hợp chất (XVI) bằng cách sử dụng các điều kiện được báo cáo trong các tài liệu hóa hữu cơ (chẳng hạn, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7562-3; Org. Lett. 2010, 12, 1756-9; Org. Proc. Res. Dev. 2006, 10, 949-958; Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 2659-2681; Tetrahedron Lett. 2014, 55, 3635-40; và các tài liệu tham chiếu được nêu trong đó) để thu được rượu tinh khiết về mặt đối ảnh hoặc đã được làm giàu đồng phân đối ảnh. Vì vậy, sau đó nhóm hydroxyl tạo thành có thể được thế bằng nhóm amoniac được bảo vệ hoặc được che giấu như phtalimit hoặc (*tert*-Bu-OCO)$_2$N sử dụng phản ứng kiểu Mitsunobu hoặc Mitsunobu đặc hiệu đối quang (bằng cách sử dụng, chẳng hạn, triphenylphosphin hoặc tri-*n*-butylphosphin được kết hợp với dimetyl azodicarboxylat, DEAD, DIAD, di-(4-clobenzyl) azodicarboxylat, dibenzyl azodicarboxylat, DBAD, bis-(dimetylamit) của axit azodicarboxylic, dipiperidit của axit azodicarboxylic, hoặc dimorpholit của axit azodicarboxylic trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, THF, 1,4-dioxan, EtOAc, benzen, toluen, v.v.)) dẫn đến sự đảo ngược cấu hình ở nguyên tử khác loại mang C. Theo cách khác, phosphoryl azit (chẳng hạn, diphenylphosphoryl azit) có thể được dùng để thay thế nhóm OH bằng azit trong điều kiện đảo ngược cấu hình. Nhóm amino có thể được giải phóng từ nhóm phtalimit bằng cách xử lý với, chẳng hạn, hydrazin, hydroxylamin, metylamin, *n*-butylamin, hoặc etanolamin trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, EtOH, MeOH, MeCN, THF, dioxan, DMSO, N,N-dimetylaxetamit, nước, hoặc hỗn hợp của chúng) kèm theo gia nhiệt nếu cần để thu được hợp chất (III.1). *tert*-Bu-O-CO tốt hơn là được loại bỏ trong điều kiện axit (sử dụng, chẳng hạn, TFA hoặc axit clohydric) để thu được cùng amin (III.1). Azit có thể được khử thành amin (III.1) bằng, chẳng hạn, hydro với sự có mặt của kim loại chuyển tiếp (chẳng hạn, Pd trên cacbon, Raney-Ni, PtO_2, v.v.) hoặc phosphin (chẳng hạn, triphenylphosphin). Chất triệt quang (III) thu được nhờ sự

khử hợp chất (XVI) bằng tác nhân khử đối xứng như natri bohydrua và theo con đường khác được mô tả trên đây.

Sơ đồ 10



Sơ đồ 10: Hợp chất (XVI) có thể thu được từ este (XIX) (hoặc alkyl este cao hơn hoặc thấp hơn tương ứng, chẳng hạn, metyl, *n*-propyl, isopropyl, hoặc *tert*-butyl este) theo trình tự bao gồm 3 hoặc 4 bước phản ứng. Hợp chất (XIX) có thể được brom hóa sử dụng nguồn brom ái điện tử thích hợp (chẳng hạn, N-bromosucxinimit (NBS) hoặc Br_2) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, AcOH, DCM, dicloetan, dioxan, MeCN, DMF, v.v.) ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao. Chẳng hạn, NBS trong axit axetic ở nhiệt độ môi trường hoặc NBS trong $HCCl_3$ ở 65 °C tạo ra hợp chất. Theo cách khác, xử lý hợp chất (XIX) bằng NBS, natri persulfat và paladi axetat trong axit triflometansulfonic và 1,2-dicloetan ở 80 °C cũng cho phép tạo ra (XX). Hợp chất (XX) sau đó có thể được chuyển hóa thành este (XXI) bằng cách áp dụng quy trình tổng hợp 1 hoặc 2 bước bao gồm phản ứng kết hợp Heck (được bao phủ rộng rãi trong các tài liệu hóa hữu cơ, chẳng hạn, trong Catalysts 2017, 7, 267 và các tài liệu tham chiếu được nêu ở đây) với acrolein dialkyl axetal (chẳng hạn, acrolein dietyl axetal, -> (XXI)) hoặc este của axit acrylic (chẳng hạn, acrylic etyl este, ->(XXIII)); bằng cách sử dụng đối tác kết hợp thứ hai đòi hỏi một bước nữa để khử liên kết olefin được tạo thành thường đạt được với hydro với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp (chẳng hạn, Pd như paladi trên cacbon, Ni như Raney-Ni, Pt như platin oxit, Rh như rhodium trên cacbon, v.v.) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, DCM, dioxan, THF,

EtOAc, rượu như MeOH, nước, v.v.). Ketoester (XXII) có thể được sản xuất nhờ xử lý hợp chất (XXI) với bazơ (chẳng hạn, hydrua như natri hydrua, rượu như lithi metoxit hoặc kali *tert*-butylat, amin hữu cơ như DBU, phosphazen như P_2Et phosphazen, amit như lithi diisopropylamit, lithi, natri hoặc kali hexametyldisilazit, v.v.) trong dung môi thích hợp (chẳng hạn, benzen, toluen, dioxan, THF, rượu, v.v., tùy thuộc vào bazơ được sử dụng) ở nhiệt độ từ thấp đến cao (-78 °C đến 100 °C, tùy thuộc vào bazơ và dung môi được sử dụng); kali hexametyldisilazit trong THF ở 20 °C là một trong số các điều kiện được ưu tiên hơn đối với phản ứng chuyển hóa này. Việc thủy phân nhóm este trong hợp chất (XXII) được theo sau bởi việc khử caboxyl hóa có thể đạt được bằng cách khuấy hợp chất trong dung môi (chẳng hạn, dioxan, THF, ACN, DMF, N,N-dimetylaxetamit, DMSO, rượu, nước, v.v., hoặc hỗn hợp của chúng), tùy ý với sự có mặt của bazơ (chẳng hạn, natri hydroxit), muối halogenua như lithi iodua hoặc clorua, hoặc axit (chẳng hạn, axit clohydric) ở 0 đến 140 °C để thu được keton (XVI).

Hợp chất có công thức (I) có thể được phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang của chúng như được nêu dưới đây. Vì vậy, chẳng hạn, hỗn hợp *cis/trans* có thể được phân giải thành các chất đồng phân *cis* và *trans* của chúng và các hợp chất triệt quang có thể được tách thành các chất đồng phân đối ảnh của chúng.

Hỗn hợp *cis/trans* có thể được phân giải, chẳng hạn, bằng phép sắc ký thành các chất đồng phân *cis* và *trans* của nó. Các hợp chất có công thức chung I mà xuất hiện ở dạng các chất triệt quang có thể được tách bằng các phương pháp đã biết thành các thể đối quang quang học của chúng và các hỗn hợp đồng phân không đối quang của hợp chất có công thức chung I có thể được phân giải thành các chất đồng phân không đối quang của chúng bằng cách tận dụng các đặc tính hóa lý khác nhau của chúng sử dụng các phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn; nếu hợp chất thu được sau đó là các chất triệt quang, chúng có thể được phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh như được nêu dưới đây.

Tốt hơn nếu, các chất triệt quang được phân giải bằng phép sắc ký cột trên pha bất đối xứng hoặc bằng cách kết tinh từ dung môi quang hoạt hoặc bằng cách phản ứng với chất quang hoạt để tạo thành các muối hoặc các dẫn xuất như các este hoặc

các amit với hợp chất triệt quang. Muối có thể được tạo thành với axit tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh đối với hợp chất bazơ và với bazơ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh đối với hợp chất axit. Các dẫn xuất đồng phân không đối quang được tạo thành với hợp chất bổ trợ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, ví dụ, axit, dẫn xuất hoạt hoá của chúng, hoặc rượu. Việc tách hỗn hợp đồng phân không đối quang của các muối hoặc dẫn xuất thu được như vậy có thể đạt được bằng cách dựa vào lợi thế về sự khác biệt về các đặc tính lý-hoá của chúng, ví dụ, sự khác biệt về độ hoà tan; thể đối quang tự do có thể được giải phóng từ muối hoặc dẫn xuất đồng phân không đối quang tinh khiết nhờ tác động của tác nhân thích hợp. Các axit hoạt quang thông thường được sử dụng cho mục đích như vậy cũng như các rượu hoạt quang có thể áp dụng được làm các gốc bổ trợ đều đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực.

Như đã nêu ở trên, hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển hoá thành các muối, nhất là việc sử dụng ở dạng dược phẩm thành các muối dược dụng. Như được sử dụng ở đây, "muối dược dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ ở đây, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó.

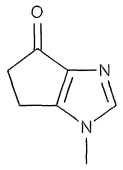
Hợp chất theo sáng chế cũng có thể thu được một cách thuận lợi bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong các ví dụ sau đây, các phương pháp này cũng có thể được kết hợp cho mục đích này với các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

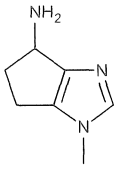
Vì vậy, theo một khía cạnh khác của sáng chế, các quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được đề xuất.

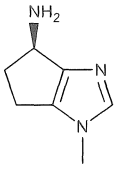
Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các chất trung gian của quá trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) được đề xuất.

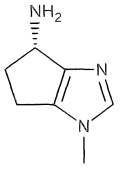
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các chất trung gian như được nêu và được mô tả trong các sơ đồ 9 và/hoặc 10.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến một hoặc nhiều chất trung gian sau đây:


(XVI)


(III)


(III.1)


(III.2)

Hoạt tính dược lý

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh bằng cách sử dụng thử nghiệm sau đây:

Các phương pháp sinh học

Khả năng hợp chất có công thức (I) ức chế kallikrein trong huyết tương (PKK), Yếu tố XIIa (FXIIa), Yếu tố XIa (FXIa), Yếu tố Xa (FXa), Yếu tố IIa (alpha-thrombin; FIIa), plasmin, trypsin, kallikrein 1 ở mô (TK1), Yếu tố VIIa (FVIIa), hoặc FVIIa được tạo phức với yếu tố mô, phospholipit và $CaCl_2$ (FVIIa/TF/PL/$CaCl_2$) được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm hóa sinh sau đây trong dung dịch đệm thử nghiệm (100 mM Tris, 150 mM NaCL, được điều chỉnh đến độ pH bằng 7,8 bằng HCl, và chứa 0,1% (w/v) BSA và 0,05% (v/v) Tween20) với sự có mặt của 1% (v/v) DMSO:

Đánh giá sự ức chế của PKK bằng cách sử dụng thử nghiệm điểm cuối

PKK người (0,01 U/mL; Enzyme Research Laboratories) hoặc PKK chuột cống (0,625nM; được sản xuất nội bộ) được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng với 0,10 µM cơ chất sinh huỳnh quang H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295 từ Bachem) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Sau đó, PPACK II (Calbiochem) được bổ sung vào ở dạng dung dịch ngừng để thu được nồng độ cuối là 1 µM và mức phát huỳnh quang được đo bằng cách sử dụng thiết bị đọc Envision Reader (PerkinElmer) với chiều dài bước sóng kích thích được đặt ở 355 nm và chiều dài bước sóng phát xạ được đặt ở 460 nm.

Các giá trị IC_{50} đối với các hợp chất theo sáng chế được chỉ ra trong bảng sau đây. Số hợp chất tương ứng với số Ví dụ trong phần thử nghiệm.

Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)
1	1,3	61	3,1	121	1,6	181	10,9
2	3,1	62	14,0	122	1,5	182	7,1
3	1,7	63	3,0	123	0,9	183	19,4
4	0,9	64	0,7	124	2,4	184	13,5
5	1,1	65	1,4	125	1,1	185	10,9
6	0,9	66	0,7	126	0,6	186	10,9
7	1,4	67	3,1	127	1,2	187	12,2
8	2,3	68	1,4	128	5,1	188	19,8
9	3,8	69	0,9	129	23,7	189	22,1
10	2,5	70	0,8	130	20,0	190	1,5
11	2,1	71	151	131	4,3	191	169
12	3,4	72	3,3	132	1,9	192	1890
13	1,1	73	9,6	133	1,6	193	0,4
14	1,0	74	6,9	134	1,7	194	0,3
15	1,1	75	0,5	135	4,2	195	20,3
16	0,6	76	0,6	136	2,0	196	1,5
17	2,0	77	3,3	137	4,4	197	13,4
18	2,1	78	6,8	138	2,2	198	0,8
19	14,2	79	5,5	139	9,6	199	3,1
20	0,7	80	4,7	140	5,8	200	8,6
21	0,9	81	1,3	141	2,0	201	0,6
22	0,5	82	0,8	142	5,8	202	0,5
23	1,1	83	1,7	143	0,6	203	0,7

Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)
24	1,0	84	0,7	144	0,8	204	1,5
25	2,0	85	0,8	145	0,7	205	8,3
26	4,9	86	1,2	146	1,1	206	0,4
27	0,9	87	3,3	147	1,4	207	3,2
28	0,6	88	0,9	148	1,4	208	0,6
29	2,6	89	77,5	149	1,6	209	1,5
30	0,9	90	0,7	150	1,0	210	0,4
31	5,3	91	2,1	151	3,6	211	0,8
32	1,1	92	2,8	152	1,2	212	2,1
33	2,5	93	1,4	153	0,5	213	2,3
34	0,9	94	10,8	154	9,9	214	20,3
35	2,2	95	5,5	155	15,4	215	0,7
36	0,5	96	1,5	156	0,8	216	1,2
37	0,9	97	1,4	157	1,2	217	0,9
38	3,4	98	1,5	158	4,6	218	3,5
39	0,7	99	3,7	159	3,5	219	3,6
40	1,2	100	5,6	160	2,2	220	1,9
41	3,4	101	0,6	161	1,5	221	2,8
42	0,6	102	2,1	162	1,1	222	11,6
43	0,9	103	0,7	163	2,2	223	7540
44	1,8	104	3,2	164	1,8	224	302
45	0,7	105	0,5	165	0,8	225	232
46	1,0	106	9,8	166	1,0	226	35,7

Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)	Ví dụ	IC_{50} (nM)
47	0,8	107	1,0	167	1,3	227	45,3
48	2,8	108	1,7	168	1,5	228	126
49	2,5	109	0,8	169	0,6	229	110
50	1,7	110	0,9	170	0,8	230	53,7
51	1,0	111	8,6	171	2,6	231	223
52	1,1	112	12,6	172	8,1	232	512
53	2,0	113	9,9	173	0,6	233	81,4
54	0,7	114	1,8	174	1,9	234	350
55	2,3	115	4,1	175	2,9	235	214
56	1,8	116	0,4	176	4,2	236	222
57	0,6	117	2,2	177	5,5	237	111
58	2,5	118	0,3	178	5,0	238	123
59	0,4	119	1,2	179	4,2	239	123
60	18,8	120	2,4	180	2,6	240	52

Đánh giá sự ức chế của PKK ở PPP người được hoạt hóa bởi cao lanh

Huyết tương nghèo tiểu cầu (Platelet poor plasma - PPP) thu được từ máu nguyên thể của người, được đông tụ với Na-xitrat, được ủ với hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau cùng với 25, 75, 250, hoặc 750 µg/mL kaolin trong dung dịch đệm thử nghiệm trong 20 phút ở 37°C sao cho đối với mỗi liều lượng cao lanh được sử dụng thu được đáp ứng theo nồng độ đối với hợp chất thử nghiệm. Sau đó 0,25 mM cơ chất sinh huỳnh quang H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295 từ Bachem) được bổ sung vào hỗn hợp và các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ hai trong 12 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) với các cài đặt sau bao gồm bước sóng kích thích 350 nm và bước sóng phát xạ 450 nm. Các giá trị pIC50

và pIC90 thu được từ 4 đồ thị x/y (x=log M, hợp chất; y=delta rfu/phút) được lắp vào GraphPad prism 7.0 (Phương trình: log(chất chủ vận) so với đáp ứng -- Find ECanything; bốn đường cong đáp ứng nồng độ thu được đối với hợp chất thử nghiệm, mỗi đường cong thu được bằng cách sử dụng một liều lượng cao lanh khác nhau, được lắp vào bằng cách sử dụng quy trình phù hợp tổng thể mang lại các giá trị pIC50 hoặc pIC90 được chia sẻ).

Các giá trị IC_{90} đối với hợp chất theo sáng chế được chỉ ra trong bảng sau đây. Số hợp chất tương ứng với số Ví dụ trong phần thử nghiệm.

Ví dụ	IC_{90} (nM)	Ví dụ	IC_{90} (nM)	Ví dụ	IC_{90} (nM)	Ví dụ	IC_{90} (nM)
1	290	53	203	108	465	164	443
2	253	54	109	109	414	165	342
3	210	55	250	110	784	166	193
4	184	56	586	111	4150	167	272
5	278	57	166	112	2780	168	1860
6	1880	62	769	114	14700	169	485
7	151	63	203	115	2660	170	469
8	352	64	221	116	278	171	268
9	603	65	1230	117	1540	181	22300
10	789	66	839	118	157	182	6270
11	300	67	635	119	1460	184	2310
12	802	68	637	120	934	185	2270
13	451	69	328	121	514	186	236
14	636	70	797	122	492	187	2450
15	414	71	9310	123	1320	188	1500
16	280	72	831	124	823	190	1080

Ví dụ	IC_{90} (nM)	Ví dụ	IC_{90} (nM)	Ví dụ	IC_{90} (nM)	Ví dụ	IC_{90} (nM)
17	818	73	498	125	2740	193	253
18	460	74	321	126	681	194	183
20	99	75	192	127	1680	196	350
21	325	76	270	128	1390	198	398
22	249	77	197	131	962	199	808
23	233	78	317	132	425	201	130
24	181	79	249	133	560	202	157
25	286	80	495	134	1030	203	202
26	343	81	117	135	909	204	818
27	202	82	117	136	310	206	138
28	184	83	594	137	756	207	745
29	336	84	209	139	774	208	80
30	334	85	132	140	760	173	729
31	973	86	597	141	621	174	1430
32	548	87	177	142	731	175	822
33	265	88	139	143	1170	177	1180
34	1190	89	3430	144	248	178	844
35	259	90	126	145	245	179	389
36	180	91	439	146	274	180	207
37	125	92	307	147	149	209	432
39	380	93	110	148	985	210	128
40	543	94	1760	149	511	211	590
41	488	95	577	150	373	212	1890

Ví dụ	IC_{90} (nM)	Ví dụ	IC_{90} (nM)	Ví dụ	IC_{90} (nM)	Ví dụ	IC_{90} (nM)
42	195	96	134	151	1140	213	621
43	308	97	766	152	430	214	1040
44	444	98	282	153	280	215	194
45	151	99	2170	154	4270	216	>10000
46	162	101	297	155	4100	217	624
47	173	102	1440	158	2100	218	646
48	612	103	531	159	1140	219	776
49	254	104	706	160	967	220	525
50	110	105	117	161	431		
51	213	106	1970	162	231		
52	155	107	324	163	470		

Đánh giá sự ức chế của PKK (K_i)

PKK người (1,78 nM hoặc 0,025 U/mL; Enzyme Research Laboratories) được ủ ở 24°C với 0,25 mM cơ chất sinh huỳnh quang H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295 từ Bachem) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ 2 trong 16 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) với các cài đặt như sau: bước sóng kích thích ở 350 nm và bước sóng phát xạ ở 450 nm.

Đánh giá sự ức chế của FXIIa (K_i)

FXIIa người (47,5 nM hoặc 1,1 U/mL; Enzyme Research Laboratories) được ủ ở 24°C với 0,5 mM cơ chất tạo màu S2302 (Chromogenix) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ 2 trong 16 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) đo độ hấp thụ quang học ở 405 nm.

Đánh giá sự ức chế của FXIa (K_i)

FXIa người (0,5 nM hoặc 0,016 U/mL; Enzyme Research Laboratories) được ủ ở 24°C với 0,25 mM cơ chất sinh huỳnh quang Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC • HCl (I1575 từ Bachem) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ 2 trong 16 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) với các cài đặt như sau: bước sóng kích thích ở 350 nm và bước sóng phát xạ ở 450 nm.

Đánh giá sự ức chế của FXa (K_i)

FXa người (0,86 nM hoặc 0,01 U/mL; Enzyme Research Laboratories) được ủ ở 24°C với 0,5 mM cơ chất tạo màu S2765 (Chromogenix) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ 2 trong 16 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) đo độ hấp thụ quang học ở 405 nm.

Đánh giá sự ức chế của FIIa (K_i)

FIIa người (44,6 nM hoặc 5 U/mL; Enzyme Research Laboratories) được ủ ở 24°C với 0,5 mM cơ chất tạo màu S2238 (Chromogenix) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ 2 trong 16 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) đo độ hấp thụ quang học ở 405 nm.

Đánh giá sự ức chế của PLASMIN (K_i)

Plasmin người (64,1 nM hoặc 0,0275 U/mL; Enzyme Research Laboratories) được ủ ở 24°C với 0,3 mM cơ chất tạo màu S2251 (Chromogenix) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ 2 trong 16 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) đo độ hấp thụ quang học ở 405 nm.

Đánh giá sự ức chế của TRYPSIN (K_i)

Trypsin người (4,54 nM hoặc 250 U/mL; Calbiochem) được ủ ở 24°C với 0,5 mM cơ chất tạo màu S2222 (Chromogenix) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ

khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ 2 trong 16 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) đo độ hấp thụ quang học ở 405 nm.

Đánh giá sự ức chế của TK1 (K_i)

Trước khi thử nghiệm, TK1 người (R&D Systems) được hoạt hóa bằng cách ủ với trypsin người (Calbiochem) theo tỷ lệ 1:10.000 trong 15 phút ở 37°C. Để thử nghiệm hoạt tính ức chế TK1, TK1 đã hoạt hóa (31,25 nM hoặc 1 U/mL) được ủ ở 24°C với 0,1 mM cơ chất sinh huỳnh quang H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295 từ Bachem) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ 2 trong 16 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) với các cài đặt như sau: bước sóng kích thích ở 350 nm và bước sóng phát xạ ở 450 nm.

Các giá trị K_i đối với hợp chất theo sáng chế được chỉ ra trong bảng sau đây. Số hợp chất tương ứng với số Ví dụ trong phần thử nghiệm.

Ví dụ	K_i (nM)	Ví dụ	K_i (nM)	Ví dụ	K_i (nM)	Ví dụ	K_i (nM)
4	>10000	90	>10000	124	>10000	175	>10000
16	>10000	107	>10000	125	>10000	177	>10000
20	>10000	108	>10000	126	>10000	178	>10000
22	>10000	110	>10000	127	>10000	181	>10000
23	>10000	113	>10000	128	>10000	190	>10000
24	>10000	114	>10000	131	>10000	193	>10000
27	>10000	115	>10000	133	>10000	194	>10000
36	>10000	116	871	134	>10000	196	>10000
47	>10000	117	>10000	135	>10000	198	>10000
49	>10000	118	>10000	136	>10000	217	>10000
51	>10000	119	1060	137	>10000	218	>10000

Ví dụ	K_i (nM)	Ví dụ	K_i (nM)	Ví dụ	K_i (nM)	Ví dụ	K_i (nM)
52	>10000	120	>10000	169	>10000	222	7280
75	>10000	121	>10000	170	>10000		
80	>10000	122	>10000	171	>10000		
86	>10000	123	>10000	173	>10000		

Đánh giá sự ức chế của FVIIa (K_i)

FVIIa người (0,86 nM hoặc 0,01 U/mL; Enzyme Research Laboratories) được ủ ở 24°C với 1,5 mM Pefachrome® tạo màu FVIIa (Loxo) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ 2 trong 16 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) đo độ hấp thụ quang học ở 405 nm.

Đánh giá sự ức chế của FVIIa/TF/PL/$CaCl_2$ (K_i)

FVIIa người (300 nM hoặc 585 U/mL; Enzyme Research Laboratories) cùng với 10 mM $CaCl_2$*$2H_2O$ và 13,3 % (v/v) Dade®Innovin® (Siemens; OQUMI94E0002(5534), chứa phospholipit tổng hợp yếu tố mô người tái tổ hợp (thromboplastin), được ủ ở 24°C với 1,5 mM Pefachrome® tạo màu FVIIa (Loxo) và hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các phép đo được thực hiện ở khoảng cách động học mỗi phút thứ 2 trong 16 phút bằng cách sử dụng Spectramax M5 (Molecular Devices) đo độ hấp thụ quang học ở 405 nm.

Tính toán các giá trị pIC_{50} và pK_i

Các giá trị V_{max} trung bình đối với khoảng cách thời gian từ 2 đến 12 phút sau khi khởi đầu thử nghiệm (được biểu thị ở dạng delta OD/phút đối với các thử nghiệm bằng cách sử dụng cơ chất tạo màu hoặc delta RFU/phút để thử nghiệm bằng cách sử dụng cơ chất sinh flo, tương ứng) được lập đồ thị theo Log của nồng độ phân tử gam của hợp chất ức chế được đánh giá. Các giá trị pIC_{50} sau đó được khớp vào bằng cách sử dụng quy trình khớp bốn tham số sử dụng GraphPad Prism (version 6; GraphPad Software, Inc.). Các giá trị K_i tương ứng thu được bằng cách hiệu chỉnh các giá trị IC_{50}

đối với giá trị K_M tương ứng của cơ chất được sử dụng (xem bảng A đối với các giá trị K_M đạt được của cơ chất được sử dụng) bằng cách sử dụng công thức sau:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[Cơ\ chất, mM]}{K_M}}$$

Trong đó IC_{50} tính bằng phân tử gam và giá trị K_M tính bằng mM.

Bảng A: Các giá trị K_M thu được đối với các cơ chất được sử dụng trong các thử nghiệm enzym.

Enzym	Cơ chất	K_M (mM)
PKK	I1295	0,16
FXIIa	S2302	0,20
FXIa	I1575	0,29
FXa	S2765	1,31
FIIa	S2238	1,25
Plasmin	S2251	1,45
Trypsin	S2222	2,03
TK1	I1295	0,07
FVIIa	Pefachrome® FVIIa	0,42
FVIIa/TF/PL/$CaCl_2$	Pefachrome® FVIIa	3,92

Đánh giá khả năng thấm

Các tế bào Caco-2 (1 - 2 x 10^5 tế bào/diện tích 1 cm^2) được cấy trên các miếng chèn của thiết bị lọc (các thiết bị lọc qua lỗ polycacbonat Costar hoặc PET, cỡ lỗ 0,4 µm) và được nuôi cấy (DMEM) trong 10 đến 25 ngày.

Các hợp chất được hòa tan trong dung môi thích hợp (như DMSO, dung dịch gốc 1 - 20 mM). Dung dịch gốc được pha loãng bằng dung dịch đệm HTP-4 (128,13 mM NaCl, 5,36 mM KCl, 1 mM $MgSO_4$, 1,8 mM $CaCl_2$, 4,17 mM $NaHCO_3$, 1,19 mM

Na_2HPO_4 x $7H_2O$, 0,41 mM $NaH_2PO_4xH_2O$, 15 mM HEPES, 20 mM glucoza, pH 7,2) chứa 0,25% BSA để điều chế dung dịch vận chuyển (0,1 - 300 µM hợp chất, DMSO cuối cùng <= 0,5 %). Dung dịch vận chuyển (TL) được áp dụng lên phía cho ở vùng đỉnh hoặc vùng đáy bên để lần lượt xác định tính thấm A-B hoặc B-A (2 lần lọc lặp lại). Bên nhận chứa dung dịch đệm HTP-4 có bổ sung BSA 0,25%. Các mẫu được thu thập khi bắt đầu và kết thúc thử nghiệm từ bên cho và ở các khoảng giãn cách khác nhau trong thời gian không quá 2 giờ và cả từ bên nhận để xác định nồng độ bằng phương pháp HPLC-MS/MS hoặc phương pháp đếm nhấp nháy. Các thể tích bên nhận lấy mẫu được thay thế bằng dung dịch nhận mới.

Đánh giá độ ổn định chuyển hóa ở các tiêu thể gan người hoặc chuột cống

Sự thoái biến do chuyển hóa của hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm ở 37°C với các tiểu thể gan người (human liver microsomes - HLM) hoặc chuột (rat liver microsomes - RLM). Thể tích ủ cuối cùng 60 µl mỗi thời điểm chứa dung dịch đệm TRIS pH 7,6 ở nhiệt độ trong phòng (0,1 M), magie clorua (5 mM), protein tiểu thể (HLM: 1 mg/mL, RLM: 0,5 mg/mL) và hợp chất thử nghiệm ở nồng độ cuối 1 µM.

Tiếp sau một giai đoạn ủ sơ bộ ngắn ở nhiệt độ 37°C, phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung beta-nicotinamit adenin dinucleotit phosphat ở dạng khử của nó (NADPH, 1mM) và được hoàn thành bằng việc chuyển một lượng phân ước vào trong dung môi sau các thời điểm khác nhau. Ngoài ra, sự phân hủy không phụ thuộc NADPH được theo dõi trong các phần ủ không có NADPH, được hoàn thành tại thời điểm cuối cùng. Các phần ủ đã được làm dừng phản ứng được tạo viên kết bằng cách ly tâm (10000 g, 5 phút). Lượng phân ước của lớp nổi trên bề mặt được thử nghiệm bằng phương pháp LC-MS/MS về lượng hợp chất gốc. Thời gian bán hủy (t1/2 INVITRO) được xác định bằng độ dốc của đồ thị bán logarit của biên dạng nồng độ - thời gian.

Đánh giá độ ổn định chuyển hóa ở tế bào gan người hoặc chuột cống

Sự thoái biến do chuyển hóa của hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trong huyền phù tế bào gan. Sau khi phục hồi từ bảo quản lạnh đông, tế bào gan người hoặc chuột cống được ủ trong môi trường Eagle được cải biến của Dulbecco được bổ sung

3,5 µg glucagon/500 ml, 2,5 mg insulin/500 ml và 3,75 mg/500 ml hydrocortison) chứa 5% hoặc 50% huyết thanh người hoặc chuột cống hoặc không chứa huyết thanh.

Sau 30 phút ủ sơ bộ trong thiết bị ủ nuôi cấy tế bào (37°C, 10% CO_2), dung dịch hợp chất thử nghiệm được pha vào huyền phù chứa tế bào gan để thu được mật độ tế bào cuối cùng là 1,0*106 tế bào/ml, nồng độ cuối của hợp chất thử nghiệm là 1 µM, và nồng độ DMSO cuối là 0,05%.

Các tế bào được ủ trong sáu giờ (thiết bị ủ, thiết bị lắc theo phương nằm ngang) và mẫu được lấy ra khỏi thiết bị ủ sau 0, 0,5, 1, 2, 4 và 6 giờ. Các mẫu được dừng phản ứng bằng axetonitril và được kết viên bằng cách ly tâm. Phần dịch nổi được chuyển đến đĩa 96 lỗ sâu, được điều chế để phân tích mức độ suy giảm hợp chất gốc bằng HPLC-MS/MS.

CL_{int} được tính toán như sau:

CL_{int} = Liều lượng / AUC = (C0/CD) / (AUD + clast/k) x 1000/60

C0: nồng độ ban đầu trong quá trình ủ [µM], CD: mật độ tế bào của các tế bào sống [10e6tế bào/ml], AUD: diện tích dưới dữ liệu [µM x h], clast: nồng độ của điểm dữ liệu cuối cùng [µM], k: độ nghiêng của đường hồi quy của đoạn dốc ban đầu [h^{-1}].

Độ thanh thải nội tại của gan in vitro theo tính toán có thể được tăng lên tới độ thanh thải nội tại của gan in vivo và được sử dụng để dự đoán độ thanh thải của máu trong gan in vivo (CL) bằng cách sử dụng mẫu gan (mẫu được khuấy kỹ):

Đánh giá liên kết protein huyết tương

Kỹ thuật thẩm tách cân bằng (equilibrium dialysis - ED) được sử dụng để xác định liên kết phân đoạn gần đúng in vitro của hợp chất thử nghiệm với protein huyết tương áp dụng tế bào thẩm tách Dianorm Teflon (0,2 micro). Mỗi tế bào thẩm tách chứa khoang cho và nhận, được tách riêng bởi màng bán thấm siêu mỏng với giới hạn phân tử lượng 5 kDa. Dung dịch gốc đối với mỗi hợp chất thử nghiệm được điều chế trong DMSO ở 1 mM và Serially được pha loãng để thu được nồng độ thử nghiệm cuối 1 µM. Dung dịch thẩm tách tiếp theo được điều chế trong huyết tương (được bổ sung NaEDTA làm chất chống đông), và các phần phân ước 200 µl dung dịch thẩm tách hợp chất thử nghiệm trong huyết tương được phân phối vào các khoang cho (huyết

tương). Các phần phân ước 200 µl dung dịch đệm thẩm tách (100 mM kali phosphat, pH 7,4) được phân phối vào các khoang dung dịch đệm (khoang nhận). Tiến hành ủ trong 2 giờ trong điều kiện quay ở 37°C để thiết lập cân bằng.

Ở cuối giai đoạn thẩm tách, các phần phân ước thu được từ các khoang cho và nhận, tương ứng, được chuyển vào các ống nghiệm phản ứng, được pha với dung dịch chuẩn nội (Internal Standard solution) và được đưa đi xử lý phân tích HPLC-MS/MS. Nồng độ chất phân tích được định lượng trong các phần phân ước của mẫu bằng HPLC-MS/MS dựa trên đường cong chuẩn ngoại.

Tỷ lệ phần trăm liên kết được tính toán bằng cách sử dụng công thức:

% liên kết = (nồng độ trong huyết tương - nồng độ trong dung dịch đệm/ nồng độ trong huyết tương) X 100

Đánh giá độ hòa tan

Độ hòa tan trong nước của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách so sánh lượng được hòa tan trong dung dịch đệm với lượng trong dung dịch ACN/nước (1/1). Bắt đầu từ dung dịch gốc 10 mM DMSO, các phần phân ước được pha loãng bằng axetonitril/nước (1/1) hoặc dung dịch đệm tương ứng. Sau 24 giờ lắc, dung dịch được lọc và được phân tích bằng LC-UV. Lượng được hòa tan trong dung dịch đệm được so sánh với lượng trong dung dịch ACN.

Độ hòa tan sẽ thường được đo từ 0,001 đến 0,125 mg/mL ở nồng độ DMSO 2,5%. Nếu nhiều hơn 90 % hợp chất được hòa tan trong dung dịch đệm, giá trị này được đánh dấu với dấu ">".

Đánh giá các đặc tính dược động học ở loài gặm nhấm

Hợp chất thử nghiệm được dùng trong tĩnh mạch cho chuột cống được ăn hoặc dùng qua đường miệng cho chuột cống nhịn ăn. Các mẫu máu được lấy ở một số thời điểm sau khi dùng hợp chất thử nghiệm, được chống đông và được ly tâm.

Nồng độ của các chất phân tích - hợp chất được dùng và/hoặc các chất chuyển hóa - được định lượng trong các mẫu huyết tương.

Các thông số PK được tính toán bằng cách sử dụng phương pháp không phân ngăn. AUC và Cmax được chuẩn hóa với liều lượng 1 µmol/kg.

Đánh giá sự ức chế các phản ứng được xúc tác bởi isoenzym xytochrome P450

Sự ức chế các phản ứng được xúc tác bởi isoenzym xytochrom P450 bởi hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm ở 37°C với tiểu thể gan người. Tất cả các thử nghiệm được thực hiện trên hệ rôbot trong các đĩa 384 lỗ. Các hợp chất thử nghiệm được chấm trực tiếp vào đĩa ủ từ các dung dịch gốc DMSO bằng cách phân phối chất lỏng nhờ âm thanh (sử dụng hệ Labyte ECHO®). Thể tích ủ cuối chứa dung dịch đệm TRIS (0,1 M), $MgCl_2$ (5 mM), tiểu thể gan người, cơ chất isoenzym xytochrome P450 đặc hiệu và hợp chất thử nghiệm ở năm nồng độ khác nhau hoặc không chứa hợp chất này (đối chứng cao) trong hai mẫu lặp (nghĩa là nồng độ cao nhất 50 µM với dãy pha loãng theo tỷ lệ 1:4 sau đó). Sau một thời gian ủ sơ bộ ngắn, các phản ứng được khởi đầu bằng nhân tố cùng tác động (NADPH, 1mM) và được làm dừng phản ứng bằng cách làm lạnh dung dịch ủ xuống 8°C và sau đó bổ sung một thể tích axetonitril. Dung dịch nội chuẩn - thông thường là chất đồng vị ổn định của chất chuyển hóa tạo ra - được bổ sung sau khi làm dừng phản ứng các dung dịch ủ. Chất phân tích tại diện tích đỉnh (= chất chuyển hóa tạo ra) và chất chuẩn nội được xác định bằng phương pháp LC-MS/MS. Tỷ lệ diện tích đỉnh thu được giữa chất phân tích với chất chuẩn nội trong các hỗn hợp ủ được so sánh với hoạt tính đối chứng không chứa hợp chất thử nghiệm. Trong mỗi lần chạy thử nghiệm, IC_{50} của chất ức chế đối chứng dương tính được xác định. Các giá trị IC50 thực nghiệm được tính toán bằng phương pháp hồi quy bình phương tối thiểu theo phương trình sau:

$$\% \text{ hoạt tính đối chứng} = (100 \% \text{ hoạt tính đối chứng}/(1+(I/IC_{50})S)))-b$$

với

I= nồng độ chất ức chế

S= hệ số dốc

B= hoạt tính đường nền

Nếu như sự ức chế phản ứng đã >50% ở nồng độ hợp chất thử nghiệm thấp nhất, thì IC_{50} được ấn định là "< nồng độ thấp nhất được thử nghiệm" (thông thường

<0,2μM). Nếu như sự ức chế phản ứng vẫn <50% ở nồng độ hợp chất thử nghiệm cao nhất, thì IC50 được ấn định là "> nồng độ cao nhất được thử nghiệm" (thông thường >50μM).

Đánh giá sự ức chế dựa trên cơ chế (mechanism-based inhibition - MBI) của sự chuyển đổi midazolam được xúc tác bởi xytochrom P450 3A4

Sự ức chế dựa trên cơ chế đối với CYP3A4 được thử nghiệm ở tiểu thể gan người (0,02 mg/ml) với Midazolam (15 uM) làm cơ chất.

Các hợp chất thử nghiệm được ủ sơ bộ ở 37°C với sự có mặt của NADPH với tiểu thể gan người (0,2 mg/ml) ở nồng độ 5 uM và 25 uM trong 0 phút, 10 phút hoặc 30 phút. Sau khi ủ sơ bộ, hỗn hợp ủ được pha loãng 1:10 và cơ chất Midazolam được bổ sung cho phần ủ chính (15 phút). Phần ủ chính được dừng phản ứng bằng axetonitril và định lượng sự tạo thành Hydroxy-Midazolam nhờ LC/MS-MS.

Tốc độ quay theo pmol/phút/mg protein được tính toán và hoạt tính sau thời gian ủ sơ bộ 10 và 30 phút được so sánh với hoạt tính khi ủ sơ bộ 0 phút của hợp chất/nồng độ tương ứng (%CTRL = % đối chứng của hợp chất/nồng độ tương ứng ở thời điểm 0 phút). Ngoài ra, tốc độ quay được biểu thị tương ứng với tốc độ quay của phản ứng cơ chất mà không có hợp chất được bổ sung (% TR = % tốc độ quay khi không có hợp chất), để nhận biết hiệu quả ức chế cạnh tranh.

Phương pháp điều trị

Theo một khía cạnh của sáng chế, đã nhận ra rằng hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó có các đặc tính thích hợp để sử dụng trong trị liệu và/hoặc phòng ngừa, chẳng hạn để sử dụng để làm thuốc. Đặc biệt là, hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó, cũng như dược phẩm chứa chúng, có thể là hữu hiệu để điều trị, nghĩa là trị liệu và/hoặc phòng ngừa (phòng bệnh), bệnh hoặc tình trạng bệnh, mà có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế kallikrein trong huyết tương, chẳng hạn bệnh mà gây ra bởi hoạt tính PKK không mong muốn hoặc trong đó sự ức chế PKK là có lợi, ở đối tượng bị bệnh.

Các bệnh và tình trạng bệnh có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế PKK, chẳng hạn các bệnh và tính trạng bệnh được gây ra bởi hoạt tính PKK không mong muốn hoặc

trong đó sự ức chế PKK là có lợi, là, chẳng hạn, các bệnh và tình trạng bệnh được nêu trong phần tình trạng kỹ thuật của sáng chế, đặc biệt là các biến chứng tiểu đường, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc tăng sinh và không tăng sinh, bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME), bệnh phù điểm vàng có ý nghĩa về mặt lâm sàng (CSME), phù điểm vàng dạng nang (CME), CME theo sau phẫu thuật đục thủy tinh thể, CME gây ra bởi liệu pháp lạnh, CME gây ra bởi viêm màng bồ đào, viêm nội nhãn, CME theo sau sự tắc mạch (chẳng hạn tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm, tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh, hoặc tắc tĩnh mạch bán cầu não), phù võng mạc, các biến chứng liên quan đến phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc tăng huyết áp, chấn thương võng mạc, bệnh thoái hóa võng mạc khô và ướt liên quan đến tuổi tác (AMD), bệnh mạch máu đa bội (PCV), bệnh tân mạch hắc mạc (CNV; chẳng hạn bệnh tân mạch hắc mạc không tiết dịch), phù mạch di truyền (HAE), hội chứng suy giảm hô hấp cấp tính (ARDS), xuất huyết và phù sau đột quỵ, chẳng hạn phù não sau đột quỵ, sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh Alzheimer, bệnh xơ hóa, viêm ruột kết, viêm khớp và chấn thương thận.

Vì vậy, hợp chất và dược phẩm theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để điều trị các bệnh về mắt bao gồm bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc tăng sinh và không tăng sinh, bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME), tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh thoái hóa võng mạc liên quan đến tuổi tác (AMD), bệnh mạch máu đa bội (PCV) và bệnh tân mạch hắc mạc (CNV; chẳng hạn bệnh tân mạch hắc mạc không tiết dịch).

Ngoài ra, hợp chất và dược phẩm theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để điều trị bệnh phù, như phù mạch di truyền (HAE) và phù não sau đột quỵ.

Đặc biệt là, hợp chất và dược phẩm theo sáng chế thích hợp để điều trị bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc tăng sinh và không tăng sinh, bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME), bệnh thoái hóa võng mạc liên quan đến tuổi tác (AMD), bệnh mạch máu đa bội (PCV), bệnh tân mạch hắc mạc (CNV), phù mạch di truyền (HAE), và phù não sau đột quỵ.

Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế đặc biệt thích hợp nhất để điều trị bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME), bệnh thoái hóa võng mạc ướt liên quan đến tuổi

tác (AMD), bệnh tân mạch hắc mạc không tiết dịch (CNV), phù mạch di truyền (HAE), và phù não sau đột quỵ.

Chẳng hạn, chúng đặc biệt thích hợp để phòng ngừa bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME), bệnh thoái hóa võng mạc ướt liên quan đến tuổi tác (AMD), phù mạch di truyền (HAE), và phù não sau đột quỵ cũng như để ngăn ngừa sự chuyển hóa từ bệnh tân mạch hắc mạc không tiết dịch (neCNV) thành bệnh tân mạch hắc mạc tiết dịch (eCNV).

Khoảng liều lượng của hợp chất có công thức (I) có thể áp dụng mỗi ngày thường từ 0,01 đến 10 mg trên một kg thể trọng.

Lượng hữu hiệu điều trị thực tế hay liều điều trị tất nhiên sẽ tùy thuộc vào các yếu tố mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết như độ tuổi và thể trọng của đối tượng bị bệnh, đường dùng và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Trong trường hợp bất kỳ, hợp chất hoặc chế phẩm sẽ được dùng ở các liều lượng và theo cách cho phép một lượng có tác dụng điều trị cần được phân phối dựa trên tình trạng duy nhất của đối tượng bị bệnh.

Các hợp chất và chế phẩm, bao gồm tổ hợp bất kỳ với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, theo sáng chế có thể được dùng theo đường uống, đường nội nhãn, đường qua da, đường xông, đường ngoài tiêu hóa hoặc đường ngậm dưới lưỡi. Trong số các phương pháp dùng có thể, phương pháp dùng theo đường uống hoặc đường nội nhãn là được ưu tiên. Trong trường hợp tiêm nội nhãn, liều được ưu tiên cần không vượt quá 5 mg mỗi mắt.

Đối tượng bị bệnh cần điều trị tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là đối tượng bị bệnh là người.

Vì vậy, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và các chất hỗ biến của nó, bao gồm các muối dược dụng của nó, để dùng làm thuốc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, ở đối tượng bị bệnh cần điều trị.

Tương tự, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, ở đối tượng bị bệnh cần điều trị.

Tương tự, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của nó, trong sản xuất thuốc để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, ở đối tượng bị bệnh cần điều trị.

Tương tự, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của nó, trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, ở đối tượng bị bệnh cần điều trị.

Theo một phương án, phương pháp điều trị bao gồm cho đối tượng bị bệnh dùng một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc các muối dược dụng của nó, tốt hơn là cho đối tượng bị bệnh dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc các muối dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, phương pháp điều trị bao gồm bước cho đối tượng bị bệnh dùng dược phẩm theo sáng chế.

Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, được chọn từ các chỉ định nhãn khoa như bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc tăng sinh và không tăng sinh, bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME), bệnh thoái hóa võng mạc liên quan đến tuổi tác (AMD), bệnh mạch máu đa bội (PCV) và bệnh tân mạch hắc mạc (CNV).

Theo một phương án khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, được chọn từ các bệnh liên quan đến phù nề như phù mạch di truyền (HAE) và phù não sau đột quỵ.

Theo một phương án khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, được chọn từ các biến chứng tiểu đường như khả năng thẩm thấu mạch võng mạc có liên quan đến bệnh võng mạc do tiểu đường và bệnh phù điểm vàng do tiểu đường.

Theo một phương án, đối tượng bị bệnh là người bệnh.

Dược phẩm

Theo một khía cạnh của sáng chế, mô tả rằng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm.

Các chế phẩm thích hợp để dùng hợp chất theo sáng chế, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác, sẽ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và bao gồm chẳng hạn viên nén, thuốc viên, viên nang, thuốc đạn, viên ngậm, viên ngậm dẹt, dung dịch, xi rô, cồn ngọt, túi thuốc, thuốc dạng tiêm, dạng hít và bột, v.v.. Hỗn hợp phối chế dùng qua đường miệng, cụ thể là các dạng rắn chẳng hạn như viên nén hoặc viên nang là được ưu tiên. Để tiêm nội nhãn, dung dịch là được ưu tiên. Hàm lượng của (các) hợp chất có hoạt tính dược lý tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 90% khối lượng, ví dụ, từ 1 đến 70% khối lượng so với toàn bộ chế phẩm.

Viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) với tá dược đã biết, ví dụ chất pha loãng, chất mang, chất gây rã, chất phụ trợ, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và/hoặc chất làm trơn trơ. Các viên nén cũng có thể gồm nhiều lớp. Các tá dược, chất mang và/hoặc chất pha loãng cụ thể mà thích hợp cho các chế phẩm mong muốn là quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình dựa trên cơ sở kiến thức chuyên môn của họ. Các chất ưu tiên là các chất mà thích hợp trong hỗn hợp phối chế cụ thể và phương pháp dùng mong muốn. Chế phẩm hoặc chế phẩm phối chế theo sáng chế có thể được điều chế sử dụng các phương

pháp đã biết quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ như, bằng cách trộn hoặc kết hợp ít nhất một hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của hợp chất như vậy, và một hoặc nhiều tá dược, chất mang và/hoặc chất pha loãng.

Vì vậy, theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của chúng, hoặc các muối dược dụng của nó, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trơ được đề xuất.

Ngoài ra, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất nêu trên, hoặc các muối dược dụng của nó, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trơ được đề xuất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh mà do hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương gây ra hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, ở đối tượng bị bệnh cần điều trị.

Đặc biệt là, sáng chế đề xuất dược phẩm theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị các chỉ định nhãn khoa như bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc tăng sinh và không tăng sinh, bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME), bệnh thoái hóa võng mạc liên quan đến tuổi tác (AMD), bệnh mạch máu đa bội (PCV) và bệnh tân mạch hắc mạc (CNV) và các bệnh liên quan đến phù nề như phù mạch di truyền (HAE) và phù não sau đột quỵ.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh mà do hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương gây ra ở đối tượng bị bệnh, tốt hơn là ở người.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự ức chế kallikrein trong huyết tương là có lợi ở đối tượng bị bệnh, tốt hơn là ở người.

Theo một phương án khác, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của chúng, hoặc các muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trơ được đề xuất.

Tốt hơn là, chế phẩm này chứa một hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác.

Trị liệu phối hợp

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được kết hợp với một hoặc nhiều, tốt hơn là một chất trị liệu bổ sung.

Theo một phương án tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm gồm các tác nhân trị liệu hữu hiệu trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả trước đây, đặc biệt là có liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh chuyển hóa chẳng hạn như đái tháo đường, béo phì, các biến chứng tiểu đường, tăng huyết áp, tăng lipit huyết, hoặc các tác nhân trị liệu hữu hiệu để điều trị các bệnh về mắt.

Tác nhân trị liệu khác thích hợp cho tổ hợp này bao gồm đặc biệt là các tác nhân mà chẳng hạn làm cho một hoặc nhiều hoạt chất có tác dụng trị liệu đối với một trong số các chỉ định đã nêu và/hoặc cho phép giảm liều lượng của một hoặc nhiều hoạt chất.

Vì vậy hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được chọn từ nhóm bao gồm tác nhân chống tiểu đường, tác nhân điều trị thừa cân và/hoặc béo phì, tác nhân điều trị cao huyết áp, suy tim và/hoặc chứng xơ vữa động mạch và các tác nhân để điều trị các bệnh về mắt.

Tác nhân chống tiểu đường chẳng hạn như chất đối kháng hoặc chất điều biến metformin, sulphonylure, nateglinide, repaglinide, thiazolidindion, PPAR-(alpha, gama hoặc alpha/gama), chất ức chế alpha-glucosidaza, chất ức chế DPPIV, chất ức chế SGLT2, insulin và chất tương tự insulin, GLP-1 và chất tương tự GLP-1 hoặc amylin và chất tương tự amylin, xycloset, chất ức chế 11β-HSD. Các thành phần tổ hợp thích hợp khác là các chất ức chế protein tyrosinphosphataza 1, các chất ảnh hưởng đến việc sản xuất glucoza phi điều tiết trong gan, chẳng hạn như các chất ức chế glucoza-6-phosphataza, hoặc fructoza-1,6-bisphosphatase, glycogen phosphorylaza, chất đối kháng và chất ức chế thụ thể glucagon của phosphoenol pyruvat carboxykinaza, kinaza tổng hợp glycogen hoặc pyruvat dehydrokinaza, alpha2-chất đối kháng, chất đối kháng CCR-2 hoặc chất hoạt hóa glucokinaza. Một hoặc nhiều

chất làm giảm lipit cũng thích hợp làm thành phần tổ hợp, chẳng hạn như chất ức chế HMG-CoA-reductaza, chất xơ, axit nicotinic và dẫn xuất của nó, chất chủ vận hoặc chất điều biến PPAR-(alpha, gama hoặc alpha/gama), chất chủ vận PPAR-delta, chất ức chế ACAT hoặc chất ức chế hấp thụ cholesterol như, chất liên kết axit mật như, chất ức chế vận chuyển axit mật ileac, chất ức chế MTP, hoặc hợp chất gia tăng HDL như chất ức chế CETP hoặc chất điều hòa ABC1.

Các tác nhân trị liệu để điều trị thừa cân và/hoặc béo phì là chẳng hạn chất đối kháng thụ thể cannabinoid1, chất đối kháng thụ thể MCH-1, chất chủ vận thụ thể MC4, chất đối kháng NPY5 hoặc NPY2, chất chủ vận β3, leptin hoặc chất giả leptin, chất chủ vận thụ thể 5HT2c.

Các tác nhân trị liệu để điều trị cao huyết áp, suy tim mạn tính và/hoặc chứng xơ vữa động mạch chẳng hạn như chất đối kháng A-II hoặc chất ức chế ACE, chất ức chế ECE, diuretic, chất chẹn β, chất đối kháng Ca, thuốc hạ huyết áp tác dụng trung tâm, chất đối kháng thụ thể alpha-2-adrenergic, chất ức chế endopeptidaza trung tính, chất ức chế kết tập tiểu cầu và các chất khác hoặc tổ hợp của chúng là thích hợp. Chất đối kháng thụ thể angiotensin II tốt hơn là được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa cao huyết áp và các biến chứng của tiểu đường, thường được kết hợp với diuretic như hydroclorothiazit.

Các tác nhân trị liệu để điều trị các bệnh về mắt có thể bao gồm chẳng hạn các corticosteroit dùng cho nội nhãn, liệu pháp kháng-VEGF dùng cho nội nhãn, chất ức chế kháng-Ang2, chất ức chế kép kháng-VEGF/kháng-Ang2, kháng PDGF, chất ức chế kép kháng-VEGF/kháng-PDGF, chất ức chế VAP-1 (AOC3), chất ức chế bổ sung (chẳng hạn các yếu tố bổ sung 3, 5, B, và chất ức chế D), chất đối kháng thụ thể Bradykinin 1, chất đối kháng CCR-2.

Điều trị bổ sung đối với các bệnh về mắt có thể bao gồm liệu pháp đông tụ laze.

Tốt hơn, hợp chất theo sáng chế và/hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được dùng kết hợp với luyện tập và/hoặc chế độ ăn kiêng.

Liều lượng của các thành phần tổ hợp nêu trên thông thường bằng 1/5 liều thấp

nhất thường được khuyến cáo đến 1/1 liều thường được khuyến cáo.

Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với chất trị liệu bổ sung có thể diễn ra đồng thời hoặc tại các thời điểm xen kẽ.

Hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung cả hai đều có thể có mặt cùng nhau trong một chế phẩm phối chế, ví dụ, viên nén hoặc viên nang, hoặc riêng biệt trong hai chế phẩm phối chế giống nhau hoặc khác nhau, ví dụ, ở dạng được gọi là bộ kit nhiều phần.

Vì vậy, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được mô tả trước đây và sau đây, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trơ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, ở đối tượng bị bệnh cần điều trị, phương pháp này bao gồm cho đối tượng bị bệnh dùng một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc các muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được mô tả trước đây và sau đây,

tốt hơn là cho đối tượng bị bệnh dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc các muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được mô tả trước đây và sau đây.

Tương tự, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của nó kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được mô tả trước đây hoặc sau đây để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, ở đối tượng bị bệnh cần điều trị.

Tương tự, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được mô tả trước đây hoặc sau đây, trong sản xuất thuốc để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, ở đối tượng bị bệnh cần điều trị.

Tương tự, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được mô tả trước đây hoặc sau đây, trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, ở đối tượng bị bệnh cần điều trị.

Theo một phương án, phương pháp điều trị bao gồm cho đối tượng bị bệnh dùng một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc các muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được mô tả trước đây và sau đây,

tốt hơn là cho đối tượng bị bệnh dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và/hoặc các chất hỗ biến của nó hoặc các muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được mô tả trước đây và sau đây.

Theo một phương án khác, phương pháp điều trị bao gồm bước cho đối tượng bị bệnh dùng dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được mô tả trước đây và sau đây, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trơ.

Theo một phương án, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được chọn từ tác nhân chống tiểu đường, tác nhân điều trị thừa cân và/hoặc béo phì, tác nhân điều trị cao huyết áp, suy tim và/hoặc chứng xơ vữa động mạch và các tác nhân để điều trị các bệnh về mắt, đặc biệt là từ các tác nhân được mô tả cụ thể ở trên.

Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh, được gây ra bởi hoạt tính không mong muốn của kallikrein trong huyết tương hoặc trong đó sự ức chế của kallikrein trong huyết tương là có lợi, được chọn từ các chỉ định nhãn khoa như bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc tăng sinh và không tăng sinh, bệnh phù điểm vàng do tiểu đường (DME), bệnh thoái hóa võng mạc liên quan đến tuổi tác (AMD), bệnh mạch máu đa bội (PCV) và bệnh tân mạch hắc mạc (CNV);

từ các bệnh liên quan đến phù nề như phù mạch di truyền (HAE) và phù não sau đột quỵ; hoặc từ

các biến chứng tiểu đường như khả năng thẩm thấu mạch võng mạc có liên quan đến bệnh võng mạc do tiểu đường và bệnh phù điểm vàng do tiểu đường.

Theo một phương án, đối tượng bị bệnh là người bệnh.

Các dấu hiệu và lợi ích khác theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn từ các ví dụ cụ thể hơn dưới đây minh họa, bằng cách ví dụ, nguyên tắc của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế và không dự định để giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Các chữ viết tắt

Ac axetyl

ACN axetonitril

AMC 7-amino-4-metylcoumarin

Boc *tert*-butyloxycacbonyl

BSA albumin huyết thanh bò

Bzl benzyl

d ngày

DAD bộ dò mảng điot

DBAD di-tert-butyl azodicarboxylat

DBU 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en

DBN 1,5-diazabixyclo[4.3,0]non-5-en

DCM diclometan

DEAD dietyl azodicarboxylat

DIAD diisopropyl azodicarboxylat

DIPEA N,N-diisopropyletylamin

DMEM môi trường Eagle được cải biến của Dulbecco

DMF N,N-dimetylformamit

DMSO dimetyl sulfoxit

EDTA etylendiamintetraaxetat

ESI ion hóa phun điện (trong MS)

EtOAc etyl axetat

EtOH etanol

h giờ

HATU O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni-hexaflophosphat

HPLC sắc ký lỏng hiệu năng cao

HPLC-MS sắc ký lỏng hiệu năng cao kết hợp phổ khối

LC sắc ký lỏng

LC-MS sắc ký lỏng kết hợp phổ khối

LG nhóm rời chuyển

M mol (mol/L)

MeOH metanol

min phút

MS phổ khối

NADPH nicotinamit adenin dinucleotit phosphat

NMP N-metyl-2-pyrolidon

NMR cộng hưởng từ hạt nhân

PET polyetylen terephtalat

PyBop (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat

R_f hệ số giảm tốc

RFU đơn vị huỳnh quang tương đối

RP pha đảo

rt nhiệt độ trong phòng

t_R thời gian lưu (trong HPLC / LC)

SFC sắc ký lỏng siêu tới hạn

TBTU O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat

TFA axit trifloaxetic

THF tetrahydrofuran

UV cực tím

Thuật ngữ "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng" được sử dụng lẫn nhau và để chỉ nhiệt độ khoảng 20 °C, ví dụ, 15 đến 25 °C.

Theo quy định, ^{1}H-NMR và/hoặc phổ khối được thu nhận đối với hợp chất được điều chế.

Trừ khi được chỉ ra cụ thể, hợp chất chứa các tâm bất đối được mô tả ở dạng hóa học lập thể. Chỉ định hóa học lập thể được thực hiện bằng cách sử dụng nguyên liệu khởi đầu bất đối xứng đã biết trong hóa học lập thể, bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể hóa học lập thể đã biết hoặc bằng hoạt tính sinh học.

Các phương pháp phân tích

Phương pháp:	1
Thiết bị:	Agilent 1200 với bộ dò DA và MS
Cột:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm
Nhà cung cấp cột:	Waters

Gradien/Dung môi Thời gian [phút]	% dung môi [H_2O,0,1%NH3]	% dung môi [ACN]	Lưu lượng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Phương pháp:	2			
Thiết bị:	Agilent 1200 với bộ dò DA và MS			
Cột:	Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm			
Nhà cung cấp cột:	Waters			
Gradien/Dung môi Thời gian [phút]	% dung môi [H_2O,0,1%TFA]	% dung môi [ACN]	Lưu lượng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Phương pháp:	3				
Thiết bị:	Agilent 1260 SFC với bộ dò DA và MS				
Cột:	CHIRAL ART® Cellulose SC, 4,6 x 250 mm, 5 µm				
Nhà cung cấp cột:	YMC				
Gradien/Dung môi Thời gian [phút]	% Dung môi [$scCO_2$]	% Dung môi [MeOH, 20mM NH_3]	Lưu lượng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]	Áp suất ngược [PSI]
0,00	65,0	35,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	65,0	35,0	4,0	40,0	2175,0

Phương pháp:	4
Thiết bị:	Waters Acquity, bộ dò QDa
Cột:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm
Nhà cung cấp cột:	Waters

Gradien/Dung môi Thời gian [phút]	% Dung môi [H_2O,0,1%NH3]	% Dung môi [ACN]	Lưu lượng [ml/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	95	5	1,5	60
1,30	0	100	1,5	60
1,50	0	100	1,5	60
1,60	95	5	1,5	60

Phương pháp:	5
Thiết bị:	Waters Acquity, bộ dò QDa
Cột:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm
Nhà cung cấp cột:	Waters

Gradien/Dung môi Thời gian [phút]	% Dung môi [H_2O,0,1%NH3]	% Dung môi [ACN]	Lưu lượng [mL/phút]	Nhiệt độ [°C]
0,00	95	5	1,5	60
1,30	0	100	1,5	60
1,50	0	100	1,5	60
1,60	95	5	1,5	60

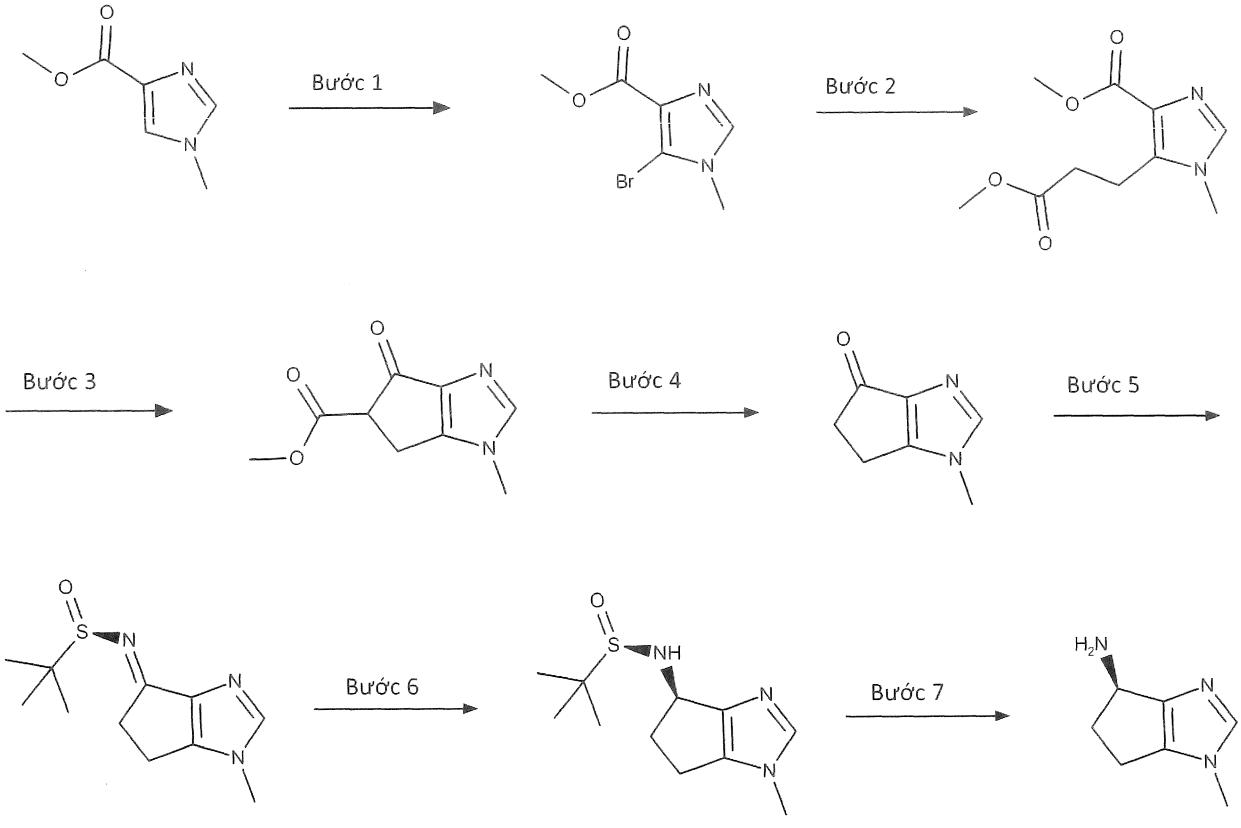
Tổng hợp các hợp chất trung gian:

Nguyên liệu khởi đầu và các chất trung gian được sử dụng trong quy trình tạo ra hợp chất theo sáng chế là sẵn có trên thị trường hoặc chúng có thể được điều chế

bằng các phương pháp (hoặc bằng các phương pháp tương tự hoặc giống với các phương pháp này) được mô tả trong tài liệu sau đây hoặc đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dựa trên tài liệu, chẳng hạn từ WO 2017/072020, WO 2017/072021 và WO 2018/192866, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Hợp chất trung gian 1

(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-amin dihydroclorua



Bước 1: Metyl 5-bromo-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat

Trong môi trường argon metyl 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (19,1 g) được hòa tan trong DCM (230 mL). N-bromosucxinimit (29,1 g), natri persulfat ($Na_2S_2O_8$, 64,9 g) và paladi-II-axetat ($Pd(OAc)_2$, 3,1 g) được bổ sung liên tiếp và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C. Axit triflometansulfonic (CF_3-SO_3H, 42,2 mL) được bổ sung nhỏ giọt và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 20 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM, được làm lạnh đến 0°C và được xử lý cẩn thận bằng dung dịch

nước bão hòa Na_2CO_3 cho đến khi đạt được giá trị độ pH bằng 8. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và DCM. Pha nước được chiết bằng DCM và pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (EtOAc / MeOH 85:15 → 70:30). Sản phẩm thu được được nghiền với tert.-butyl-metyl-ete (50 mL) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (Phương pháp 1): t_R = 0,69 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 219 $[M+H]^+$.

Bước 2: Metyl 5-(3-metoxy-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat

Metyl 5-bromo-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (10,6 g) được hòa tan trong dimetylaxetamit (80 mL) và nước (20 mL). 3,3-Dimetoxyprop-1-en (8,6 mL) và N-metyldixyclohexylamin (15,3 mL) được bổ sung và hỗn hợp được làm sạch trong 5 phút bằng argon. Diclorobis(tri-*o*-tolylphosphin)paladi(II) ($PdCl_2[P(o\text{-}Tol)_3]_2$, 1,9 g) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 3 h ở 120°C. Tiếp theo, hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc và được lọc qua celite. Pha nước được kết hợp với dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết trong 4 lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (EtOAc / MeOH 90:10 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,55 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 227 $[M+H]^+$.

Bước 3: Metyl 1-metyl-4-oxo-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-5-carboxylat

Trong môi trường argon, metyl 5-(3-metoxy-3-oxopropyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylat (4,5 g) được hòa tan trong THF (100 mL) và được xử lý bằng kali bis(trimetylsilyl)amit (40 mL dung dịch 1M trong THF). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và sau đó được đổ vào hỗn hợp đã được làm lạnh gồm EtOAc (800 mL) và axit axetic (7 mL). Sau khi khuấy trong 40 phút hỗn hợp được lọc. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,25 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 195 $[M+H]^+$.

Bước 4: 1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-on

Dung dịch chứa metyl 1-metyl-4-oxo-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-5-carboxylat (4.0 g) trong 1,4-dioxan (150 mL) và nước (15 mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 90 h. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 0,16 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 137 $[M+H]^+$.

Theo cách khác, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt nguyên liệu khởi đầu trong hỗn hợp gồm hydro clorua và axit axetic ở 120°C. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong MeOH và được xử lý bằng K_2CO_3 cho đến khi đạt được giá trị độ pH bằng 8. Hỗn hợp được lọc, cô đặc và sắc ký trên silicagel (DCM/MeOH 20:1 → 5:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước 5: (R)-2-metyl-N-[(4E)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yliden]propan-2-sulfinamit

1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-on (2,94 g), toluen (120 mL) và titan tetraetoxit ($Ti(OEt)_4$, 13,6 mL) được khuấy trong 15 phút và sau đó được xử lý bằng (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5,25 g). Hỗn hợp được gia nhiệt trong 4 h ở nhiệt độ hồi lưu, được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được xử lý bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (30 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 h và sau đó được lọc qua celite. Đối với hai lần, bánh lọc được khuấy 10 phút trong MeOH (20 mL) và được lọc qua celite. Pha hữu cơ kết hợp được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (DCM / MeOH 95:5). Sản phẩm thu được được nghiền từ EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 3): t_R = 3,69 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 240 $[M+H]^+$.

Bước 6: (R)-2-metyl-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]propan-2-sulfinamit

L-Selectride (1 M trong THF, 45 mL) được hòa tan trong THF (75 mL) và được xử lý từng phần bằng (R)-2-metyl-N-[(4E)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yliden]propan-2-sulfinamit (7,2 g). Hỗn hợp được khuấy

trong 1 h và sau đó được xử lý nhỏ giọt với MeOH (5 mL). Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (DCM / MeOH 95:5 → 80:20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

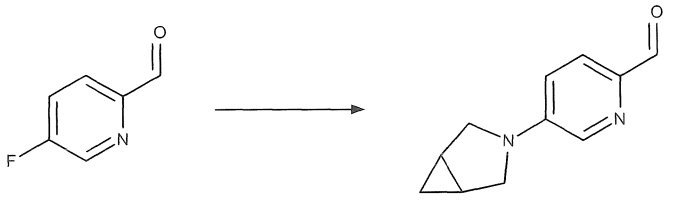
LC (phương pháp 2): t_R = 0,55 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 242 $[M+H]^+$. LC (phương pháp 3): t_R = 3,71 phút.

Bước 7: (4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-amin dihydroclorua

Hỗn hợp gồm (R)-2-metyl-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]propan-2-sulfinamit (7,25 g) trong isopropanol (50 mL) được xử lý bằng dung dịch HCl 1,25M trong isopropanol (50 mL) và được khuấy trong 2 h. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, được rửa liên tiếp bằng isopropanol và dietylete và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI^+): m/z = 138 $[M+H]^+$.

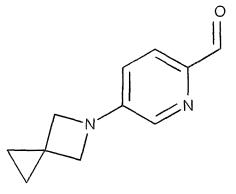
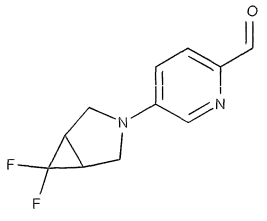
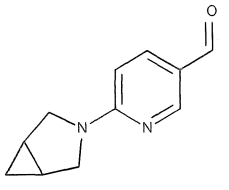
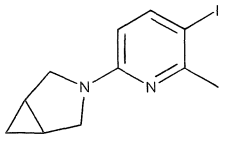
Hợp chất trung gian 2

5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-carbaldehyt



5-flopyridin-2-carbaldehyt (1,0 g), 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (1,1 g) và K_2CO_3 (2,8 g) được tạo huyền phù trong NMP (10 mL) và được gia nhiệt đến 120°C trong 2 h. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được làm phân bố giữa nước và EtOAc và các pha được tách riêng. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc, pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silica gel (xyclohexan / EtOAc 100:0 → 60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,68 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 189 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 2-1 đến 2-4 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 2:

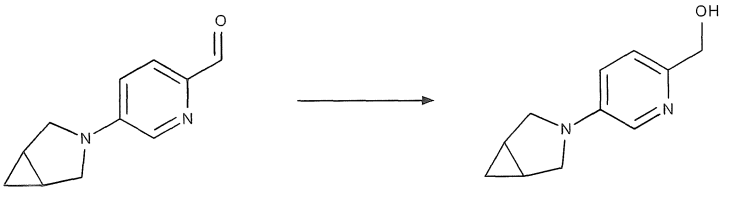
Hợp chất trung gian	Cấu trúc	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
2-1		0,75	189	Phương pháp 2
2-2		0,73	225	Phương pháp 2
2-3		0,82	189	Phương pháp 2
2-4		1,22	301	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
2-2	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 115°C.
2-3	Phản ứng được thực hiện trong DMF trong 18 h ở nhiệt độ trong phòng.
2-4	Phản ứng được thực hiện trong DMF trong 26 h ở 80°C.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
2-1	5-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}pyridin-2-carbaldehyt	5-flopyridin-2-carbaldehyt	5-Azaspiro[2.3]hexan hemioxalat
2-2	5-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-2-carbaldehyt	5-flopyridin-2-carbaldehyt	6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan hydroclorua
2-3	6-{3-Azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-carbaldehyt	6-flopyridin-3-carbaldehyt	3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua
2-4	3-(5-Iodo-6-metylpyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	6-Flo-3-iodo-2-metylpyridin	3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua

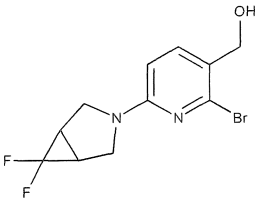
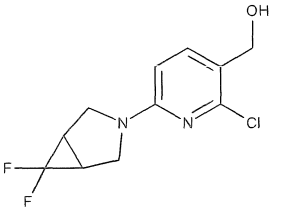
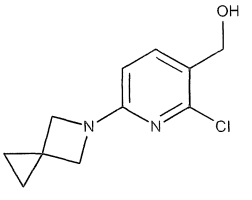
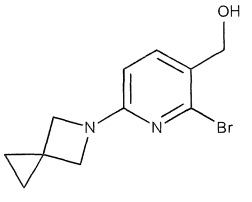
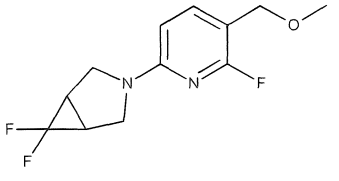
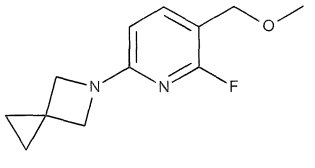
Hợp chất trung gian 3

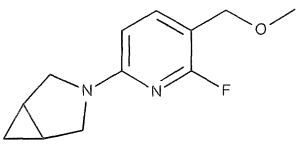
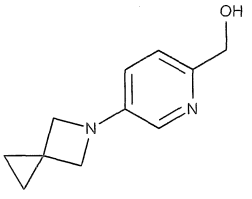
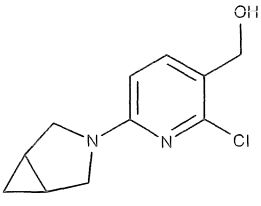
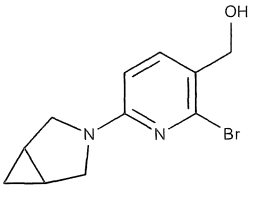
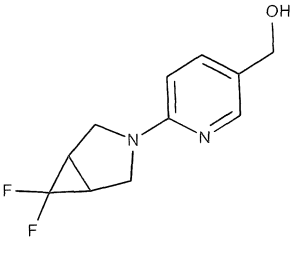
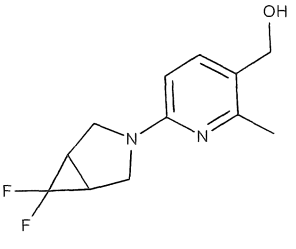
(5-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metanol

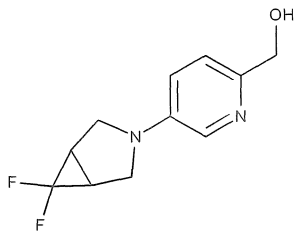
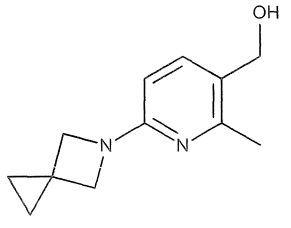
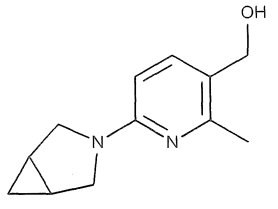
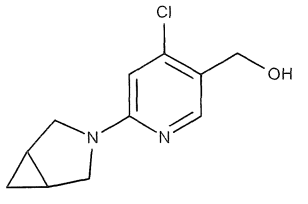
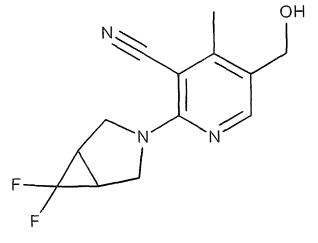
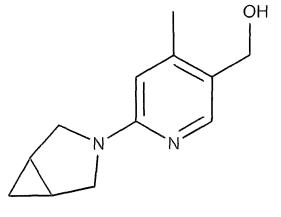


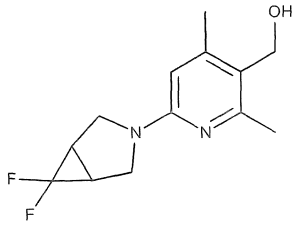
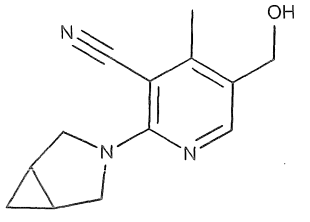
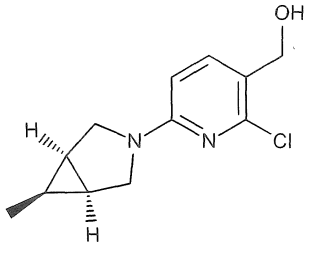
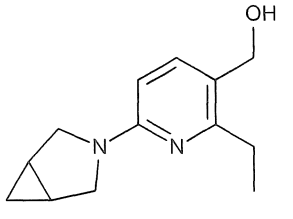
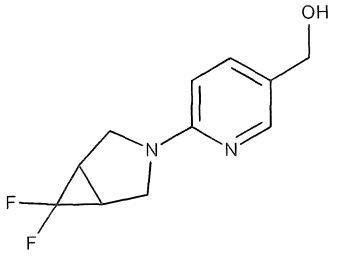
$NaBH_4$ (217 mg) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng đá gồm 5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-carbaldehyt (920 mg) trong THF (10 mL) và MeOH (5 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0°C, được xử lý bằng dung dịch nước HCl 1 M (10 mL) và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,59 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 191 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 3-1 đến 3-23 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 3:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
3-1		0,94	305	Phương pháp 2
3-2		0,90	261	Phương pháp 2
3-3		0,87	225	Phương pháp 2
3-4		0,90	269	Phương pháp 2
3-5		1,00	259	Phương pháp 2
3-6		0,99	223	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
3-7		1,03	223	Phương pháp 2
3-8		0,60	191	Phương pháp 2
3-9		0,89	225	Phương pháp 1
3-10		0,94	269	Phương pháp 2
3-11		0,52	227	Phương pháp 2
3-12		0,59	241	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
3-13		0,58	227	Phương pháp 2
3-14		0,82	205	Phương pháp 1
3-15		0,85	205	Phương pháp 1
3-16		0,87	225	Phương pháp 1
3-17		0,83	266	Phương pháp 2
3-18		0,82	205	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
3-19		0,62	255	Phương pháp 2
3-20		0,71	230	Phương pháp 2
3-21		0,96	239	Phương pháp 2
3-22		0,60	219	Phương pháp 2
3-23		0,79	227	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
3-1	Phản ứng được thực hiện trong EtOH.
3-5	Metylete được tạo thành trong khi khuấy với sự có mặt của dung dịch nước HCl 1 N.
3-6	Metylete được tạo thành trong khi khuấy với sự có mặt của dung dịch nước HCl 1 N.
3-7	Metylete được tạo thành trong khi khuấy với sự có mặt của dung dịch nước HCl 1 N.
3-10	Phản ứng được thực hiện trong EtOH.
3-12	Phản ứng được thực hiện trong EtOH.
3-14	Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH 1:2.
3-15	Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng.
3-16	Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 0°C.
3-17	Phản ứng được thực hiện trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng.
3-18	Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng.
3-19	Phản ứng được thực hiện trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng.
3-20	Phản ứng được thực hiện trong 45 phút ở 0°C.
3-21	Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 0°C.
3-22	Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 1,5 h ở nhiệt độ trong phòng.
3-23	Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng.

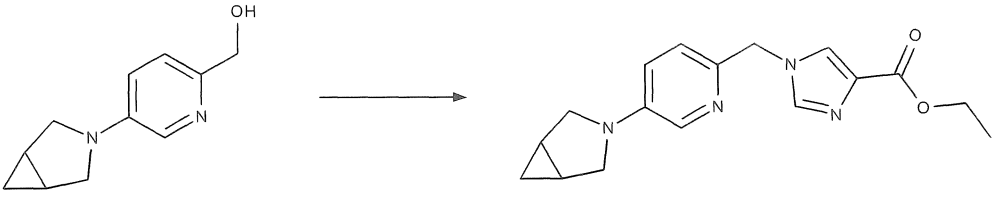
Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
3-1	(2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol	2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
3-2	(2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol	2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt
3-3	(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metanol	6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-carbaldehyt
3-4	(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metanol	6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-carbaldehyt
3-5	6,6-diflo-3-[6-flo-5-(metoxy-metyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-carbaldehyt
3-6	5-[6-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-5-azaspiro[2.3]hexan	6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-carbaldehyt
3-7	3-[6-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-carbaldehyt
3-8	(5-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-2-yl)metanol	5-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-2-carbaldehyt
3-9	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metanol	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-carbaldehyt
3-10	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metanol	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-carbaldehyt
3-11	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol	6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt
3-12	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol	6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt
3-13	(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metanol	5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-carbaldehyt

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
3-14	(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol	6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt
3-15	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt
3-16	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metanol	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-carbaldehyt
3-17	2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyridin-3-cacbonitril	2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-formyl-4-metylpyridin-3-cacbonitril
3-18	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metanol	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-carbaldehyt
3-19	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-yl)metanol	6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-carbaldehyt
3-20	2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxy-metyl)-4-metylpyridin-3-cacbonitril	2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-formyl-4-metylpyridin-3-cacbonitril
3-21	{2-Clo-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]pyridin-3-yl}metanol	2-Clo-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabi-cyclo[3.1.0]hexan-3-yl]pyridin-3-carbaldehyt
3-22	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metanol	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-carbaldehyt
3-23	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol	6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-carbaldehyt

Hợp chất trung gian 4

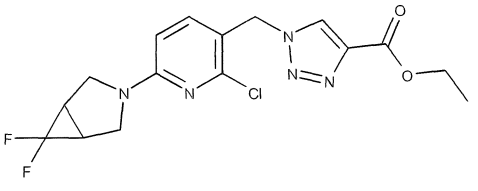
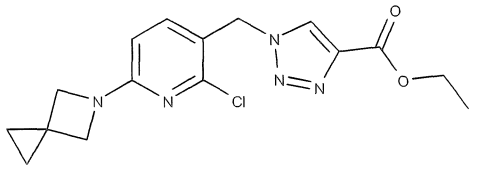
Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

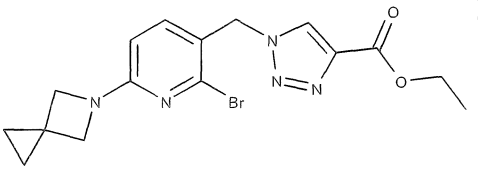
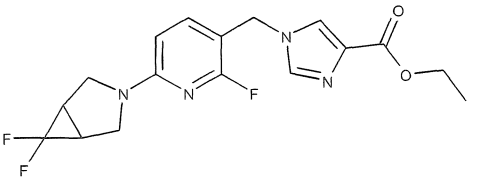
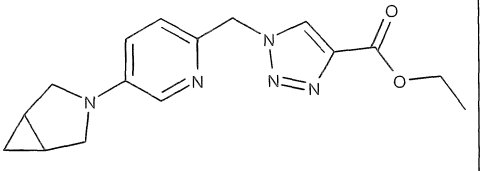
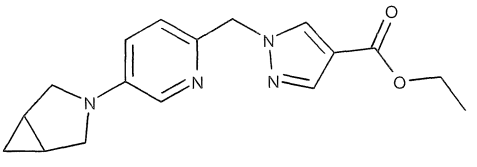
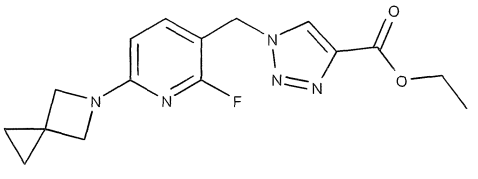
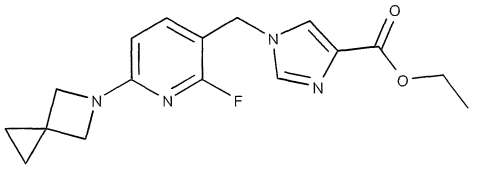
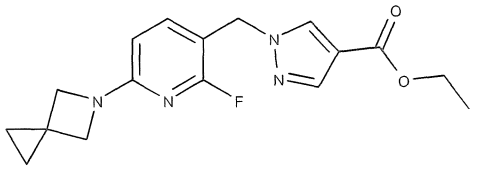


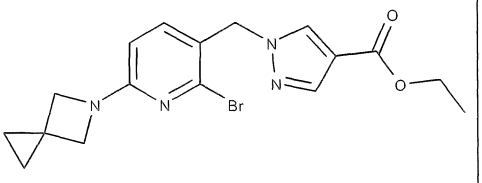
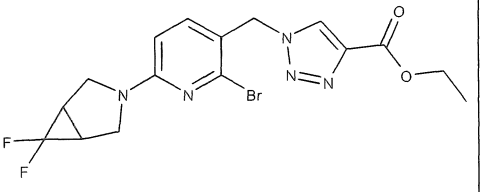
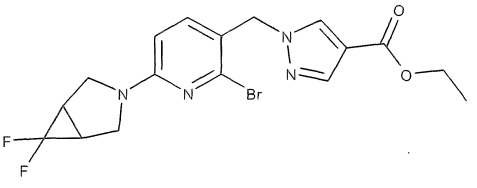
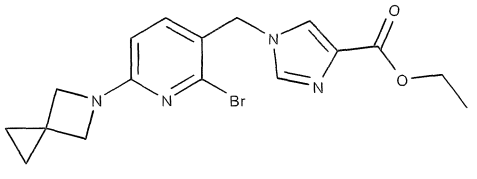
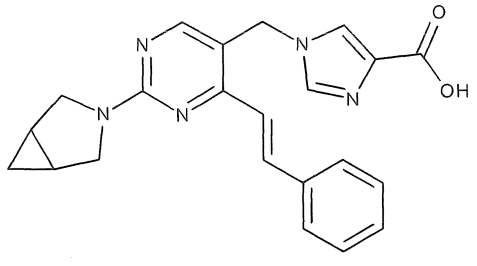
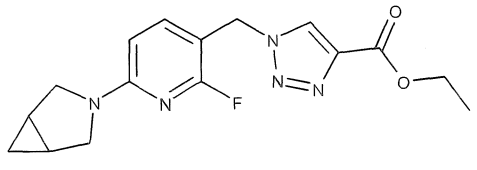
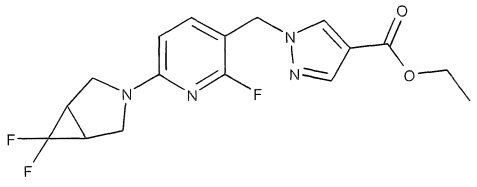
Hỗn hợp gồm (5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metanol (100 mg), etyl 1H-imidazol-4-carboxylat (77 mg) và axit p-toluensulfonic (54 mg) trong ACN (15 mL) trong lọ dùng cho lò vi sóng được gia nhiệt trong 5 h đến 120°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc và pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

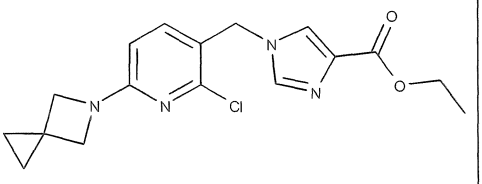
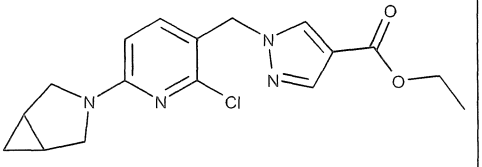
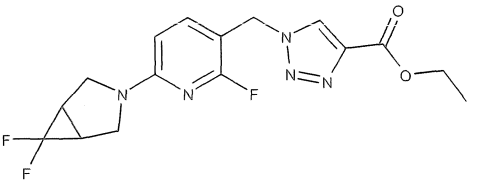
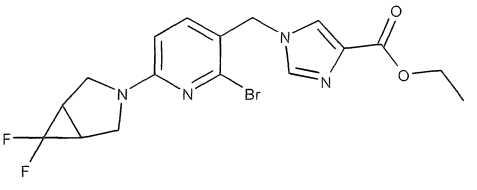
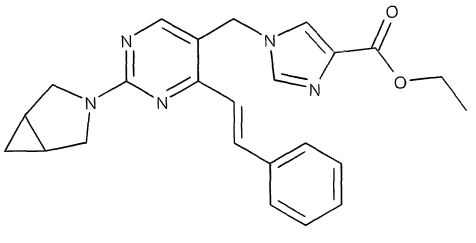
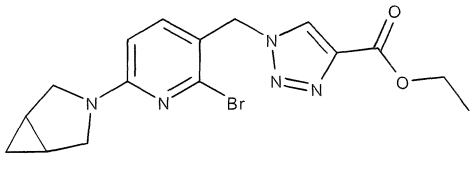
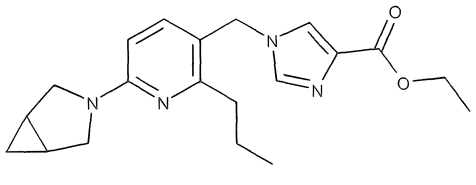
LC (phương pháp 2): t_R = 0,71 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 313 $[M+H]^+$.

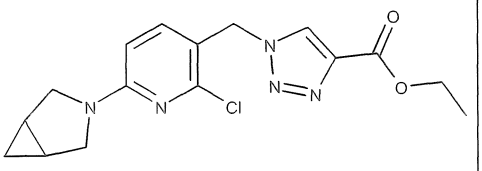
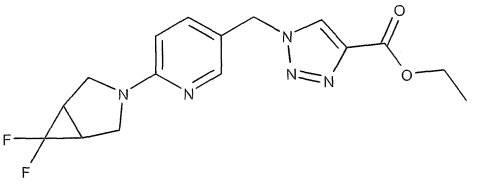
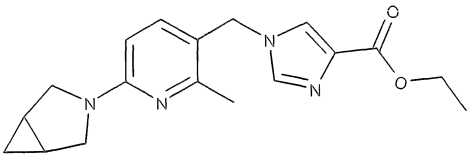
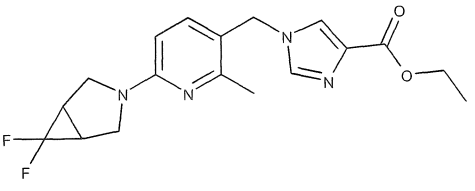
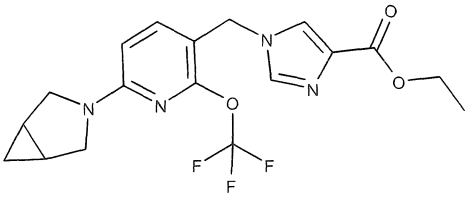
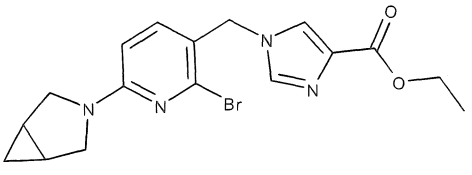
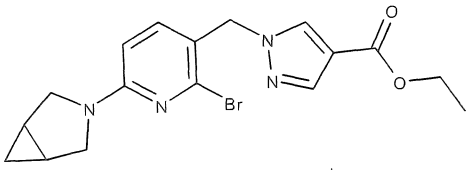
Các hợp chất trung gian 4-1 đến 4-61 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 4:

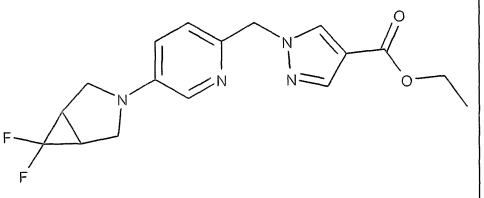
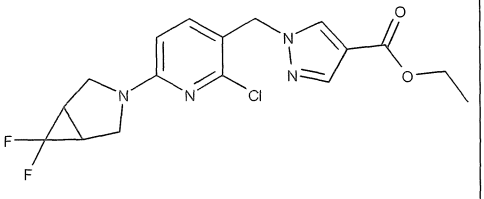
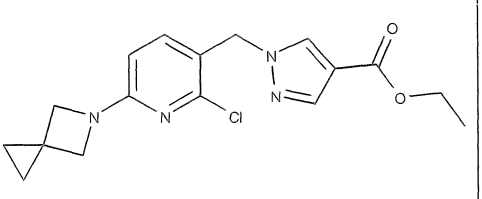
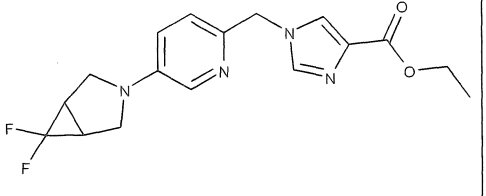
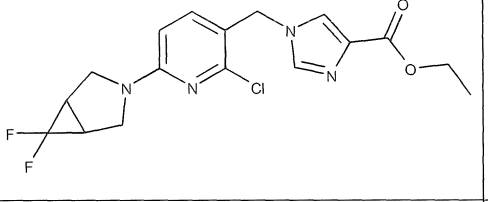
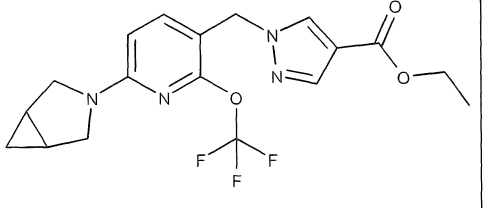
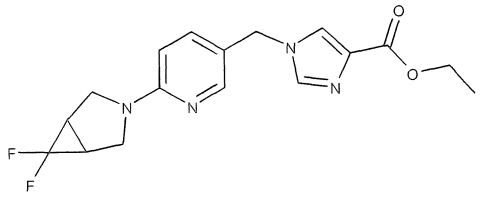
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
4-1		1,02	384	Phương pháp 2
4-2		1,03	348	Phương pháp 2

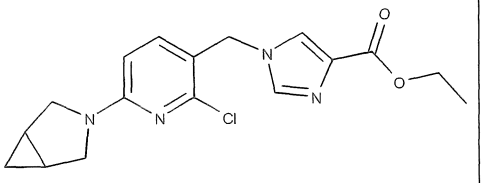
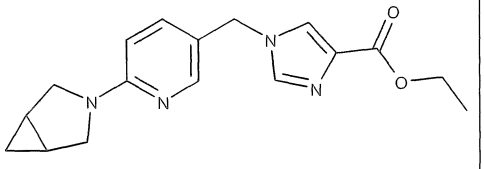
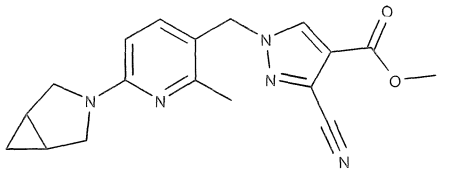
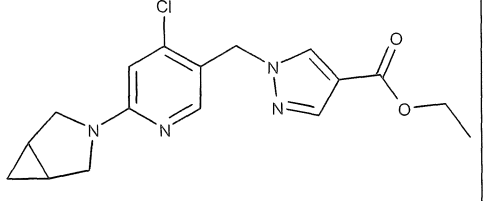
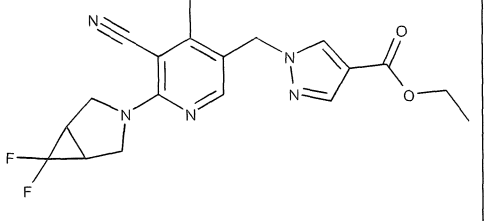
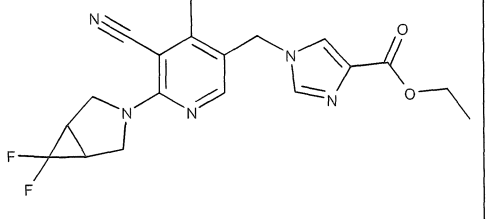
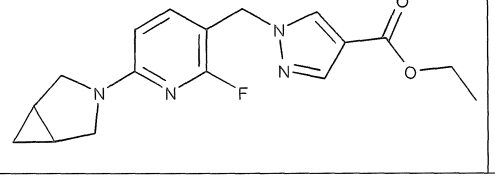
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
4-3		1,05	392	Phương pháp 2
4-4		0,85	367	Phương pháp 2
4-5		0,94	314	Phương pháp 1
4-6		0,76	313	Phương pháp 2
4-7		1,00	332	Phương pháp 2
4-8		0,95	331	Phương pháp 1
4-9		1,06	331	Phương pháp 2

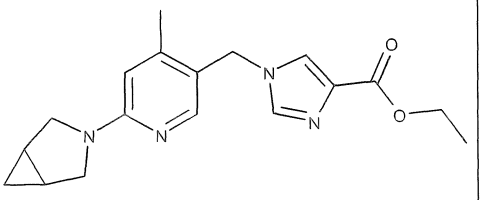
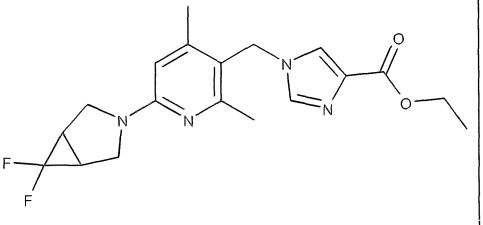
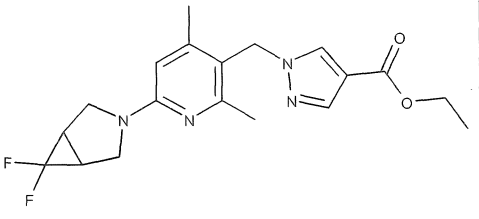
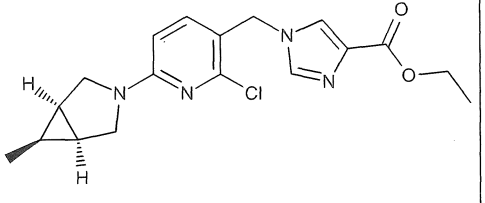
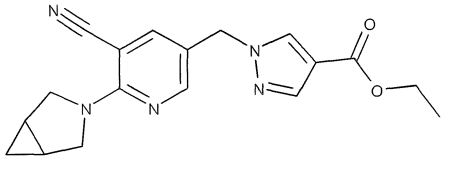
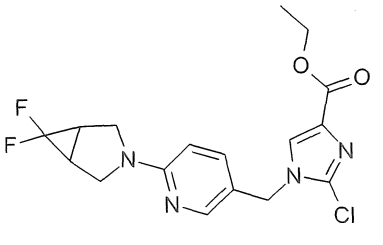
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
4-10		1,11	391	Phương pháp 2
4-11		1,04	428	Phương pháp 2
4-12		1,06	427	Phương pháp 2
4-13		0,99	391	Phương pháp 1
4-14		0,78	388	Phương pháp 1
4-15		1,01	332	Phương pháp 2
4-16		1,04	367	Phương pháp 2

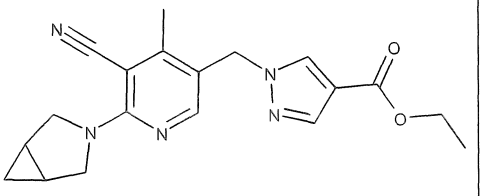
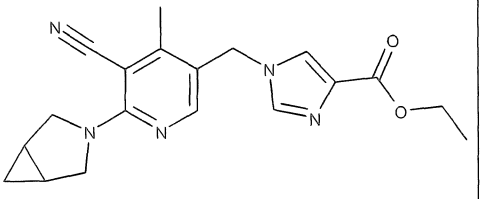
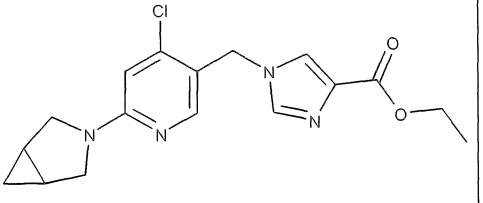
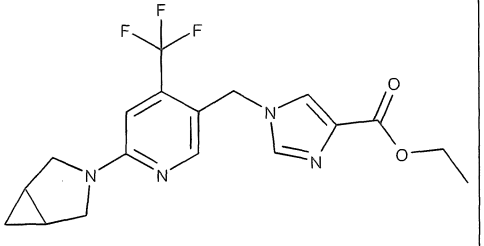
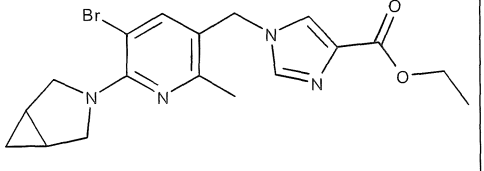
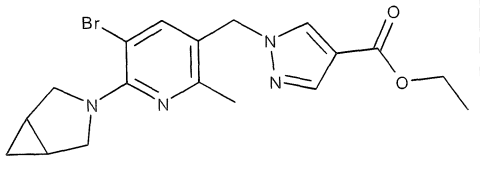
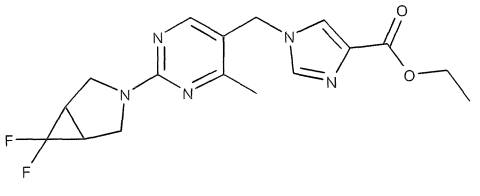
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
4-17		0,97	347	Phương pháp 1
4-18		1,08	347	Phương pháp 2
4-19		0,99	368	Phương pháp 2
4-20		0,98	427	Phương pháp 1
4-21		0,93	416	Phương pháp 2
4-22		1,08	392	Phương pháp 2
4-23		0,83	356	Phương pháp 2

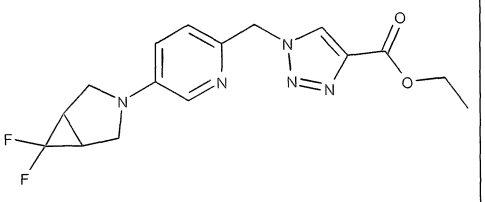
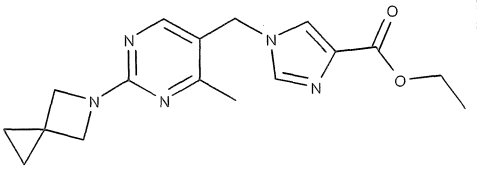
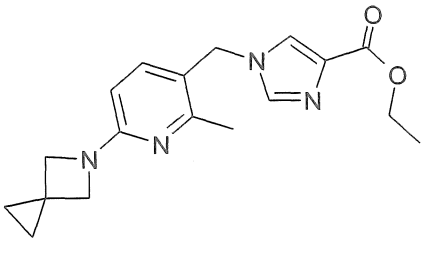
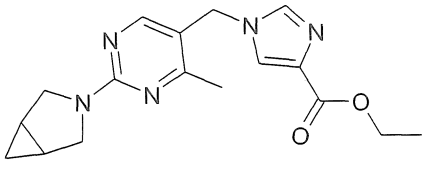
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
4-24		1,07	348	Phương pháp 2
4-25		0,68	350	Phương pháp 2
4-26		0,98	327	Phương pháp 1
4-27		0,95	363	Phương pháp 1
4-28		1,01	397	Phương pháp 2
4-29		0,92	391	Phương pháp 2
4-30		1,14	391	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
4-31		0,78	349	Phương pháp 2
4-32		1,10	383	Phương pháp 2
4-33		1,05	347	Phương pháp 2
4-34		0,72	349	Phương pháp 2
4-35		0,97	383	Phương pháp 1
4-36		1,21	397	Phương pháp 2
4-37		0,90		Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
4-38		0,91	347	Phương pháp 2
4-39		0,92	313	Phương pháp 1
4-40		1,07	338	Phương pháp 1
4-41		1,05	347	Phương pháp 1
4-42		1,02	388	Phương pháp 1
4-43		0,92	388	Phương pháp 1
4-44		1,09	331	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
4-45		0,93	327	Phương pháp 1
4-46		0,98	377	Phương pháp 1
4-47		0,79	377	Phương pháp 2
4-48		1,05	361	Phương pháp 1
4-49		1,03	338	Phương pháp 2
4-50		0,97	383	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
4-51		1,04	352	Phương pháp 2
4-52		0,94	352	Phương pháp 1
4-53		0,96	347	Phương pháp 1
4-54		1,00	381	Phương pháp 1
4-55		1,11		Phương pháp 1
4-56		1,17	405	Phương pháp 2
4-57		0,89	364	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
4-58		0,90	350	Phương pháp 1
4-59		0,85	328	Phương pháp 2
4-60		0,93	327	Phương pháp 2
4-61		0,89	328	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
4-1	Phản ứng được thực hiện trong 10 phút ở 70°C.
4-2	Phản ứng được thực hiện trong 15 phút ở 70°C.
4-3	Phản ứng được thực hiện trong 15 phút ở 70°C.
4-4	Phản ứng được thực hiện trong 48 h ở 90°C.
4-5	Phản ứng được thực hiện trong 10 h ở 130°C.
4-6	Phản ứng được thực hiện trong 4 h ở 120°C.
4-7	Phản ứng được thực hiện trong 10 phút ở 70°C.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
4-8	Phản ứng được thực hiện trong 5 h ở 70°C.
4-9	Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 70°C.
4-10	Phản ứng được thực hiện trong 30 phút ở 80°C.
4-11	Phản ứng được thực hiện trong 10 phút ở 70°C.
4-12	Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 80°C.
4-13	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 80°C.
4-14	Phản ứng được thực hiện trong 4 h ở 80°C.
4-15	Phản ứng được thực hiện trong 10 phút ở 70°C.
4-16	Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 70°C.
4-17	Phản ứng được thực hiện trong 15 h ở 80°C.
4-18	Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 70°C.
4-19	Phản ứng được thực hiện trong 10 phút ở 70°C.
4-20	Phản ứng được thực hiện trong 7 h ở 80°C và trong 2 h ở 90°C.
4-21	Axit camphersulfonic được sử dụng thay cho axit p-toluensulfonic. Phản ứng được thực hiện trong 4 h ở 80°C.
4-22	Phản ứng được thực hiện trong 15 phút ở 70°C.
4-23	Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 90°C.
4-24	Phản ứng được thực hiện trong 15 phút ở 70°C.
4-25	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 70°C.
4-26	Phản ứng được thực hiện trong 5 h ở 90°C.
4-27	Phản ứng được thực hiện trong 15 h ở 90°C.
4-28	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 90°C.
4-29	Phản ứng được thực hiện trong 5 h ở 80°C.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
4-30	Phản ứng được thực hiện trong 30 phút ở 80°C.
4-31	Phản ứng được thực hiện trong 6 h ở 120°C.
4-32	Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 80°C.
4-33	Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 60°C.
4-34	Phản ứng được thực hiện trong 4 h ở 120°C và trong 1 h ở 130°C.
4-35	Phản ứng được thực hiện trong 15 h ở 75°C và trong 12 h ở 80°C.
4-36	Phản ứng được thực hiện trong 30 phút ở 70°C.
4-37	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 70°C và trong 6 h ở 80°C.
4-38	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 80°C.
4-39	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 90°C.
4-40	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 80°C.
4-41	Phản ứng được thực hiện trong 22 h ở 70°C.
4-42	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 90°C.
4-43	Phản ứng được thực hiện trong 48 h ở 80°C.
4-44	Phản ứng được thực hiện trong 3 h ở 70°C.
4-45	Phản ứng được thực hiện trong 20 h ở 80°C.
4-46	Phản ứng được thực hiện trong 4 h ở 80°C.
4-47	Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 80°C.
4-48	Phản ứng được thực hiện trong 20 h ở 80°C.
4-49	Phản ứng được thực hiện trong 5 h ở 70°C.
4-50	Phản ứng được thực hiện trong 5 h ở 90°C.
4-51	Phản ứng được thực hiện trong 16 h ở 60°C.
4-52	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 90°C.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
4-53	Phản ứng được thực hiện trong 22 h ở 70°C.
4-54	Phản ứng được thực hiện trong 22 h ở 70°C.
4-55	Phản ứng được thực hiện trong 20 h ở 70°C.
4-56	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 70°C.
4-57	Phản ứng được thực hiện trong 4 h ở 90°C.
4-58	Phản ứng được thực hiện trong 13 h ở 130°C.
4-59	Phản ứng được thực hiện trong 5 h ở 90°C.
4-60	Phản ứng được thực hiện trong 5 h ở 90°C.
4-61	Phản ứng được thực hiện trong 5 h ở 90°C.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
4-1	Etyl 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
4-2	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	(6-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
4-3	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	(6-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
4-4	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	6,6-diflo-3-[6-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-5	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metanol	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
4-6	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-7	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	5-[6-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-5-azaspiro[2.3]-hexan	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
4-8	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	5-[6-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-5-azaspiro[2.3]-hexan	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-9	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	5-[6-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-5-azaspiro[2.3]-hexan	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-10	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-11	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	(2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
4-12	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-13	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-14	Axit 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyl-etenyl]pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]-pyrimidin-5-yl)metanol	Axit 1H-imidazol-4-carboxylic
4-15	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)-metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	3-[6-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
4-16	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	6,6-diflo-3-[6-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-17	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-18	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
4-19	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	6,6-diflo-3-[6-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
4-20	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-21	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyl-etenyl]pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]-pyrimidin-5-yl)metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-22	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)-metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
4-23	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-24	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)-metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
4-25	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
4-26	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-27	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-28	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	3-[5-(metoxymetyl)-6-(triflometoxy)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-29	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-30	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-31	Etyl 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-2-yl)-metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-32	Etyl 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
4-33	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-34	Etyl 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-2-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-35	Etyl 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-36	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(triflo-metoxy)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	3-[5-(metoxymetyl)-6-(triflometoxy)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-37	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-38	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-39	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-40	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metyl-pyridin-3-yl)metyl]-3-xyano-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metanol	Metyl 3-xyano-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
4-41	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-42	Etyl 1-[(5-xyano-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyridin-3-cacbonitril	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-43	Etyl 1-[(5-xyano-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyridin-3-cacbonitril	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-44	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	3-[6-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-45	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-46	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat

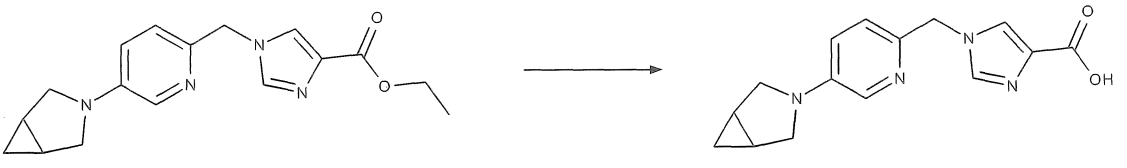
Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
4-47	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-dimetyl-pyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-48	Etyl 1-({2-clo-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]pyridin-3-yl}metyl)-1H-imidazol-4-carboxylat	{2-clo-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl]pyridin-3-yl}-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-49	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-xyanopyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)pyridin-3-cacbonitril	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-50	Etyl 2-clo-1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metanol	Etyl 2-clo-1H-imidazol-4-carboxylat
4-51	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-xyano-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	2-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyridin-3-cacbonitril	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-52	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-xyano-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyridin-3-cacbonitril	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-53	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
4-54	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-(triflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-55	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-56	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
4-57	Etyl 1-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-58	Etyl 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-2-yl)metanol	Etyl 1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
4-59	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyrimidin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(2-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat
4-60	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	(2-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-4-metylpyridin-5-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
4-61	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyrimidin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metyl-pyrimidin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-imidazol-4-carboxylat

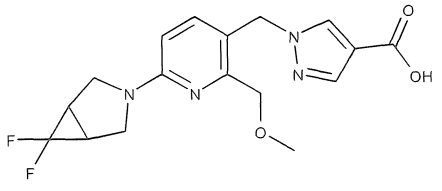
Hợp chất trung gian 5

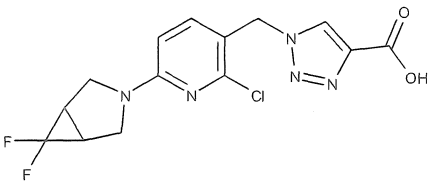
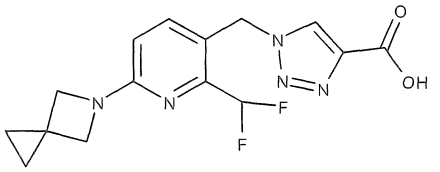
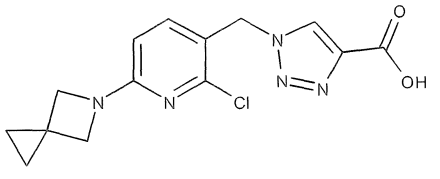
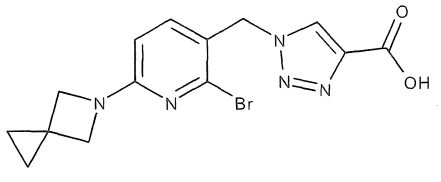
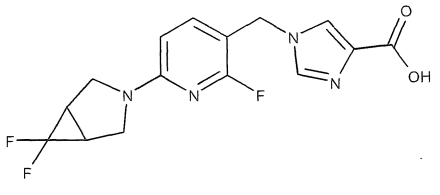
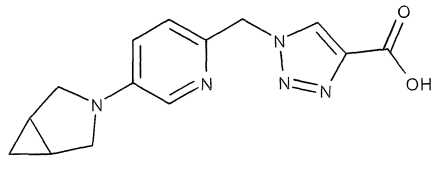
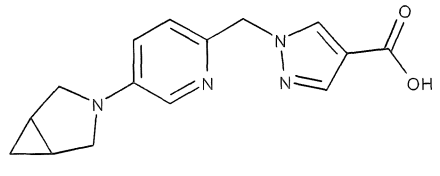
Axit 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

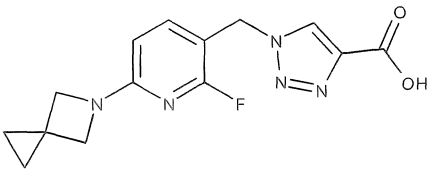
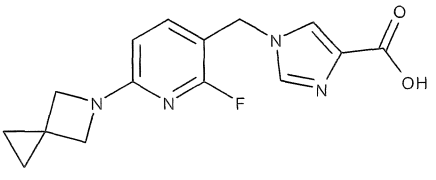
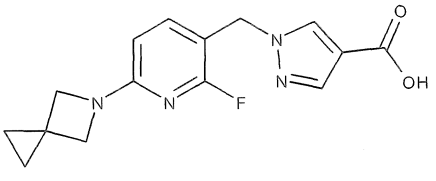
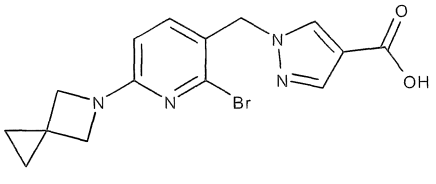
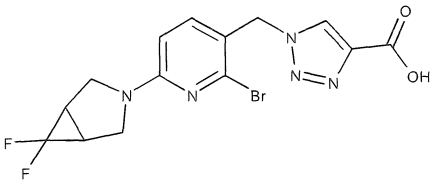
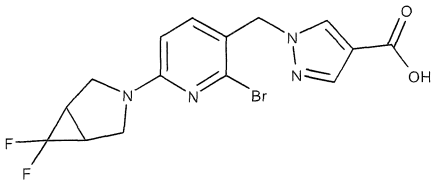
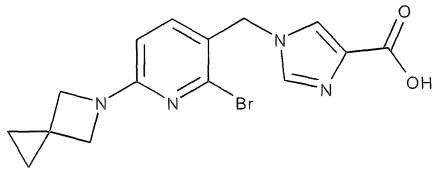


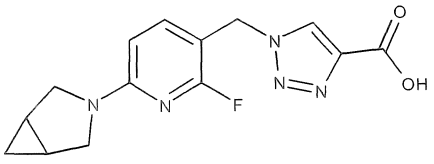
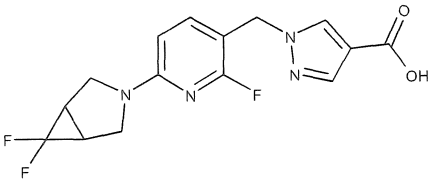
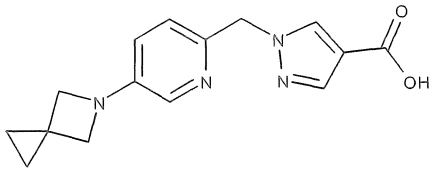
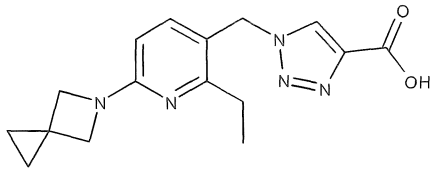
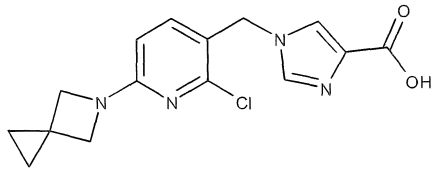
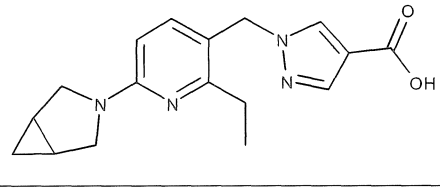
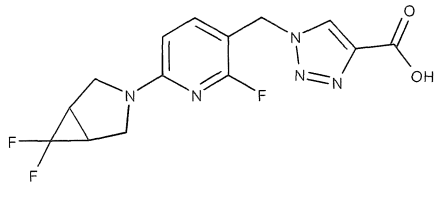
Hỗn hợp gồm etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (162 mg), MeOH (1 mL), THF (1 mL) và KOH (dung dịch nước 4 M, 648 µL) được khuấy trong 3 h ở 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng dung dịch nước HCl (4 M, 648 µL) được bổ sung và dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC (phương pháp 2): t_R = 0,58 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 285 $[M+H]^+$.

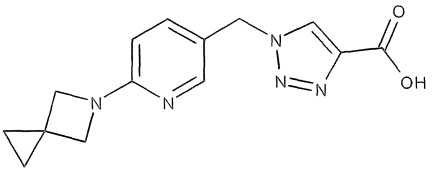
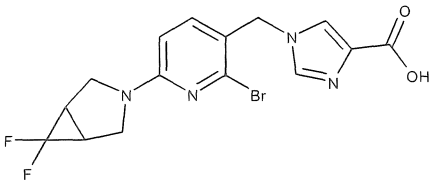
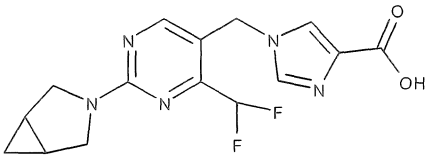
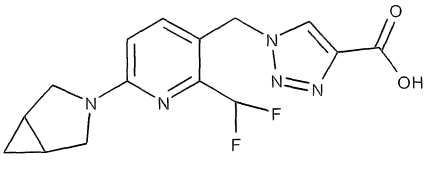
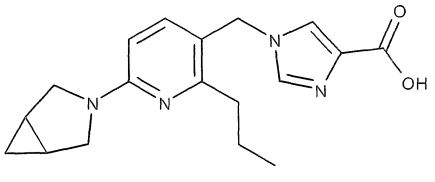
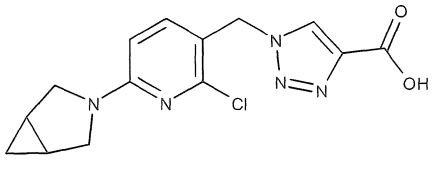
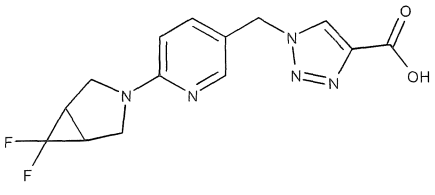
Các hợp chất trung gian 5-1 đến 5-170 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 5:

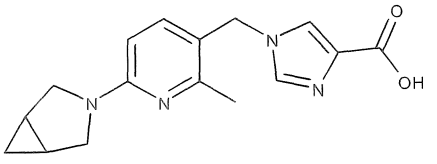
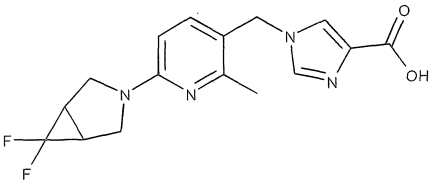
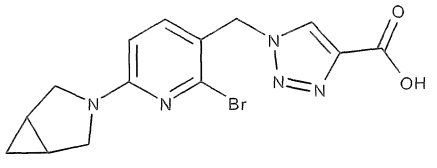
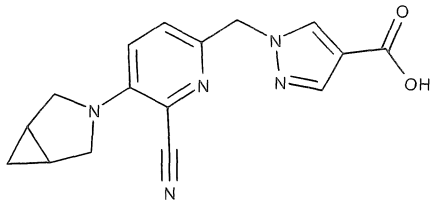
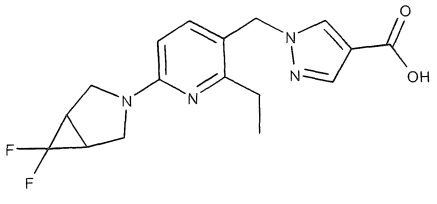
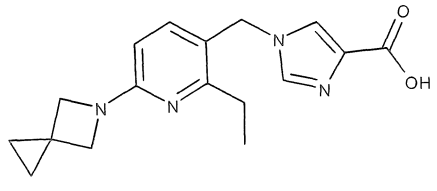
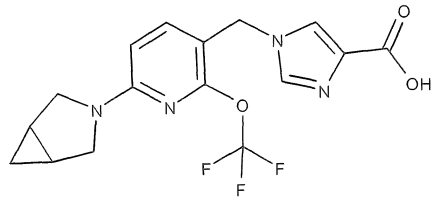
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-1		0,67	365	Phương pháp 2

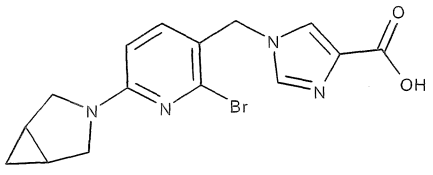
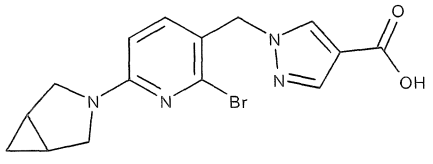
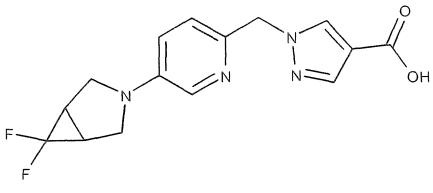
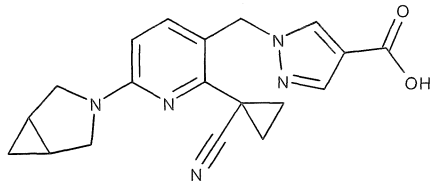
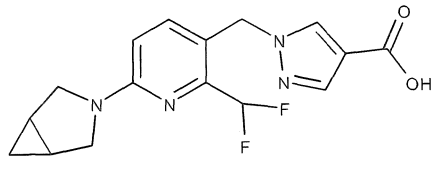
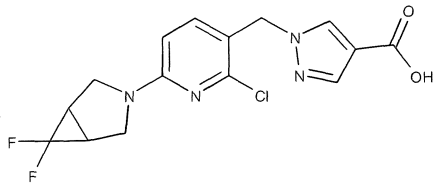
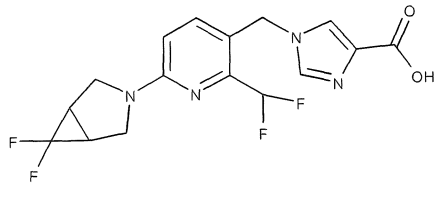
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-2		0,90	356	Phương pháp 2
5-3		0,91	336	Phương pháp 2
5-4		0,89	320	Phương pháp 2
5-5		0,93	364	Phương pháp 2
5-6		0,73		Phương pháp 2
5-7		0,62	286	Phương pháp 2
5-8		0,64	285	Phương pháp 2

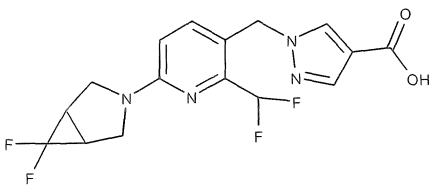
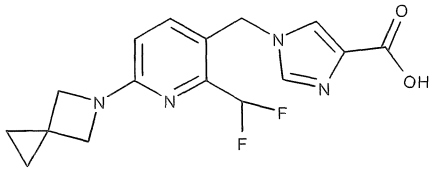
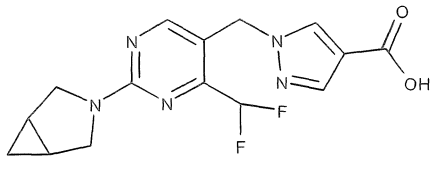
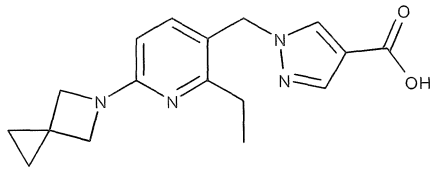
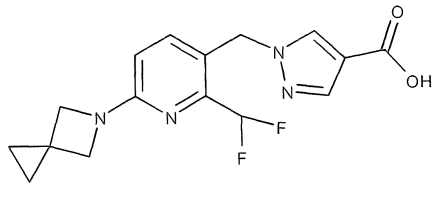
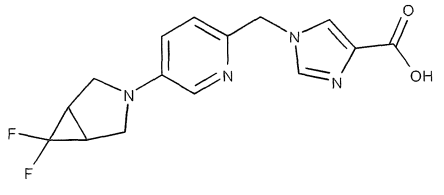
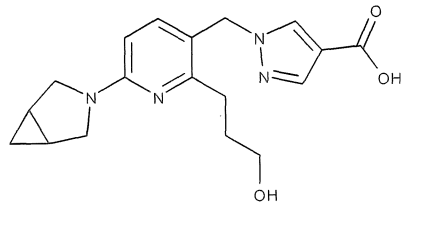
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-9		0,86	304	Phương pháp 2
5-10		0,73		Phương pháp 2
5-11		0,90	303	Phương pháp 2
5-12		0,94	363	Phương pháp 2
5-13		0,91	400	Phương pháp 2
5-14		0,94	399	Phương pháp 1
5-15		0,77		Phương pháp 2

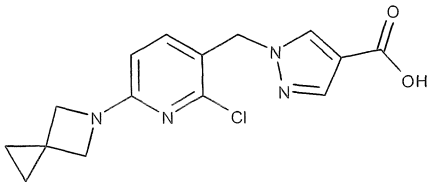
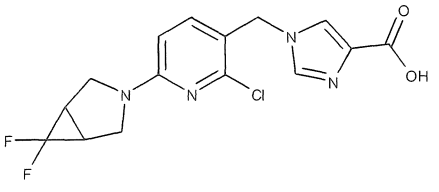
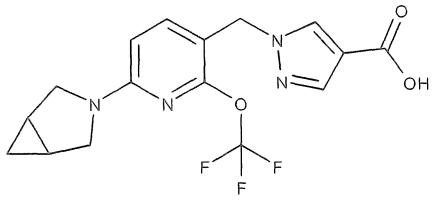
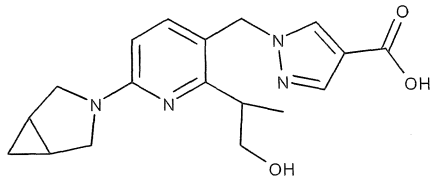
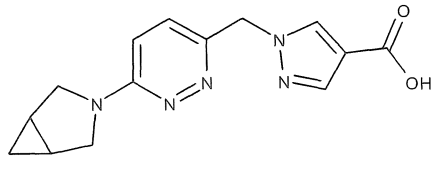
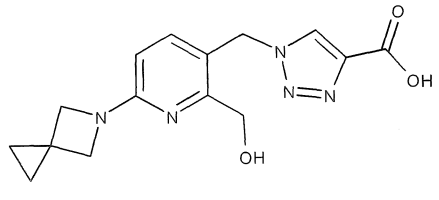
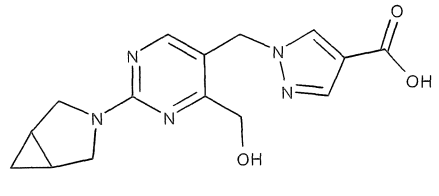
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-16		0,88	304	Phương pháp 2
5-17		0,89	339	Phương pháp 2
5-18		0,66	285	Phương pháp 2
5-19		0,62	314	Phương pháp 2
5-20		0,62		Phương pháp 1
5-21		0,63	313	Phương pháp 2
5-22		0,86	362 $[M+Na]^+$	Phương pháp 2

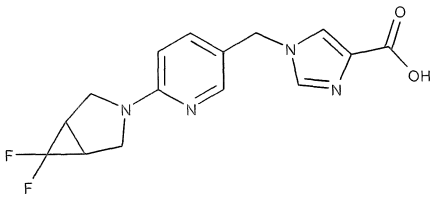
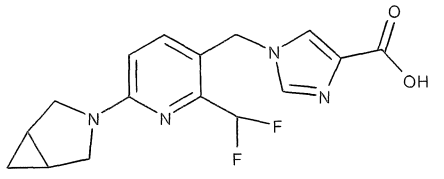
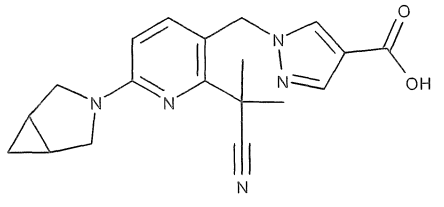
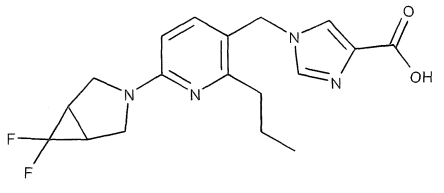
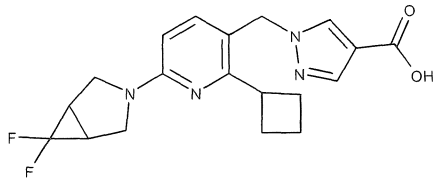
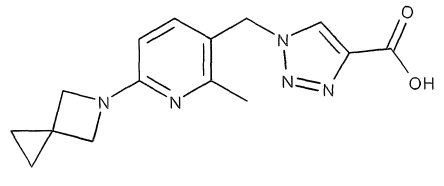
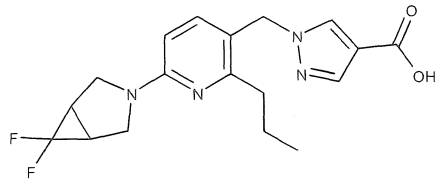
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-23		0,57	286	Phương pháp 2
5-24		0,64		Phương pháp 1
5-25		0,67	336	Phương pháp 2
5-26		0,95	336	Phương pháp 2
5-27		0,71	328	Phương pháp 1
5-28		0,92	320	Phương pháp 2
5-29		0,54	322	Phương pháp 2

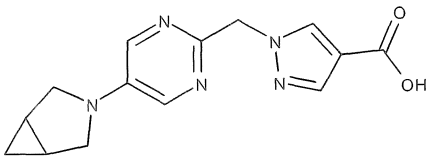
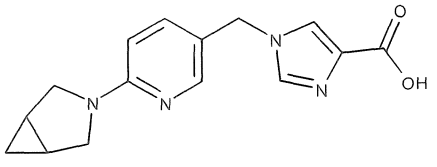
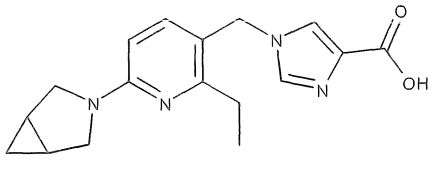
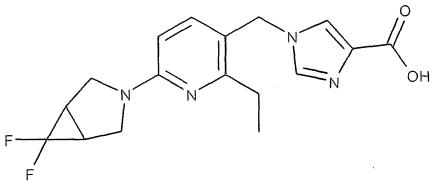
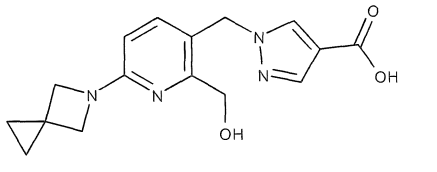
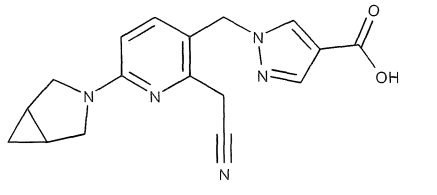
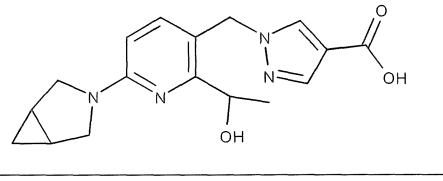
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-30		0,62	299	Phương pháp 1
5-31		0,62	335	Phương pháp 1
5-32		0,84	364	Phương pháp 2
5-33		0,88	310	Phương pháp 2
5-34			349	
5-35		Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo		
5-36		0,88		Phương pháp 2

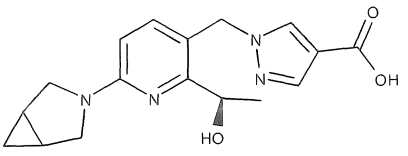
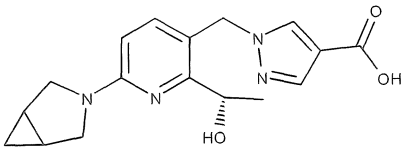
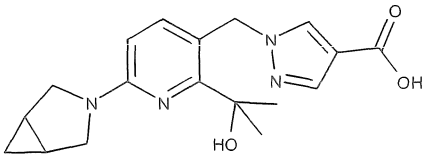
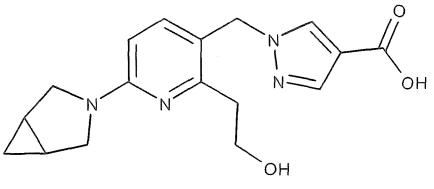
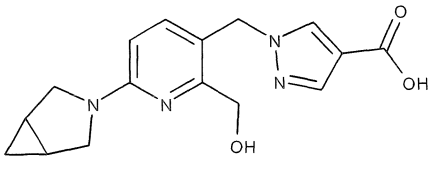
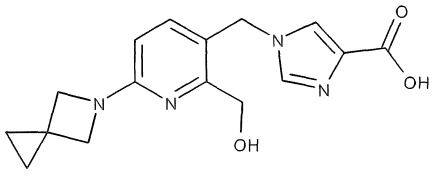
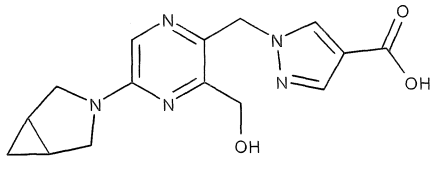
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-37		0,79		Phương pháp 2
5-38		0,97	363	Phương pháp 2
5-39		0,66	321	Phương pháp 2
5-40		0,87	350	Phương pháp 2
5-41		0,66	335	Phương pháp 1
5-42		0,96	355	Phương pháp 2
5-43		0,65	371	Phương pháp 1

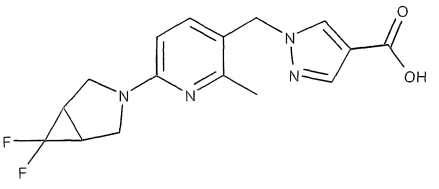
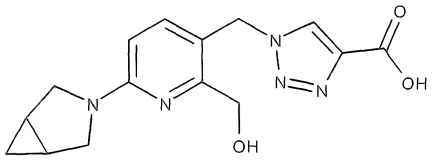
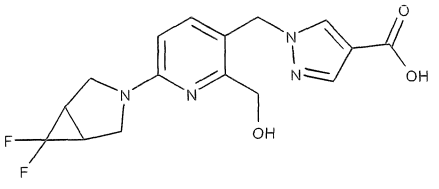
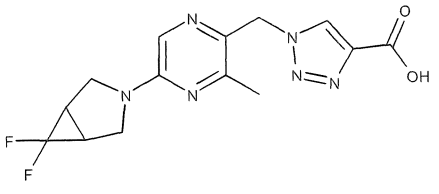
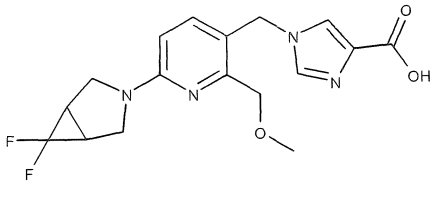
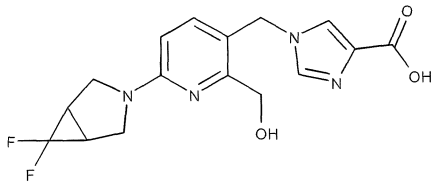
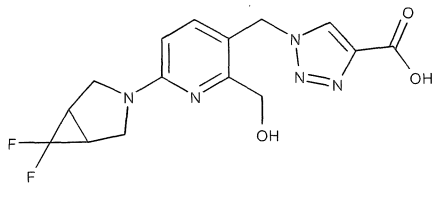
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-44		0,65	371	Phương pháp 1
5-45		0,64		Phương pháp 1
5-46		0,62	336	Phương pháp 1
5-47		0,67	313	Phương pháp 1
5-48		0,64	335	Phương pháp 1
5-49		0,58	321	Phương pháp 2
5-50		0,62	343	Phương pháp 2

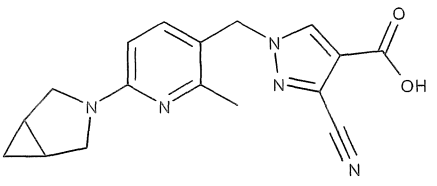
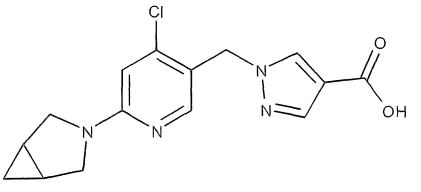
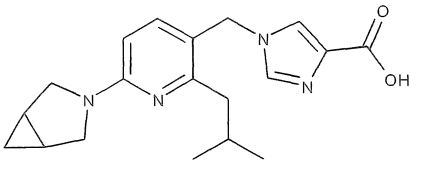
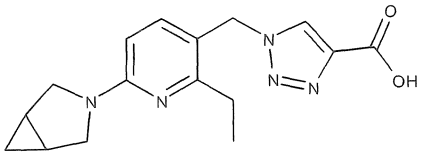
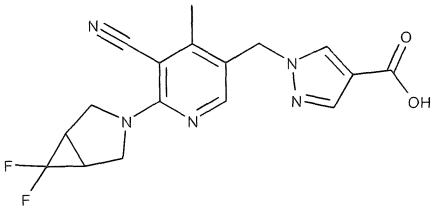
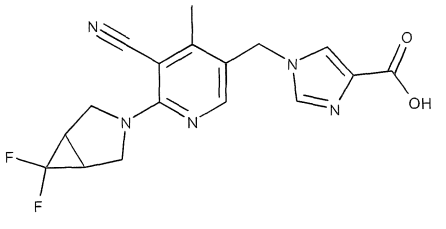
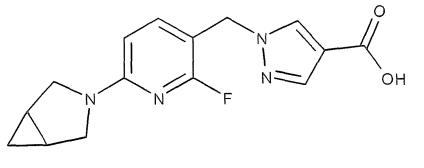
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-51		0,62	319	Phương pháp 1
5-52		0,63	377 $[M+Na]^+$	Phương pháp 1
5-53		1,06	369	Phương pháp 2
5-54		0,65	343	Phương pháp 2
5-55		0,51	286	Phương pháp 2
5-56		0,56	316	Phương pháp 2
5-57		0,66	316	Phương pháp 2

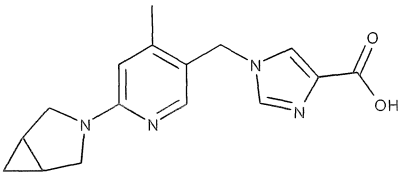
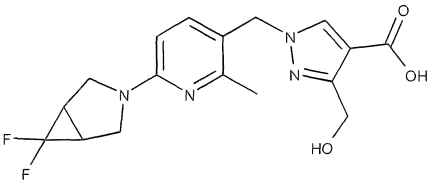
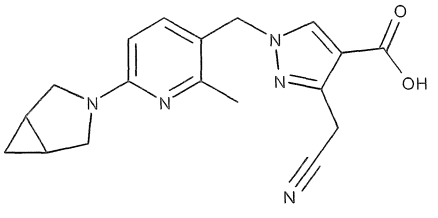
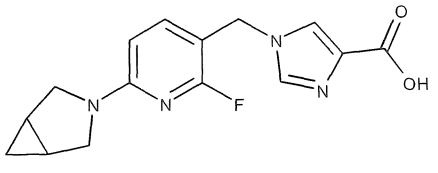
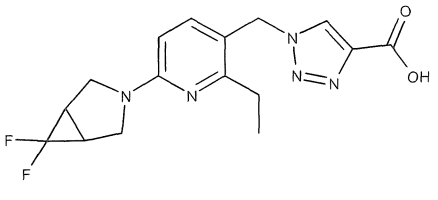
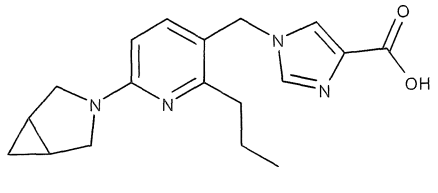
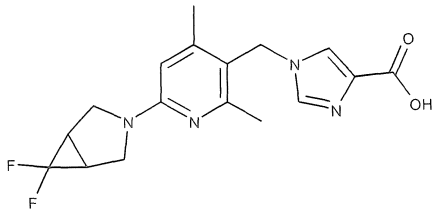
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-58		0,55	321	Phương pháp 1
5-59		0,66	335	Phương pháp 1
5-60		1,04	352	Phương pháp 2
5-61		0,60	363	Phương pháp 2
5-62		0,73	375	Phương pháp 1
5-63		0,59	300	Phương pháp 2
5-64		0,70	363	Phương pháp 1

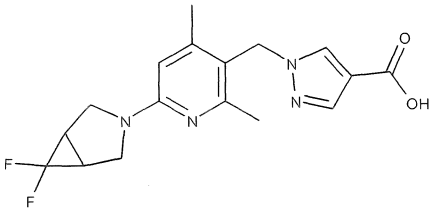
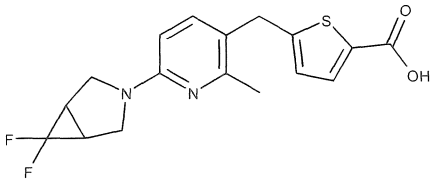
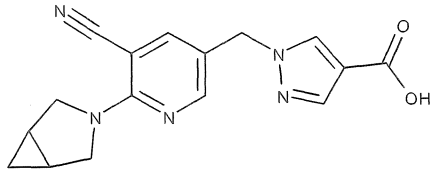
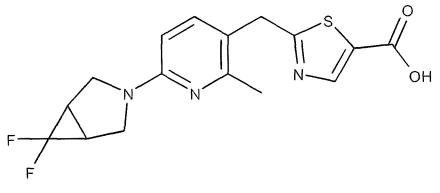
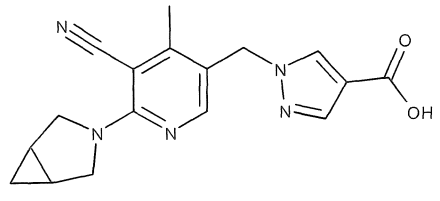
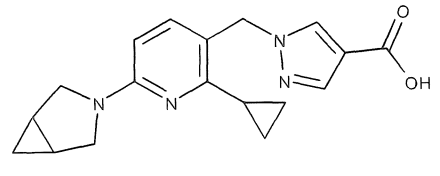
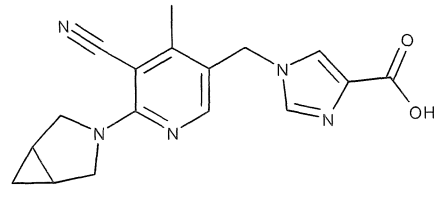
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-65		0,41	286	Phương pháp 1
5-66		0,28	285	Phương pháp 2
5-67		0,40	313	Phương pháp 2
5-68		0,73	349	Phương pháp 1
5-69		0,60	315	Phương pháp 1
5-70		0,76	324	Phương pháp 2
5-71		0,61	329	Phương pháp 2

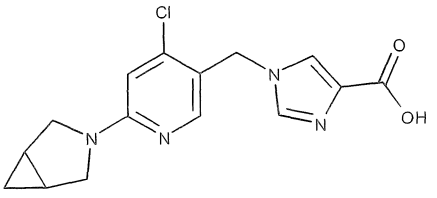
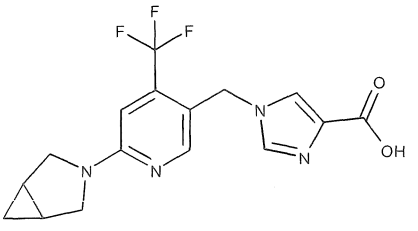
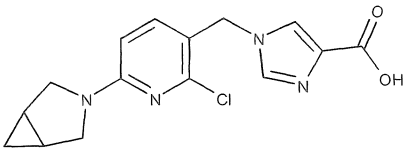
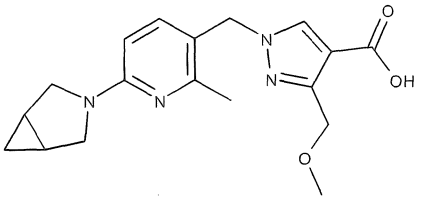
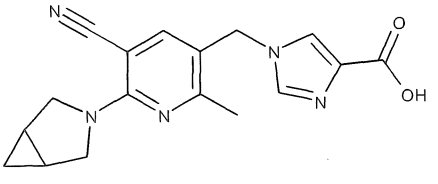
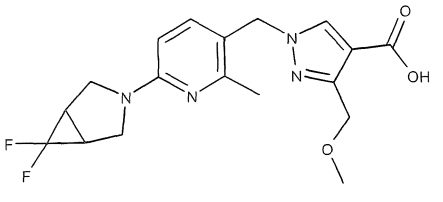
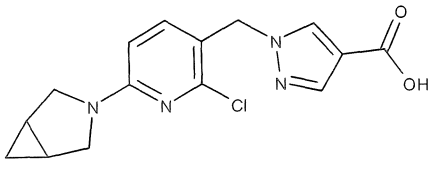
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-72		0,60	329	Phương pháp 2
5-73		0,60	329	Phương pháp 2
5-74		0,63	343	Phương pháp 2
5-75		0,58	329	Phương pháp 2
5-76		0,71	343	Phương pháp 2
5-77		0,59	315	Phương pháp 1
5-78		0,77	316	Phương pháp 2

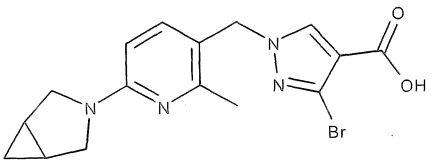
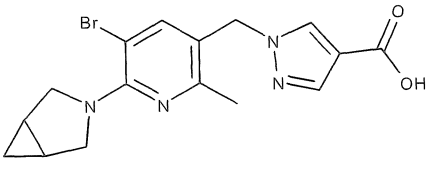
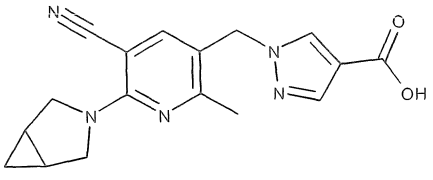
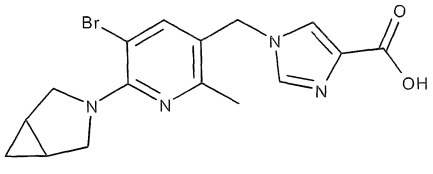
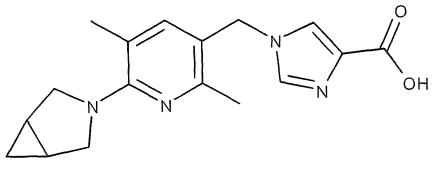
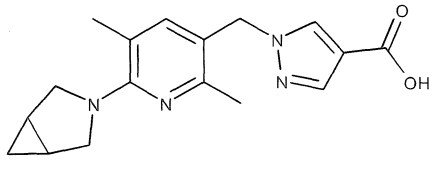
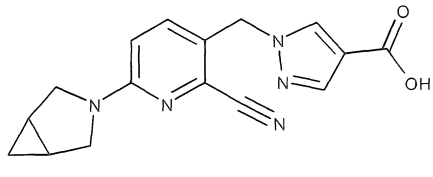
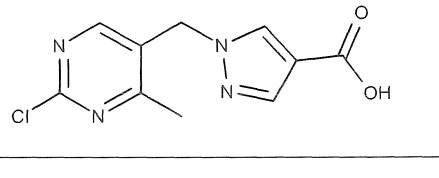
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-79		0,62	335	Phương pháp 2
5-80		0,33	316	Phương pháp 2
5-81		Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo		
5-82		0,83	337	Phương pháp 2
5-83		0,59	365	Phương pháp 2
5-84		0,24	351	Phương pháp 2
5-85		0,44	352	Phương pháp 2

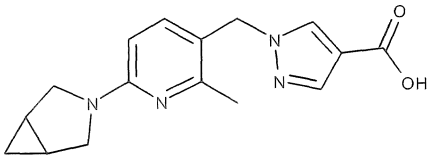
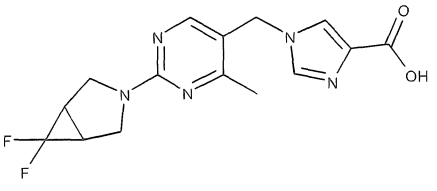
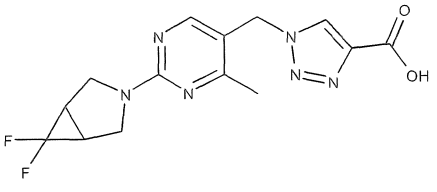
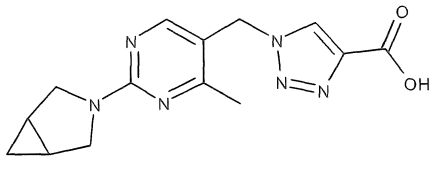
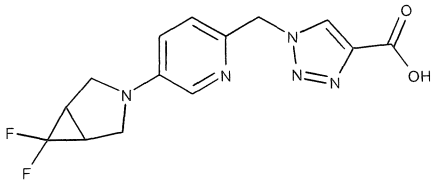
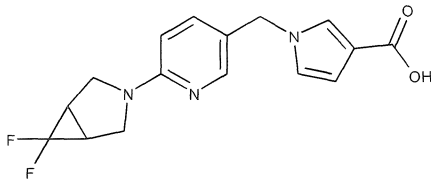
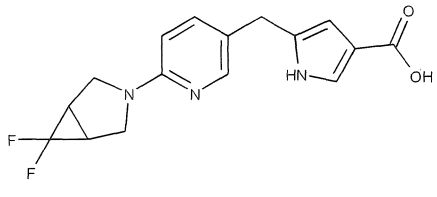
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-86		0,69	324	Phương pháp 1
5-87		0,66	319	Phương pháp 2
5-88		0,62	341	Phương pháp 2
5-89		0,60	314	Phương pháp 2
5-90		0,90	360	Phương pháp 2
5-91		0,75	382 $[M+Na]^+$	Phương pháp 2
5-92		0,92	303	Phương pháp 2

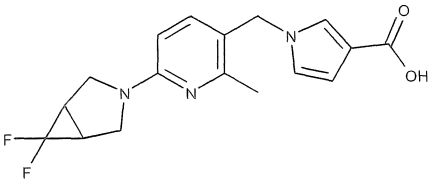
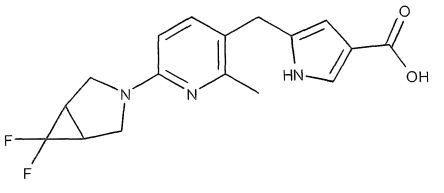
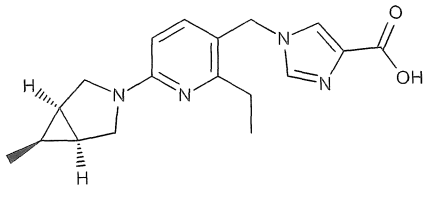
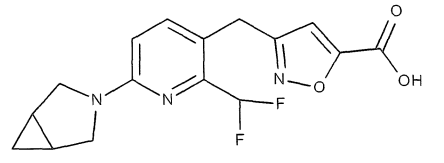
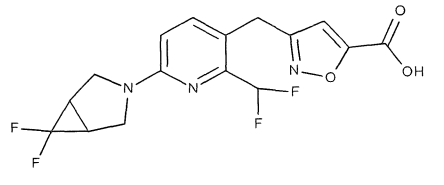
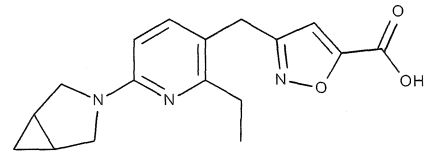
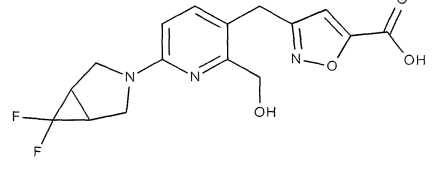
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-93		0,65	299	Phương pháp 1
5-94		0,59	365	Phương pháp 2
5-95		0,64	338	Phương pháp 2
5-96		0,75		Phương pháp 2
5-97		0,63	350	Phương pháp 2
5-98		0,57	327	Phương pháp 2
5-99		0,64	349	Phương pháp 1

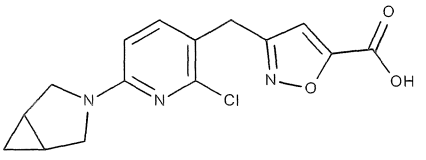
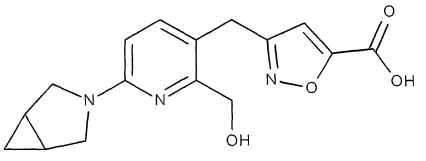
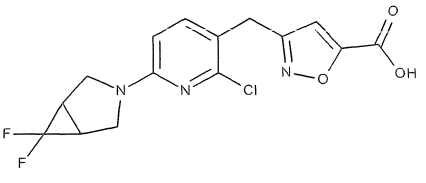
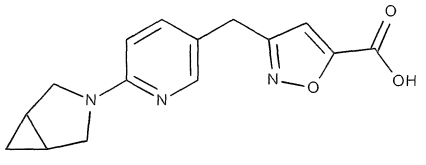
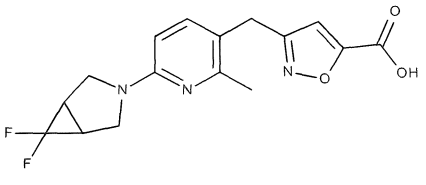
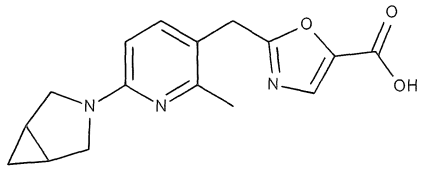
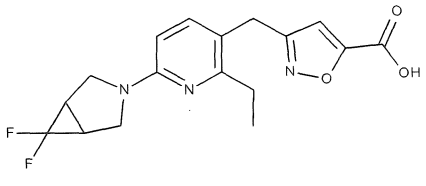
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-100		0,67	349	Phương pháp 2
5-101		0,72	351	Phương pháp 2
5-102		0,86	310	Phương pháp 2
5-103		0,64	352	Phương pháp 2
5-104		0,87	324	Phương pháp 2
5-105		0,70	325	Phương pháp 2
5-106		0,73	322$[M-H]^-$	Phương pháp 2

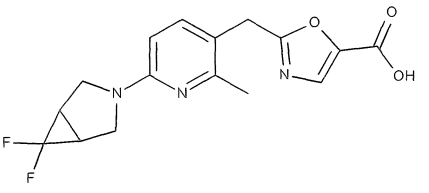
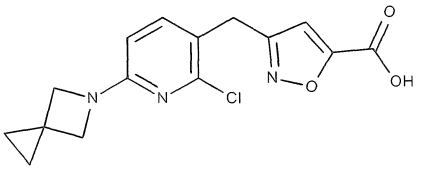
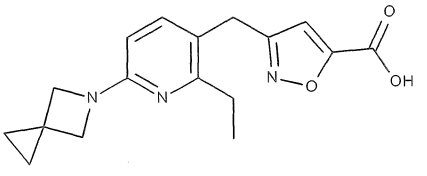
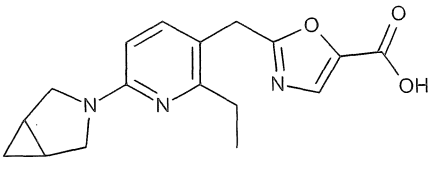
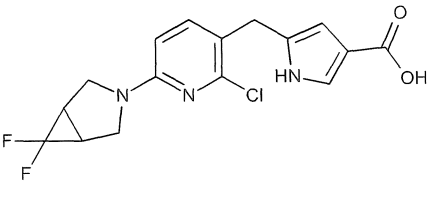
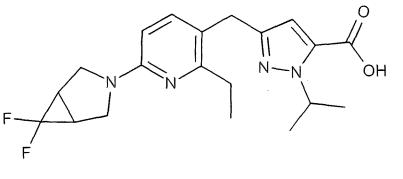
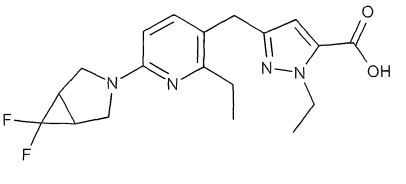
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-107		0,56	319	Phương pháp 2
5-108		0,71	353	Phương pháp 2
5-109		0,78	319	Phương pháp 2
5-110		0,63	343	Phương pháp 2
5-111		0,78	324	Phương pháp 2
5-112		0,64	379	Phương pháp 2
5-113		0,97	319	Phương pháp 2

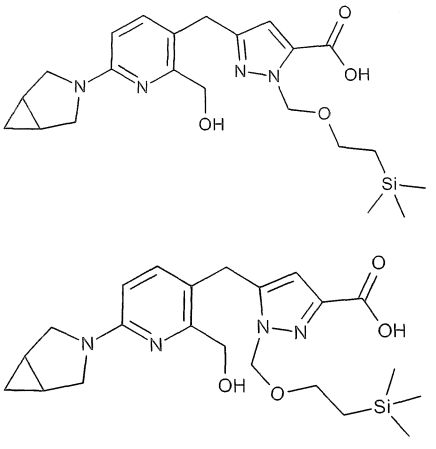
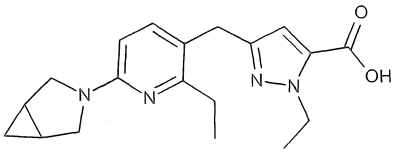
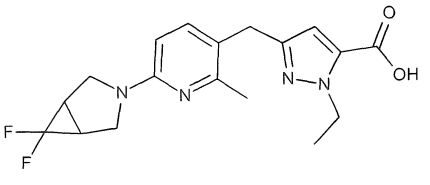
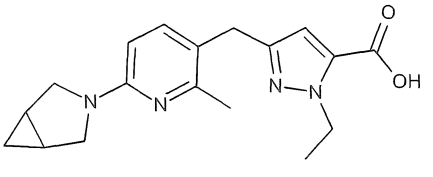
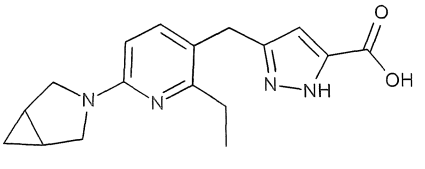
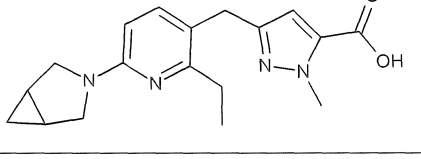
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-114		0,67	378	Phương pháp 2
5-115		0,97	377	Phương pháp 2
5-116		0,95	324	Phương pháp 2
5-117		0,74	377	Phương pháp 1
5-118		0,68	313	Phương pháp 2
5-119		0,65	313	Phương pháp 2
5-120		0,65	310	Phương pháp 1
5-121		0,68	253	Phương pháp 2

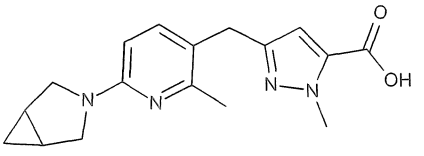
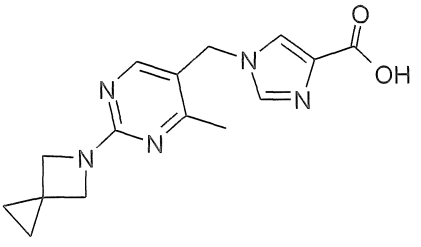
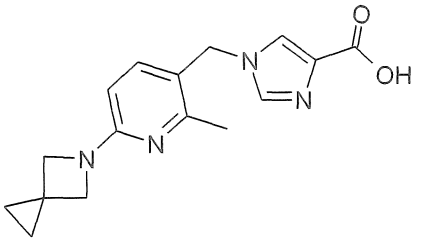
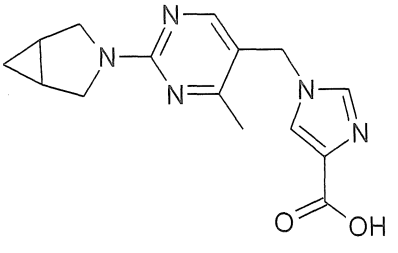
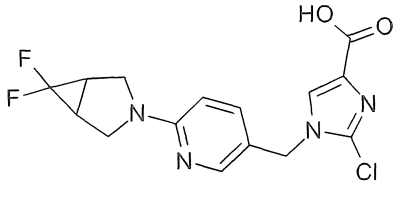
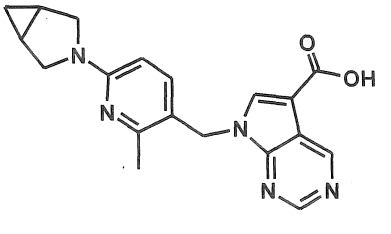
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-122		0,60	299	Phương pháp 2
5-123		0,67	336	Phương pháp 2
5-124		0,74	337	Phương pháp 2
5-125		0,65	301	Phương pháp 2
5-126		0,65	322	Phương pháp 2
5-127		0,62	320	Phương pháp 2
5-128		0,62	320	Phương pháp 2

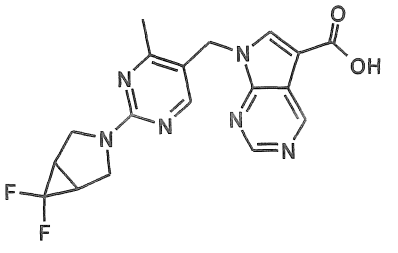
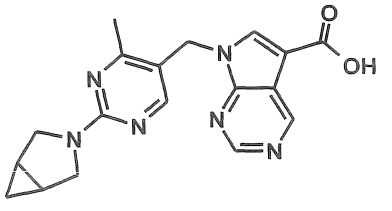
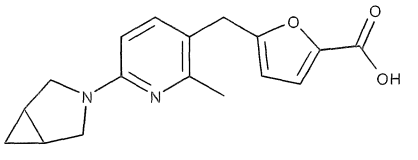
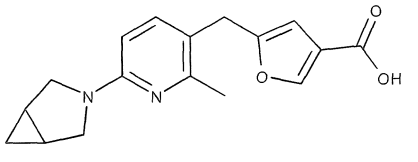
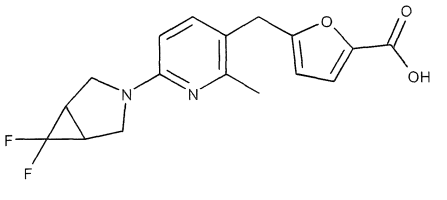
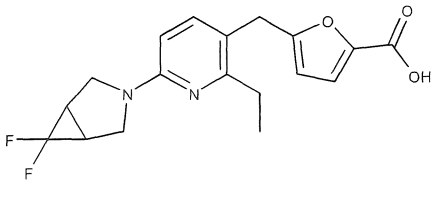
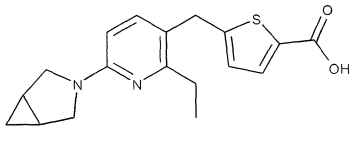
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-129		0,65	334	Phương pháp 2
5-130		0,65	334	Phương pháp 2
5-131		0,73	327	Phương pháp 2
5-132		0,70	336	Phương pháp 1
5-133		0,72	372	Phương pháp 1
5-134		0,65	314	Phương pháp 2
5-135		0,64	352	Phương pháp 1

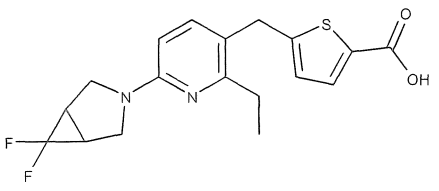
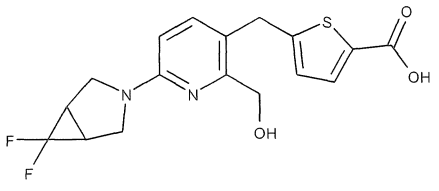
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-136		0,65	320	Phương pháp 1
5-137		0,65	316	Phương pháp 1
5-138		0,99	356	Phương pháp 2
5-139		0,61	286	Phương pháp 1
5-140		0,64	336	Phương pháp 2
5-141		0,61	300	Phương pháp 2
5-142		0,68	350	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-143		0,62	336	Phương pháp 2
5-144		0,98	320	Phương pháp 2
5-145		0,67	314	Phương pháp 2
5-146		0,64	314	Phương pháp 2
5-147		0,94	354	Phương pháp 2
5-148		0,78	391	Phương pháp 2
5-149		0,74	377	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-150	 (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	0,82 và 0,84	445	Phương pháp 2
5-151		0,73	341	Phương pháp 2
5-152		0,71	363	Phương pháp 2
5-153		0,70	327	Phương pháp 2
5-154		0,65	313	Phương pháp 2
5-155		0,71	327	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-156		0,67	313	Phương pháp 2
5-157		0,58	300	Phương pháp 2
5-158		0,63	299	Phương pháp 2
5-159		0,60	300	Phương pháp 2
5-160		0,65	355	Phương pháp 1
5-161		0,63	350	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-162		0,77	387	Phương pháp 1
5-163		0,68	351	Phương pháp 1
5-164		0,67	299	Phương pháp 2
5-165		0,68	299	Phương pháp 2
5-166		0,69	335	Phương pháp 2
5-167		0,72	349	Phương pháp 2
5-168		0,72	329	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
5-169		0,75	365	Phương pháp 2
5-170		0,69	367	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-1	Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-2	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1,5 h ở 70°C.
5-3	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 48 h ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước).
5-4	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 2 h.
5-5	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-6	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1,5 h.
5-7	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1,5 h.
5-9	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1,5 h.
5-10	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1,5 h.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-11	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1,5 h.
5-12	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 2 h.
5-13	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-14	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 45 phút ở 70°C.
5-15	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1,5 h.
5-16	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-17	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1,5 h.
5-19	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2 h ở 50°C.
5-20	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 20 phút ở 70°C.
5-21	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-22	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-23	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 0,1 h.
5-24	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 45 phút ở 70°C.
5-25	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 4 h ở 50°C.
5-26	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-27	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2 h ở 70°C.
5-28	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-29	Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-30	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-31	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1,5 h ở 50°C.
5-32	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-33	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 1 h.
5-34	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 1,5 h.
5-35	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 5 h ở 50°C.
5-36	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-37	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-38	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 3 h.
5-40	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 1 h.
5-41	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 8 h.
5-42	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 40°C trong 4 h.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-43	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 45 phút ở 70°C.
5-44	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2 h ở 70°C.
5-45	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 45 phút ở 70°C.
5-46	Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 48 h ở 50°C.
5-47	Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 4 h ở 50°C.
5-48	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2 h ở 70°C.
5-49	Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 50°C.
5-50	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở 40°C.
5-51	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 1 h ở 70°C.
5-52	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 40 phút ở 70°C.
5-53	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 2 h.
5-54	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-55	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 5 h.
5-56	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 2 h.
5-57	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF trong 4 h ở 80°C.
5-58	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1,4-dioxan trong 3 h ở 50°C.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-59	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 40 phút ở 70°C.
5-60	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 48 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-61	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-62	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2 h ở 70°C.
5-63	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2 h ở 50°C.
5-64	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2 h ở 70°C.
5-65	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 1,5 h ở 70°C.
5-66	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-67	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 60°C.
5-68	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 40°C.
5-69	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 4 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-70	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 15 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-71	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 6 h ở 50°C.
5-72	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2,5 h ở 70°C.
5-73	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2,5 h ở 70°C.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-74	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2,5 h ở 70°C.
5-75	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 12 h ở 50°C.
5-76	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 50 phút ở nhiệt độ trong phòng.
5-77	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 4 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-78	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 4 h ở 50°C.
5-79	Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở 50°C.
5-80	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-81	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF trong 6 h ở 80°C và trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-82	LiOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / MeOH trong 12 h ở 50°C.
5-83	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 40°C.
5-84	Phản ứng được thực hiện trong 4 h ở 40°C.
5-85	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-86	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 6 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-87	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 3 h ở 70°C.
5-88	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 70°C.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-89	Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở 50°C.
5-90	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 4,5 h ở 50°C.
5-91	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 50°C.
5-92	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 50°C.
5-93	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 2,5 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-94	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1,4-dioxan trong 1 h ở 90°C.
5-95	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-96	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 70°C.
5-97	Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở 50°C.
5-98	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 70°C.
5-99	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 70°C.
5-100	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 70°C.
5-101	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-102	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 70°C.
5-103	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-104	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 60°C.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-105	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-106	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 60°C.
5-107	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2,5 h ở 70°C.
5-108	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2,5 h ở 70°C.
5-109	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở 40°C.
5-110	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 7 h ở 60°C.
5-111	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 70°C.
5-112	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 20 h ở 50°C.
5-113	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở 40°C.
5-114	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2,5 h ở 60°C.
5-115	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 50°C.
5-116	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1,5 h ở 70°C.
5-117	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 2 h ở 70°C.
5-118	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1 h ở 70°C.
5-119	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1,5 h ở 70°C.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-120	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 4 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-121	LiOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF/nước trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-122	Phản ứng được thực hiện trong 48 h ở 50°C.
5-123	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-124	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1,5 h ở 50°C.
5-125	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở 50°C.
5-126	Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 50°C.
5-127	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2 ngày ở 70°C.
5-128	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 5 ngày ở 70°C.
5-129	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 35 h ở 70°C và trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng.
5-130	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 24 h ở 70°C và trong 2 ngày ở 50°C.
5-131	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong h ở nhiệt độ trong phòng.
5-132	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng.
5-133	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng.
5-134	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 4 h ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-135	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng.
5-136	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1.5 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-137	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2.5 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-138	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng.
5-139	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1.5 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-140	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 16 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-141	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 16 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-142	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 72 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-143	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 18 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-144	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 50 °C.
5-145	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 30 phút ở 50 °C.
5-146	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 5 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-147	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 80 °C.
5-148	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 17 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-149	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 17 h ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-150	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-151	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1,5 h ở 40°C.
5-152	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 3 h ở 40°C.
5-153	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 45 phút ở 40°C.
5-154	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-155	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 5 ngày ở nhiệt độ trong phòng.
5-156	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong THF trong 16 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-157	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 1 h ở 40°C.
5-158	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-159	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 1 h ở 40°C.
5-160	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong 1,4-dioxan / nước 2:1 trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng.
5-161	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH / dioxan trong 4 h ở 50°C. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước).
5-162	LiOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 6 h ở 75°C.
5-163	LiOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong MeOH trong 16 h ở 75°C.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
5-164	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-165	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 2 h.
5-166	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1,5 h.
5-167	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1,5 h.
5-168	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện trong EtOH ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 h.
5-169	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 70°C trong 1 h.
5-170	NaOH được sử dụng thay cho KOH. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong 2 h.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-1	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-2	Axit 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-3	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-4	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-5	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-6	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-7	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-8	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-9	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-10	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-11	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-12	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-13	Axit 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-14	Axit 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-15	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-16	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-17	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-18	Axit 1-[(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-19	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-20	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-21	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-22	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-23	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-24	Axit 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-25	Axit 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-(diflometyl)-pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4(diflometyl)pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-26	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-27	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-28	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-29	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-30	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-31	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-32	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-33	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-6-xyanopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-6-xyanopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-34	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-35	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-36	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-37	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-38	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-39	Axit 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-40	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-xyanoxyclopropyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-xyanoxyclopropyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-41	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-42	Axit 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-43	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-44	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-45	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-46	Axit 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-(diflometyl)-pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(diflometyl)pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-47	Axit 1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-48	Axit 1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-49	Axit 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-50	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(3-hydroxypropyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(3-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-51	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-52	Axit 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-53	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-54	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(1-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-55	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridazin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridazin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-56	Axit 1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-57	Axit 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-(hydroxymetyl)-pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(hydroxymetyl)pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-58	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-59	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-60	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(1-xyano-1-metyletyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-xyano-1-metyletyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-61	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-62	Axit 1-[(2-xyclobutyl-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-xyclobutyl-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-63	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-64	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-65	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyrimidin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyrimidin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-66	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-67	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-68	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-69	Axit 1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat trifloaxetat
5-70	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(xyanometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(xyanometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-71	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(1-hydroxyetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-72	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-73	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-[(1S)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-74	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-75	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(2-hydroxyetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-76	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-77	Axit 1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-78	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-(hydroxymetyl)-pyrazin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-(hydroxymetyl)pyrazin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-79	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-80	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-81	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-82	Axit 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-metylpyrazin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-metylpyrazin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-83	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-84	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-85	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-86	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-xyano-1H-pyrazol-4-carboxylic	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-xyano-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-87	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-88	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(2-metylpropyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(2-metylpropyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-89	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-90	Axit 1-[(5-xyano-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-xyano-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-91	Axit 1-[(5-xyano-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-xyano-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-92	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-93	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-94	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 3-(clometyl)-1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-95	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-96	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-97	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-98	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-99	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-100	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-101	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylic	Etyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]thiophen-2-carboxylat
5-102	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-xyanopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyanopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-103	Axit 2-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic	Metyl 2-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat
5-104	1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic acid	etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-105	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-xyclopropylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyclopropylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-106	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-xyano-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-107	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-108	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-109	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-110	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(metoxymetyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(metoxymetyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-111	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-112	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(metoxy-metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(metoxymetyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-113	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-114	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-bromo-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-bromo-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-115	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-116	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-117	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-118	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2,5-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,5-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-119	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2,5-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,5-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-120	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-xyanopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyanopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-121	Axit 1-[(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-122	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
5-123	Axit 1-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-124	Axit 1-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-125	Axit 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-126	Axit 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
5-127	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylic	Metyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat
5-128	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylic	Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat
5-129	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylic	Metyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat
5-130	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylic	Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat
5-131	Axit 1-({2-etyl-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]pyridin-3-yl}metyl)-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-({2-etyl-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]pyridin-3-yl}metyl)-1H-imidazol-4-carboxylat
5-132	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-133	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-134	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-135	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-136	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-137	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-138	Axit 3-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-139	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-140	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-141	Axit 2-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxylic	Metyl 2-[1-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-2-metoxy-2-oxoetyl]-1,3-oxazol-5-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-142	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-143	Axit 2-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxylic	Etyl 2-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxylat
5-144	Axit 3-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-145	Axit 3-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
5-146	Axit 2-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxylic	Metyl 2-[1-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)-2-metoxy-2-oxoetyl]-1,3-oxazol-5-carboxylat
5-147	Axit 5-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylic	Metyl 5-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat
5-148	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat
5-149	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat

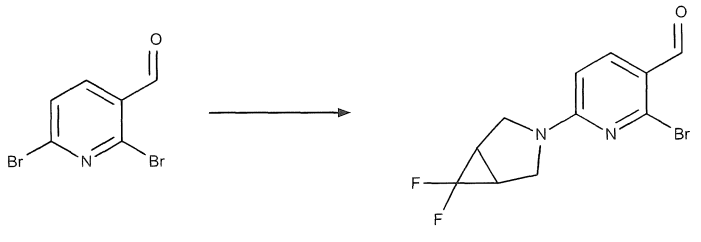
Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-150	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylic và Axit 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylic (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat và Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)
5-151	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat
5-152	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat
5-153	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat
5-154	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-5-carboxylat
5-155	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat
5-156	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-157	Axit 1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyrimidin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyrimidin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-158	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-159	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyrimidin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyrimidin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-160	Axit 2-clo-1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 2-clo-1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
5-161	Axit 7-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic	Metyl 7-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat
5-162	Axit 7-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic	Metyl 7-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat
5-163	Axit 7-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic	Metyl 7-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat
5-164	Axit 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylic	Metyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylat
5-165	Axit 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-3-carboxylic	Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-3-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
5-166	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylic	Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylat
5-167	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylic	Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylat
5-168	Axit 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-ethyl-pyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylic	Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat
5-169	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylic	Etyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat
5-170	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylic	Etyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat

Hợp chất trung gian 6

2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt

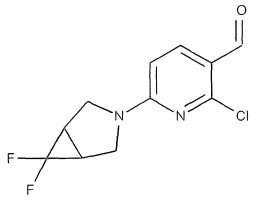
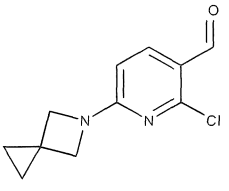
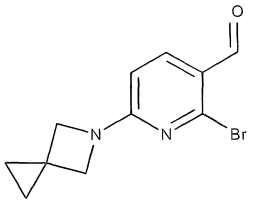
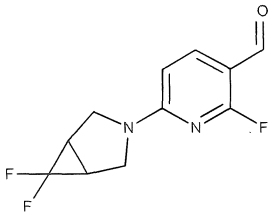
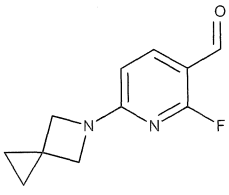


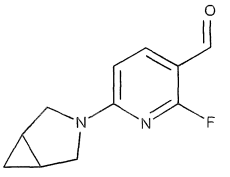
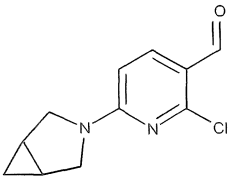
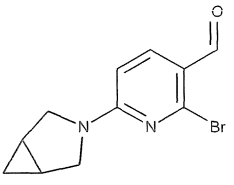
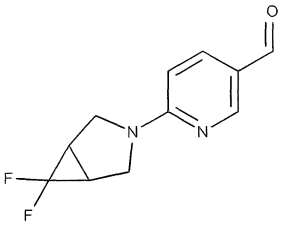
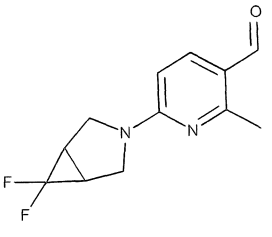
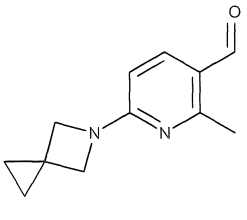
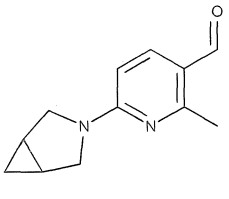
Trong môi trường argon hỗn hợp gồm 2,6-dibromopyridin-3-carbaldehyt (5,0 g), 6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (3,0 g) và DIPEA (8 mL) trong DMF (50 mL) được khuấy ở 50°C trong 12 h. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được cô đặc trong chân không, được làm phân bố giữa nước và EtOAc

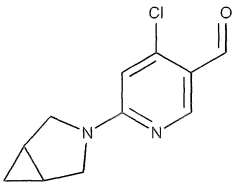
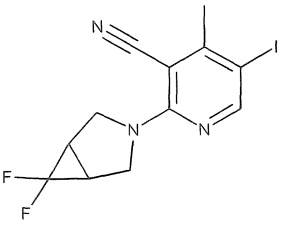
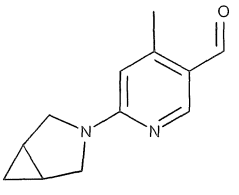
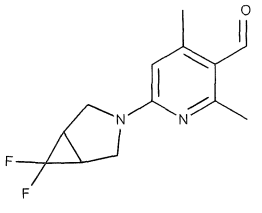
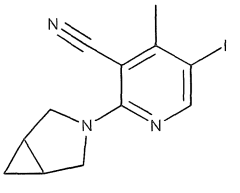
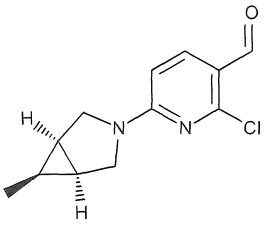
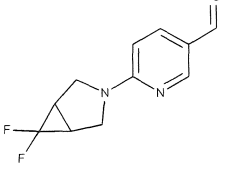
và các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 85:15 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,03 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 303 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 6-1 đến 6-19 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 6:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
6-1		1,02	259	Phương pháp 2
6-2		1,03	223	Phương pháp 2
6-3		1,05	267	Phương pháp 2
6-4		0,94	243	Phương pháp 2
6-5		0,95	207	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
6-6		0,95	207	Phương pháp 2
6-7		0,99	223	Phương pháp 2
6-8		1,04	267	Phương pháp 2
6-9		0,65	225	Phương pháp 2
6-10		0,70	239	Phương pháp 2
6-11		0,91	203	Phương pháp 1
6-12		0,59	203	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
6-13		0,87	223	Phương pháp 1
6-14		1,16	362	Phương pháp 1
6-15		0,91	203	Phương pháp 1
6-16		0,98	253	Phương pháp 1
6-17		1,17	326	Phương pháp 1
6-18		1,10	237	Phương pháp 2
6-19		0,86	225	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
6-4	K_2CO_3 được sử dụng làm bazơ thay cho DIPEA. Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng.
6-5	K_2CO_3 được sử dụng làm bazơ thay cho DIPEA. Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng.
6-6	K_2CO_3 được sử dụng làm bazơ thay cho DIPEA. Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng.
6-7	Phản ứng được thực hiện trong 6 h ở 90°C.
6-8	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
6-9	K_2CO_3 được sử dụng làm bazơ thay cho DIPEA. Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 80°C.
6-10	$KHCO_3$ được sử dụng làm bazơ thay cho DIPEA. Phản ứng được thực hiện trong DMSO trong 12 h ở 80°C.
6-11	$KHCO_3$ được sử dụng làm bazơ thay cho DIPEA. Phản ứng được thực hiện trong DMSO trong 12 h ở 80°C.
6-12	$KHCO_3$ được sử dụng làm bazơ thay cho DIPEA. Phản ứng được thực hiện trong DMSO trong 48 h ở 45°C.
6-13	$KHCO_3$ được sử dụng làm bazơ thay cho DIPEA. Phản ứng được thực hiện trong DMSO trong 4 h ở 45°C.
6-14	Phản ứng được thực hiện trong DMSO trong 12 h ở 60°C.
6-15	$KHCO_3$ được sử dụng làm bazơ thay cho DIPEA. Phản ứng được thực hiện trong DMSO trong 12 h ở 60°C.
6-16	Phản ứng được thực hiện trong 24 h ở 70°C.
6-17	Phản ứng được thực hiện trong 18 h ở 50°C.
6-18	Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở 50°C.

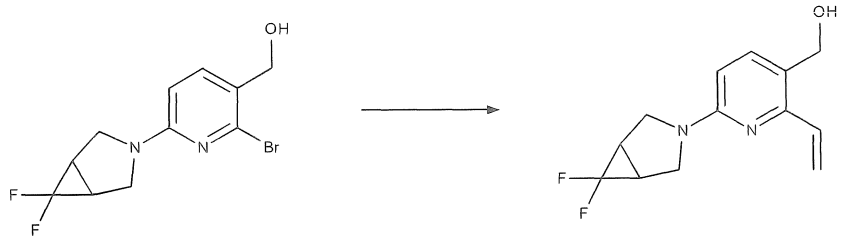
Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
6-1	2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-carbaldehyt	2,6-Diclopyridin-3-carbaldehyt	6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-2	6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-carbaldehyt	2,6-Diclopyridin-3-carbaldehyt	5-Azaspiro[2.3]hexan trifloaxetat
6-3	6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-carbaldehyt	2,6-Dibromopyridin-3-carbaldehyt	5-Azaspiro[2.3]hexan trifloaxetat
6-4	6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-carbaldehyt	2,6-Diflopyridin-3-carbaldehyt	6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-5	6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-carbaldehyt	2,6-Diflopyridin-3-carbaldehyt	5-Azaspiro[2.3]hexan hemioxalat
6-6	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-carbaldehyt	2,6-Diflopyridin-3-carbaldehyt	3-azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-7	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-carbaldehyt	2,6-Diclopyridin-3-carbaldehyt	3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-8	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-carbaldehyt	2,6-Dibromopyridin-3-carbaldehyt	3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-9	6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt	6-Clopyridin-3-carbaldehyt	6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-10	6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt	6-Clo-2-metyl-pyridin-3-carbaldehyt	6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-11	6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt	6-Clo-2-metyl-pyridin-3-carbaldehyt	5-Azaspiro[2.3]hexan trifloaxetat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
6-12	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt	6-Clo-2-metyl-pyridin-3-carbaldehyt	3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-13	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-carbaldehyt	4,6-Diclopyridin-3-carbaldehyt	3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-14	2-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-5-iodo-4-metylpyridin-3-cacbonitril	2-Clo-5-iodo-4-metylpyridin-3-cacbonitril	6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-15	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-carbaldehyt	6-Clo-4-metyl-pyridin-3-carbaldehyt	3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-16	6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-carbaldehyt	6-Clo-2,4-dimetyl-pyridin-3-carbaldehyt	6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-17	2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-iodo-4-metylpyridin-3-cacbonitril	2-Clo-5-iodo-4-metylpyridin-3-cacbonitril	3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua
6-18	2-Clo-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-pyridin-3-carbaldehyt	2,6-Diclopyridin-3-carbaldehyt	(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua (Thu được bằng cách tách các chất đồng phân không đối quang của tert-butyl 6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat bằng sắc ký RP tiêu chuẩn và tách loại nhóm bảo vệ bằng Hcl trong EtOAc)

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
6-19	6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt	6-flopyridin-3-carbaldehyt	6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan hydroclorua

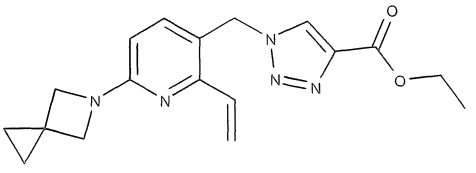
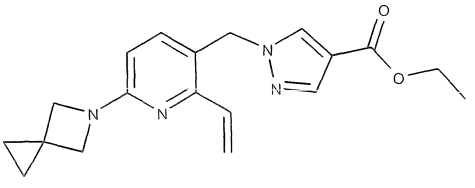
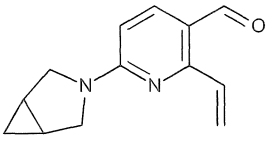
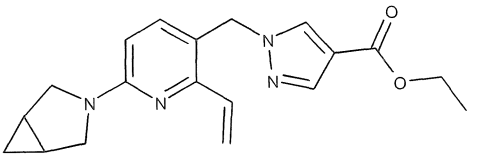
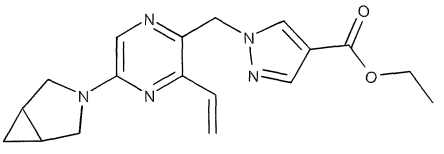
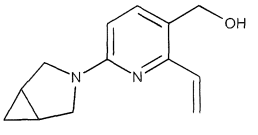
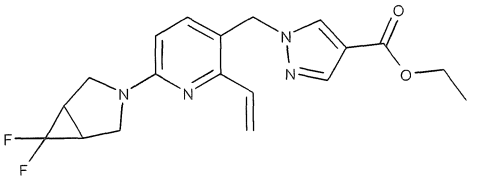
Hợp chất trung gian 7

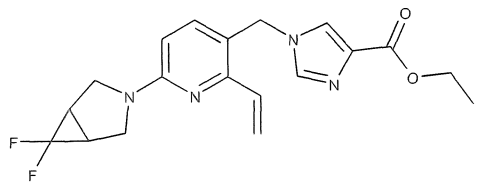
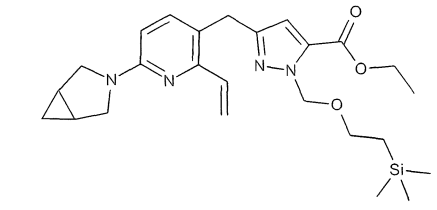
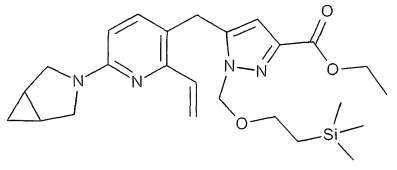
(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metanol



Hỗn hợp gồm (2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol (100 mg), kali vinyltrifloborat (60 mg), K_2CO_3 (125 mg) và THF (5 mL) được làm sạch trong lọ dùng cho lò vi sóng trong 10 phút bằng argon. 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua ($Pd(dppf)Cl_2$, 15 mg) được bổ sung, lọ được đậy và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 12 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được pha loãng bằng MeOH và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,61 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 253 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 7-1 đến 7-9 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 7:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
7-1		0,74	340	Phương pháp 2
7-2		0,76	339	Phương pháp 2
7-3		1,02	215	Phương pháp 1
7-4		0,77	339	Phương pháp 2
7-5		1,07	340	Phương pháp 2
7-6		0,27	217	Phương pháp 2
7-7		0,92	375	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
7-8		0,81	375	Phương pháp 2
7-9	  (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	0,96 và 0,98	469	Phương pháp 2

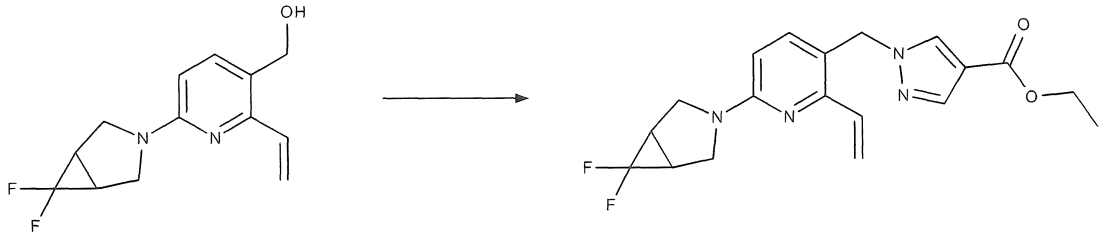
Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
7-1	Phản ứng được thực hiện ở 80°C.
7-2	Phản ứng được thực hiện ở 80°C.
7-4	Phản ứng được thực hiện ở 90°C.
7-5	Phản ứng được thực hiện ở 100°C trong 14 h.
7-6	Phản ứng được thực hiện ở 80°C.
7-7	Na_2CO_3 được sử dụng thay cho K_2CO_3, pinacoleste của axit vinylboronic thay cho kali vinyltrifloborat và 1,4-dioxan thay cho THF. Phản ứng được thực hiện ở 100°C trong 12 h.
7-8	Phản ứng được thực hiện ở 100°C trong 4 h.
7-9	Phản ứng được thực hiện ở 80°C trong 3 ngày. Sản phẩm thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng	
Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
7-1	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
7-2	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
7-3	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-carbaldehyt	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-carbaldehyt
7-4	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
7-5	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-ethenylpyrazin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-clopyrazin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
7-6	(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metanol	(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metanol
7-7	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
7-8	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng	
7-9	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)-etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat và Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)-etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)-etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat và Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)-etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)

Hợp chất trung gian 8

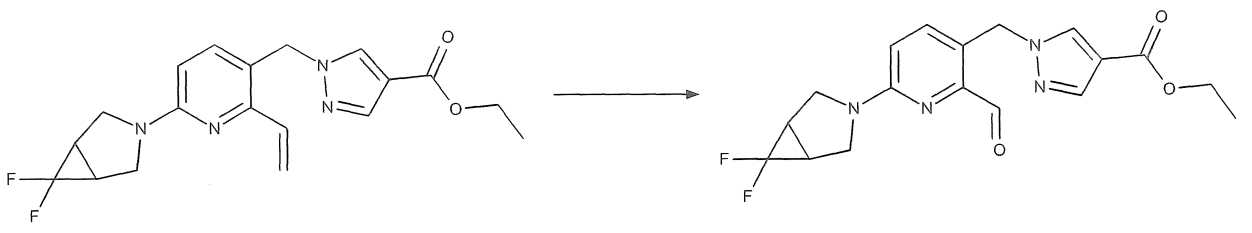
Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



Trong môi trường argon (6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metanol (877 mg) và DIPEA (1,6 mL) được hòa tan trong DCM (25 mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và được xử lý nhỏ giọt với metansulfonylclorua (CH_3-SO_2Cl, 318 µL). Sau khi khuấy trong 15 phút etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (555 mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo hỗn hợp được phân bố giữa nước và DCM. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 100:0 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,93 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 375 $[M+H]^+$.

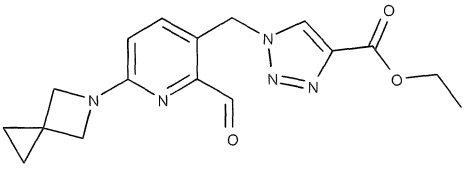
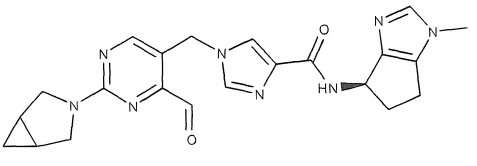
Hợp chất trung gian 9

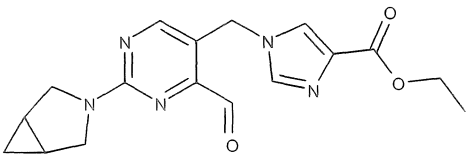
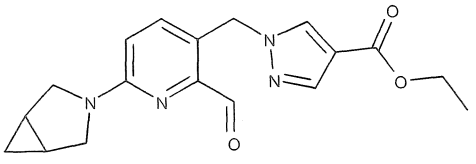
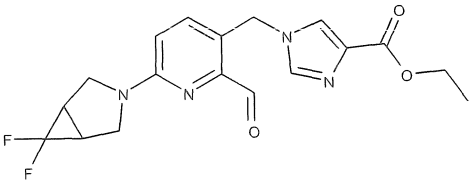
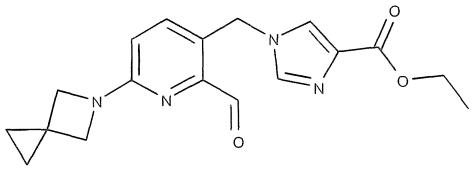
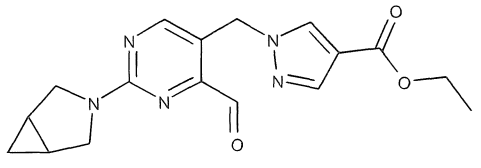
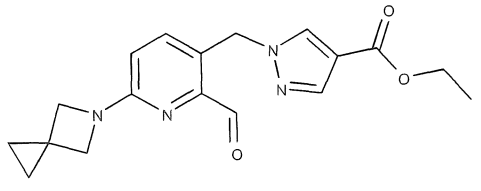
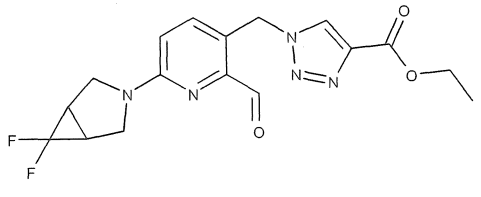
Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

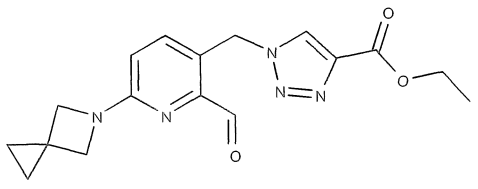
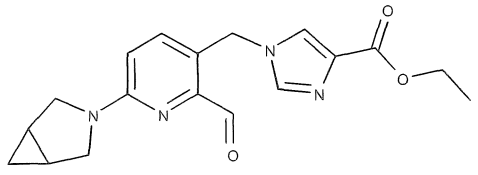
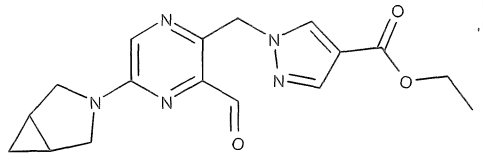
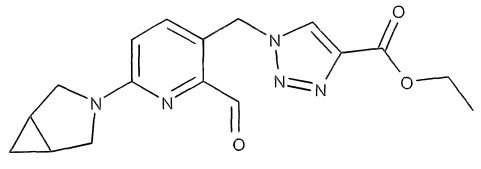
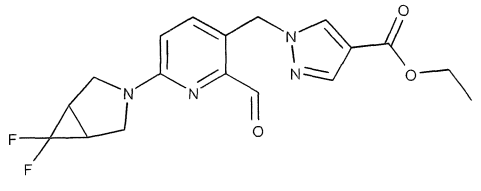
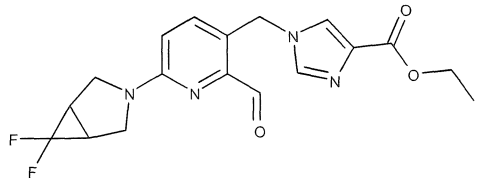
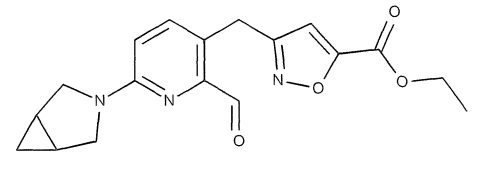


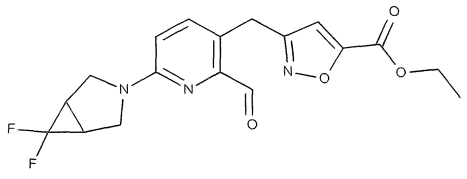
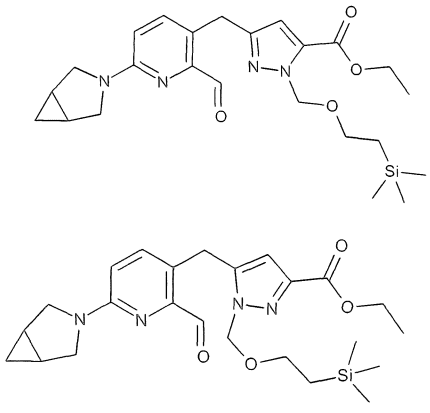
OsO_4 (4% trong nước, 283 µL) được bổ sung vào hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (700 mg) trong 1,4-dioxan (3,4 mL) và nước (3,4 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, được xử lý bằng $NaIO_4$ (1,2 g) và được khuấy trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc / MeOH (9:1). Sau khi tách riêng các pha, pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 1,06 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 377 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 9-1 đến 9-18 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 9:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
9-1		0,90	342	Phương pháp 2
9-2		0,81		Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
9-3		0,87	342	Phương pháp 1
9-4		1,08	341	Phương pháp 1
9-5		0,95	377	Phương pháp 1
9-6		0,95	341	Phương pháp 1
9-7			342	
9-8		0,87	341	Phương pháp 2
9-9		1,00	378	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
9-10		0,99	340 $[M-H]^-$	Phương pháp 1
9-11		0,98	341	Phương pháp 1
9-12		0,98	342	Phương pháp 1
9-13		0,88	342	Phương pháp 2
9-14		1,05	377	Phương pháp 2
9-15		0,87	377	Phương pháp 2
9-16		1,12	342	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
9-17		1,08	378	Phương pháp 1
9-18	 (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	1,08 và 1,15	471	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
9-3	Hỗn hợp được khuấy trong 12 h sau khi bổ sung $NaIO_4$.
9-9	Hỗn hợp được khuấy trong 12 h sau khi bổ sung $NaIO_4$.
9-10	Hỗn hợp được khuấy trong 12 h sau khi bổ sung $NaIO_4$.
9-13	Hỗn hợp được khuấy trong 12 h sau khi bổ sung $NaIO_4$.
9-16	Hỗn hợp được khuấy trong 16 h sau khi bổ sung $NaIO_4$.
9-18	Hỗn hợp được khuấy trong 12 h sau khi bổ sung $NaIO_4$. Sản phẩm thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân.

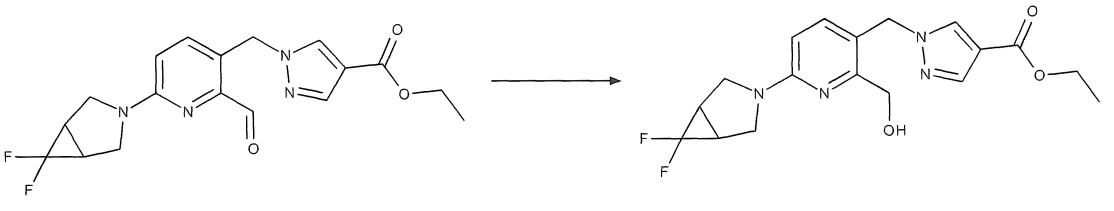
Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
9-1	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
9-2	1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-formylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit
9-3	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-formylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
9-4	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
9-5	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
9-6	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
9-7	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-formylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
9-8	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
9-9	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
9-10	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
9-11	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
9-12	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-formylpyrazin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-ethenylpyrazin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
9-13	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
9-14	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
9-15	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
9-16	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1E)-2-phenyletenyl]pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
9-17	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-[(1E)-2-phenyletenyl]pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
9-18	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetyl-silyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat và Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)-etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetyl-silyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat và Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetyl-silyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)

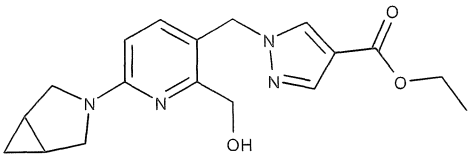
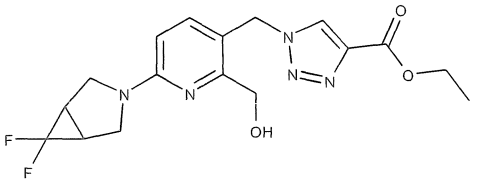
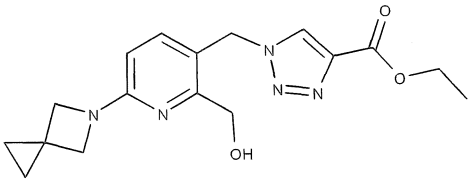
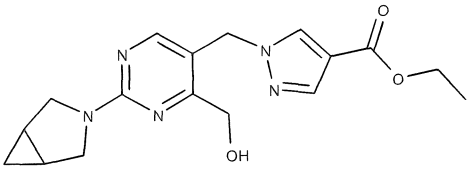
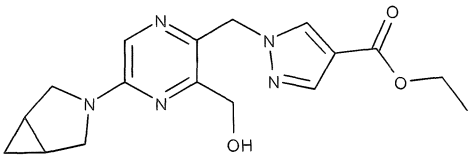
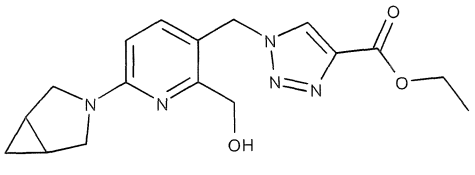
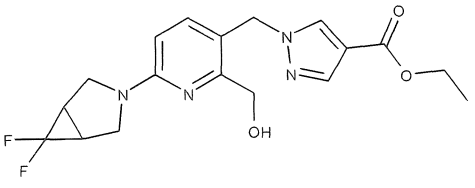
Hợp chất trung gian 10

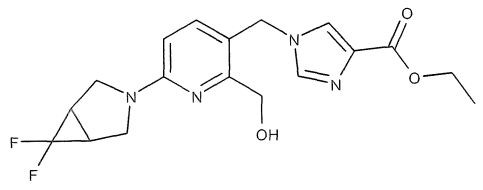
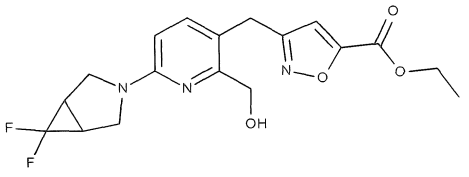
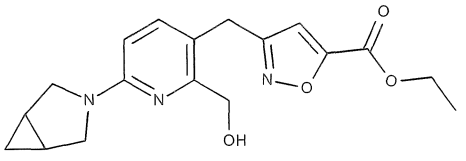
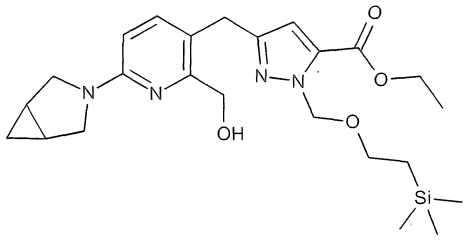
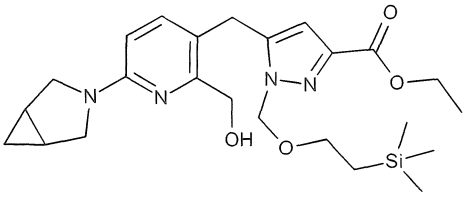
Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



$NaBH_4$ (40 mg) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng đá gồm etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (200 mg) trong EtOH(5 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng, được làm lạnh đến 0°C, được xử lý bằng dung dịch nước HCl 4 M (599 µL) và được khuấy trong 5 phút. Dung dịch nước NaOH 4 M (599 µL) được bổ sung và hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc. Sau khi làm khô ($MgSO_4$) hỗn hợp được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được làm phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,75 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 379 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 10-1 đến 10-11 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 10:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
10-1		0,99	343	Phương pháp 1
10-2		0,71	380	Phương pháp 2
10-3		0,68	344	Phương pháp 2
10-4		0,82	344	Phương pháp 2
10-5		0,91	344	Phương pháp 1
10-6		0,66	344	Phương pháp 2
10-7		0,75	379	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
10-8		0,67	379	Phương pháp 2
10-9		1,01	380	Phương pháp 1
10-10		1,05	344	Phương pháp 1
10-11	  (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	0,89 và 0,93	473	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
10-3	Phản ứng được thực hiện trong THF / MeOH 2:1.
10-3	Phản ứng được thực hiện trong THF trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
10-5	Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
10-7	Phản ứng được thực hiện trong THF / MeOH trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng.
10-8	Phản ứng được thực hiện trong THF / nước 10:1 trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.
10-9	Phản ứng được thực hiện trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa thay cho HCl.
10-10	Phản ứng được thực hiện trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa thay cho HCl.
10-11	Sản phẩm thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân.

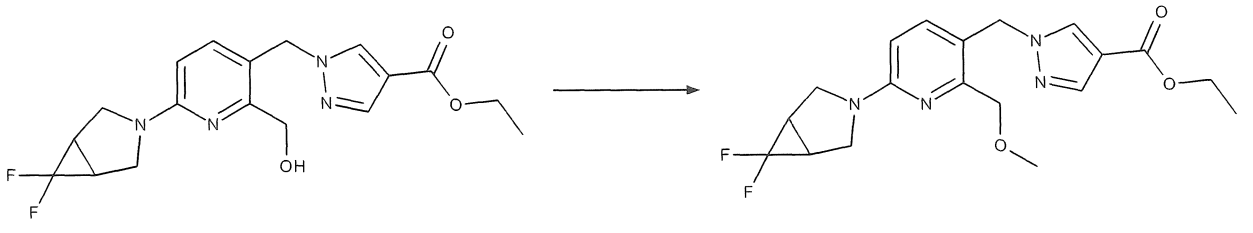
Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
10-1	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
10-2	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
10-3	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
10-4	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-(hydroxymetyl)-pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-formylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
10-5	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-(hydroxymetyl)-pyrazin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-formylpyrazin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
10-6	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
10-7	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
10-8	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
10-9	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
10-10	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
10-11	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat và Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)-etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat và Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)-etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)

Hợp chất trung gian 11

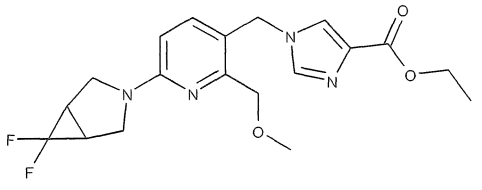
Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (89 mg) trong DMF (250 µL) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl ở 0°C NaH (60% trong dầu khoáng, 23 mg). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, được xử lý bằng CH_3I (17 µL) và được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm thô, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,83 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 393 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 11-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 11:

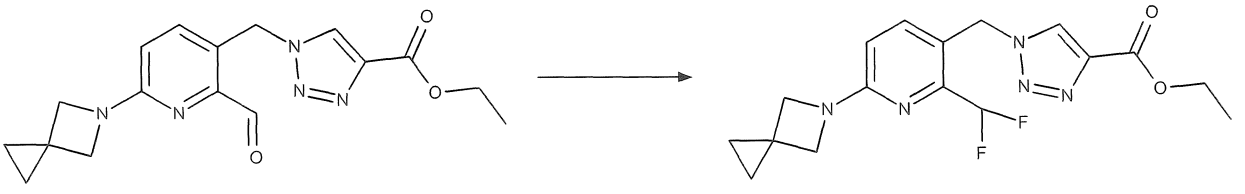
Hợp chất trung gian	**Công thức cấu tạo**	**t_R**	**Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$**	**Phương pháp LC**
11-1		0,75	393	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
11-1	Phản ứng được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng sau khi bổ sung CH_3I.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
11-1	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 12

Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

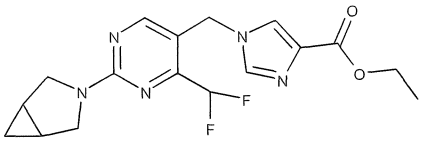
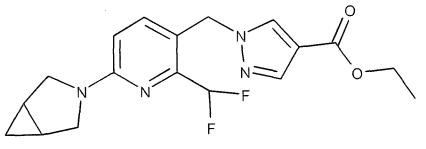
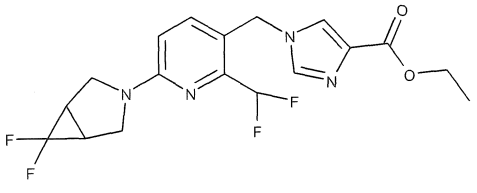
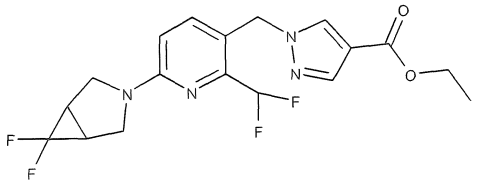


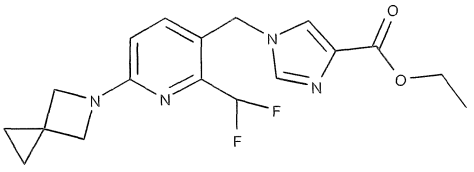
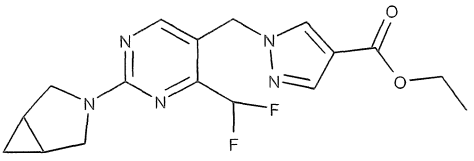
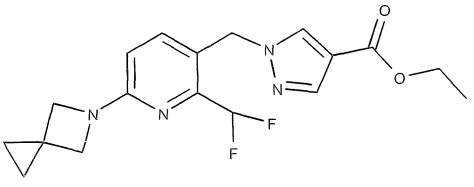
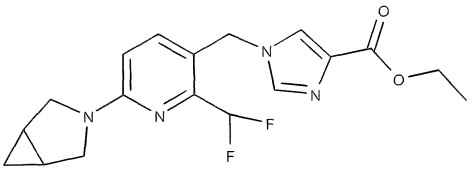
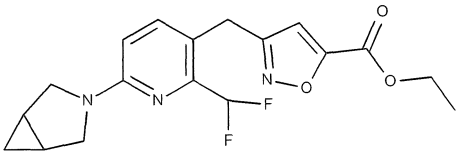
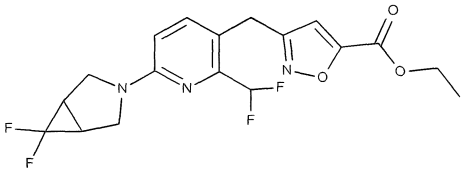
Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat (763 mg) được hòa tan trong DCM (10 mL) trong lọ dùng

cho lò vi sóng. Dietylaminosulfurtriflorua (DAST, 1 mL) được bổ sung, lọ được đậy và hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C trong 12 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được xử lý cẩn thận bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ 1 N cho đến khi khí ngừng thoát ra. Tiếp theo hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 70:30 → 30:70) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,05 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 364 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 12-1 đến 12-10 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 12:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
12-1		0,88	364	Phương pháp 2
12-2		1,08	363	Phương pháp 2
12-3		0,99	399	Phương pháp 1
12-4		1,07	399	Phương pháp 1

12-5		1,00	363	Phương pháp 1
12-6		1,10	364	Phương pháp 2
12-7		1,09	363	Phương pháp 1
12-8		1,03	363	Phương pháp 1
12-9		1,17	364	Phương pháp 1
12-10		1,12	400	Phương pháp 1

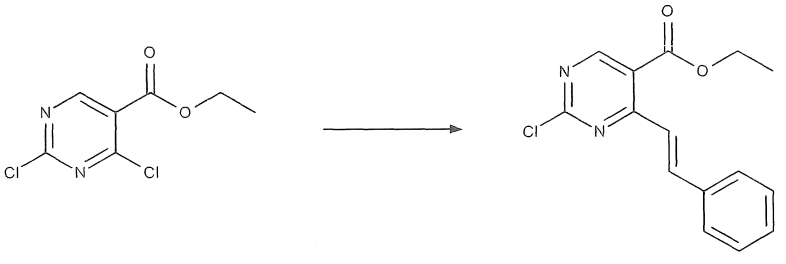
Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
12-9	Phản ứng được thực hiện ở 0 °C và được khuấy trong 1 h.
12-10	Phản ứng được thực hiện ở 0 °C và được khuấy trong 30 phút.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
12-1	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-(diflometyl)pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-formylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
12-2	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
12-3	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
12-4	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
12-5	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
12-6	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-(diflometyl)-pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-formylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
12-7	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
12-8	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
12-9	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
12-10	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat

Hợp chất trung gian 13

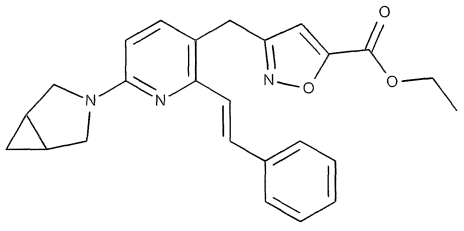
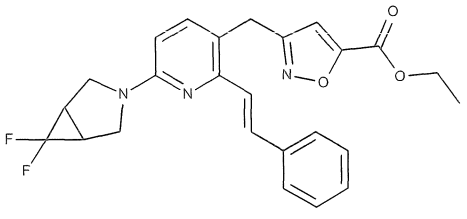
Etyl 2-clo-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-carboxylat



Trong lọ dùng cho lò vi sóng, hỗn hợp gồm etyl 2,4-diclopyrimidin-5-carboxylat (2,5 g), kali trans-beta-styryltrifloborat (2,5 g), Na_2CO_3 (2 M dung dịch nước, 12,5 mL) và 1,4-dioxan (50 mL) được làm sạch trong 10 phút bằng argon. Bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) ($Pd(amphos)_2Cl_2$, 300 mg) được bổ sung, lọ được đậy và hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C trong 2 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được làm phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 80:20 → 60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,21 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 289 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 13-1 đến 13-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 13:

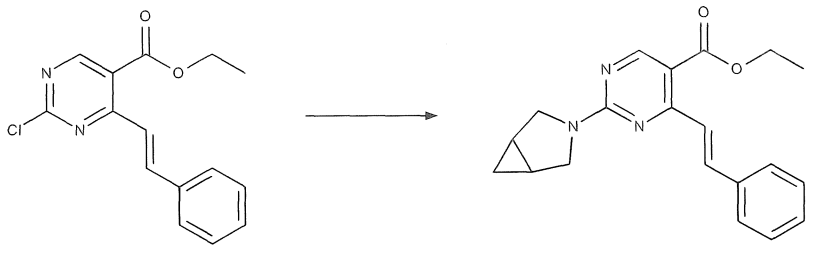
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
13-1		1,27	416	Phương pháp 1
13-2		1,20	452	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	**Chú thích phản ứng**
13-1	Phản ứng được thực hiện trong 15 h ở 75 °C.
13-2	Phản ứng được thực hiện trong 18 h ở 80 °C.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
13-1	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1E)-2-phenyletenyl]pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
13-2	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-[(1E)-2-phenyletenyl]pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat

Hợp chất trung gian 14

Etyl 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-carboxylat

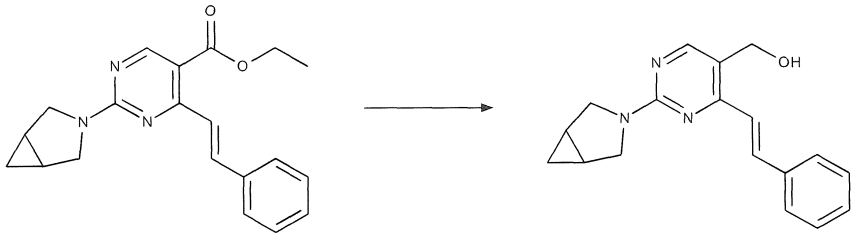


Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm etyl 2-clo-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-carboxylat (2,56 g), 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (1.3 g) và $KHCO_3$ (2,3 g) trong THF (30 mL) được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc và các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 80:20 → 60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,27 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 336 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 15

(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-yl)metanol

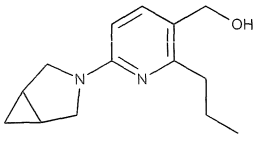
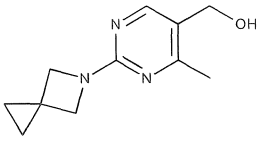


Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm etyl 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-carboxylat (1,96 g) trong THF (40 mL) được xử lý nhỏ giọt bằng diisobutyl nhôm hydrua (DIBAH, 1 M trong THF, 25 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng, được làm lạnh đến 0°C và được xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch nước HCl 4 M (15 mL). Tiếp theo hỗn hợp được khuấy trong 5 phút và dung dịch nước NaOH 4 M (15 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được làm phân

bố giữa nước muối và DCM và các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (DCM / MeOH 98:2 → 90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,84 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 294 $[M+H]^+$.

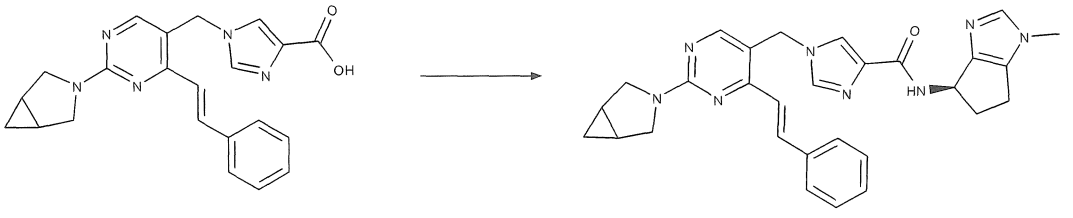
Các hợp chất trung gian 15-1 đến 15-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 15:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
15-1		0,72	234	Phương pháp 2
15-2		0,60	206	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
15-1	(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metanol	Etyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-carboxylat
15-2	(2-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metanol	Etyl 2-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-4-metylpyrimidin-5-carboxylat

Hợp chất trung gian 16

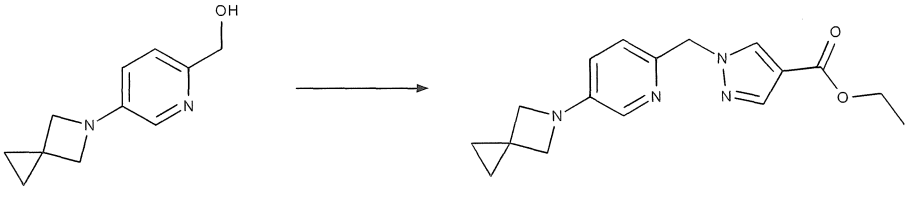
1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit



Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm axit 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic (240 mg) và DIPEA (380 µL) trong DMF (3 mL) được xử lý bằng O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni-hexaflophosphat (HATU, 280 mg). Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng (4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-amin dihydroclorua (145 mg). Sau khi khuấy trong 1 h, hỗn hợp được phân bố giữa nước và DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (DCM / MeOH 98:2 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 1,02 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 507 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 17

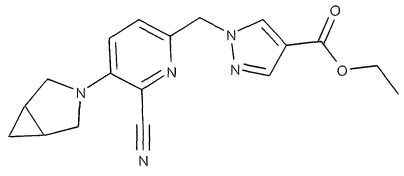
Etyl 1-[(5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung nhỏ giọt ở 0°C DIAD (222 µL) vào dung dịch chứa (5-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-2-yl)metanol (110 mg), etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (122 mg) và triphenylphosphin (296 mg) trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được pha loãng bằng MeOH và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu

được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,79 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 313 $[M+H]^+$.

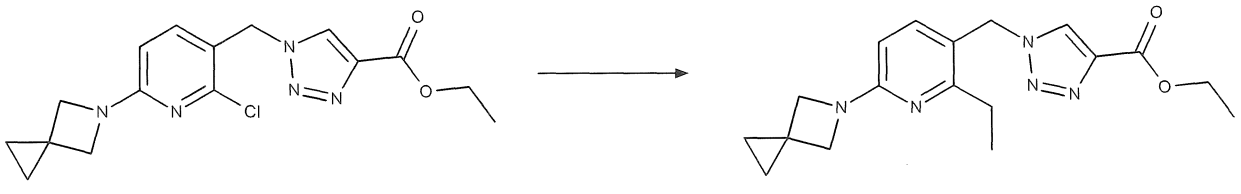
Hợp chất trung gian 17-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 17:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
17-1		0,99	338	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
17-1	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-6-xyanopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	3-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-6-(hydroxymetyl)pyridin-2-cacbonitril	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 18

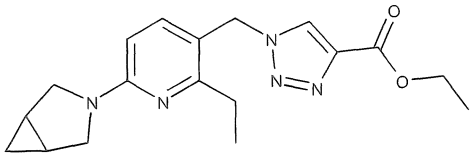
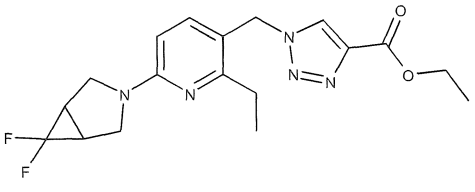
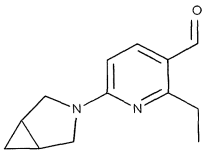
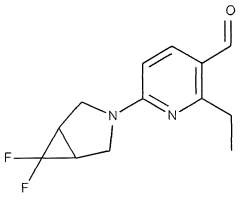
Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat



Trong lọ dùng cho lò vi sóng, hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat (85 mg), axit etylboronic (55 mg), K_2CO_3 (170 mg) và 1,4-dioxan (3 mL) được làm sạch trong 10 phút bằng argon. 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua ($Pd(dppf)Cl_2$, 14 mg) được bổ sung, lọ được đậy và hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C trong 12 h.

Axit etylboronic (65 mg), K_2CO_3 (100 mg) và 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua ($Pd(dppf)Cl_2$, 16 mg) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt trong 5 h đến 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 85:15 → 60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,72 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 342 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 18-1 đến 18-4 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 18:

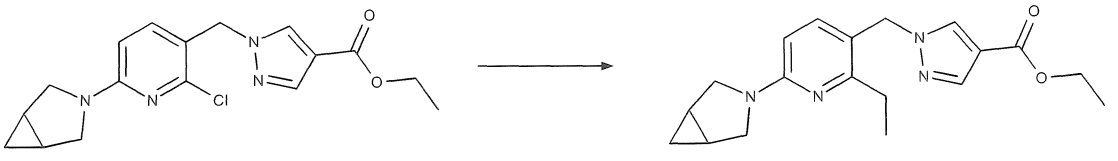
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
18-1		0,72	342	Phương pháp 2
18-2		0,76	378	Phương pháp 2
18-3		0,66	217	Phương pháp 2
18-4		0,86	253	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
18-1	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 80°C.
18-2	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 80°C.
18-3	Phản ứng được thực hiện trong 5 h ở 70 °C.
18-4	Phản ứng được thực hiện trong 16 h ở 80 °C.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
18-1	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
18-2	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat
18-3	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-carbaldehyt	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-carbaldehyt
18-4	6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-carbaldehyt	2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt

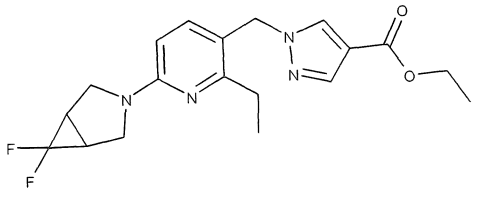
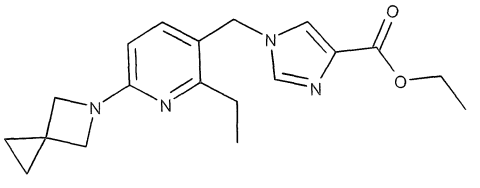
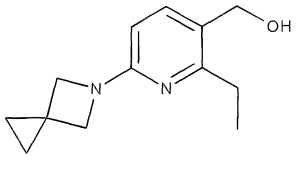
Hợp chất trung gian 19

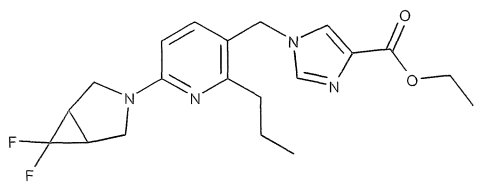
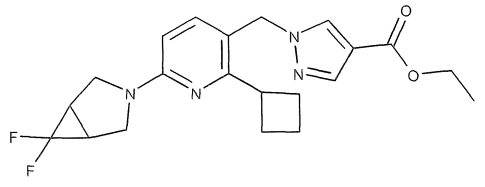
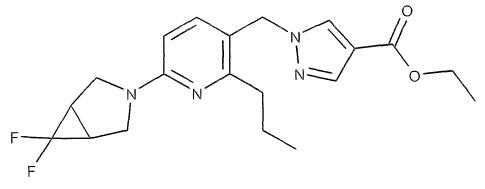
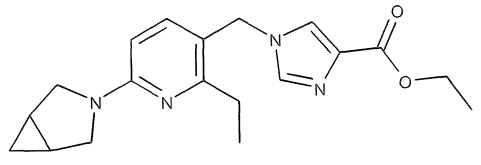
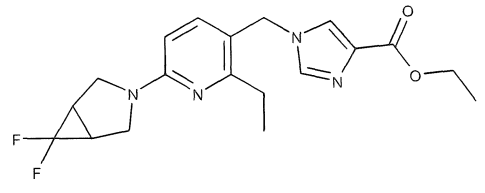
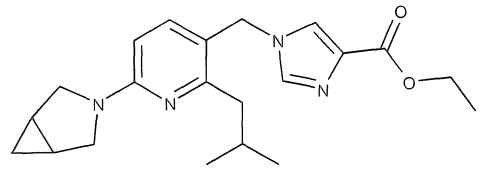
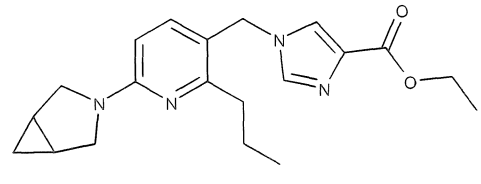
Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

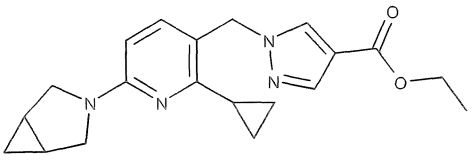
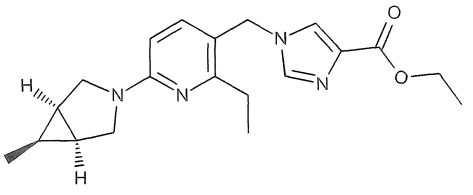
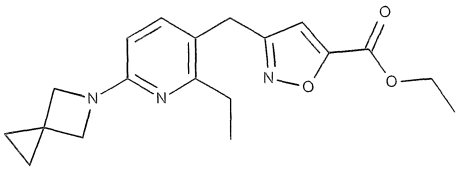
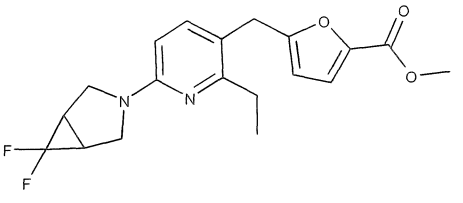
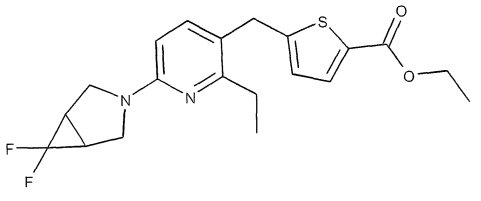


Trong lọ dùng cho lò vi sóng, hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (1,43 g), dietyl kẽm (dung dịch 1 M trong n-hexan, 6,18 mL) và 1,4-dioxan (60 mL) được làm sạch trong 10 phút bằng argon. 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua ($Pd(dppf)Cl_2$, 150 mg) được bổ sung, lọ được đậy và hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C for 1 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được xử lý cẩn thận bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 95:5 → 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,75 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 341 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 19-1 đến 19-15 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 19:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
19-1			377	
19-2		0,67	341	Phương pháp 2
19-3		0,59	219	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
19-4		1,06		Phương pháp 1
19-5		1,18	403	Phương pháp 1
19-6		1,14	391	Phương pháp 1
19-7		0,66	341	Phương pháp 2
19-8		0,68		Phương pháp 2
19-9		0,70		Phương pháp 2
19-10		0,66		Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
19-11		0,85	353	Phương pháp 2
19-12		1,10	355	Phương pháp 1
19-13		0,80	342	Phương pháp 2
19-14		0,80	363	Phương pháp 2
19-15		0,87	393	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
19-4	n-Propyl kẽm bromua được sử dụng thay cho dietyl kẽm.
19-5	Xyclobutyl kẽm bromua được sử dụng thay cho dietyl kẽm.
19-6	n-Propyl kẽm bromua được sử dụng thay cho dietyl kẽm.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
19-7	Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của LiCL với cùng lượng mol như dietyl kẽm. Phản ứng được gia nhiệt trong 2 h đến 60°C.
19-9	2-Metylpropyl kẽm bromua được sử dụng thay cho dietyl kẽm và diclo[1,3-bis(2,6-di-3-pentylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl)paladi(II) (Pd-PEPPSI-IPent) được sử dụng thay cho 1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxenpaladi(II) diclorua ($Pd(dppf)Cl_2$). Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của LiCL với cùng lượng mol như dietyl kẽm. Phản ứng được gia nhiệt trong 2 h đến 60°C.
19-10	n-Propyl kẽm bromua được sử dụng thay cho dietyl kẽm và diclo[1,3-bis(2,6-di-3-pentylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl)paladi(II) (Pd-PEPPSI-IPent) được sử dụng thay cho 1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxenpaladi(II) diclorua ($Pd(dppf)Cl_2$). Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của LiCL với cùng lượng mol như dietyl kẽm. Phản ứng được gia nhiệt trong 2 h đến 60°C.
19-11	Xyclopropyl kẽm bromua được sử dụng thay cho dietyl kẽm.
19-12	Diclo[1,3-bis(2,6-di-3-pentylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl)-paladi(II) (Pd-PEPPSI-IPent) được sử dụng thay cho 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua ($Pd(dppf)Cl_2$). Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của LiCL với cùng lượng mol như dietyl kẽm. Phản ứng được gia nhiệt trong 1 h đến 60°C.
19-13	Phản ứng được thực hiện trong 2,5 h ở 80 °C.

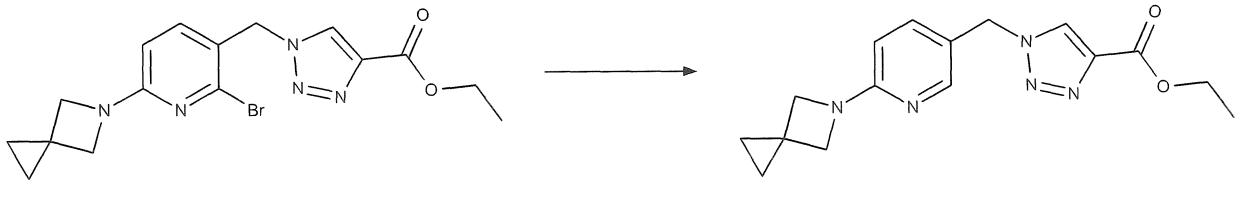
Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
19-1	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
19-2	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
19-3	(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metanol	(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metanol
19-4	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
19-5	Etyl 1-[(2-xyclobutyl-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
19-6	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
19-7	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
19-8	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
19-9	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(2-metylpropyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
19-10	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
19-11	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-xyclopropylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
19-12	Etyl 1-({2-etyl-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]pyridin-3-yl}metyl)-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-({2-clo-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]pyridin-3-yl}metyl)-1H-imidazol-4-carboxylat
19-13	Etyl 3-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat
19-14	Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylat	Metyl 5-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylat
19-15	Etyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat	Etyl 5-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat

Hợp chất trung gian 20

Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

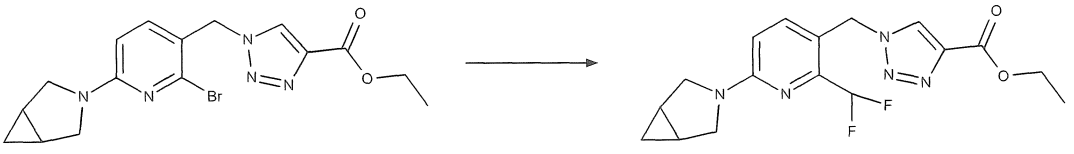


Hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat (150 mg), 10% paladi trên cacbon (20 mg) trong EtOH(4 mL) và THF (4 mL) được lắc trong môi trường chứa hydro (3 bar) ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 h. Hỗn hợp được lọc, dịch lọc được cô đặc và phần còn

lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,68 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 314 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 21

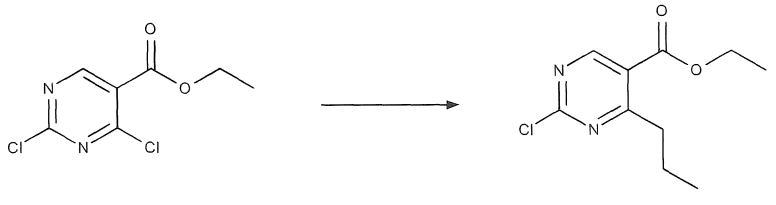
Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat



Trong lọ dùng cho lò vi sóng hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat (250 mg), CsF (290 mg) và CuF (121 mg) trong NMP (4 mL) được xử lý bằng diflometyltrimetylsilan (435 µL). Lọ được đậy và hỗn hợp được gia nhiệt đến 120°C trong 1,5 h. Hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ nửa bão hòa và EtOAc. Tiếp theo, hỗn hợp được lọc qua celite và bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Các pha được tách riêng pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 1,10 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 364 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 22

Etyl 2-clo-4-propylpyrimidin-5-carboxylat



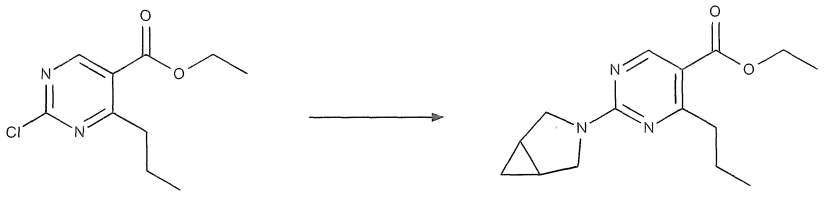
Trong lọ dùng cho lò vi sóng, hỗn hợp gồm etyl 2,4-diclopyrimidin-5-carboxylat (1 g), n-propyl kẽm bromua (0,5 M trong THF, 9,5 mL) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua ($Pd(dppf)Cl_2$, 66 mg) trong 1,4-dioxan (25 mL) được làm sạch trong 10 phút bằng argon. Lọ được đậy và hỗn hợp

được gia nhiệt đến 70°C trong 1 h. Tiếp theo n-propyl kẽm bromua (0,5 M trong THF, 5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt trong 45 phút đến 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được làm phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 98:2 → 90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,10 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 229 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 23

Etyl 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-propylpyrimidin-5-carboxylat

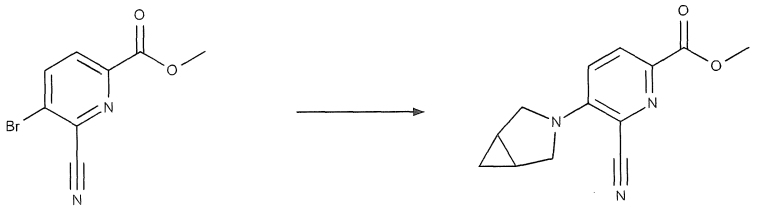


Trong môi trường argon hỗn hợp gồm etyl 2-clo-4-propylpyrimidin-5-carboxylat (546 mg), 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (328 mg) và K_2CO_3 (663 mg) trong DMF (15 mL) được khuấy for 2 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc và các pha được tách riêng. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,09 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 276 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 24

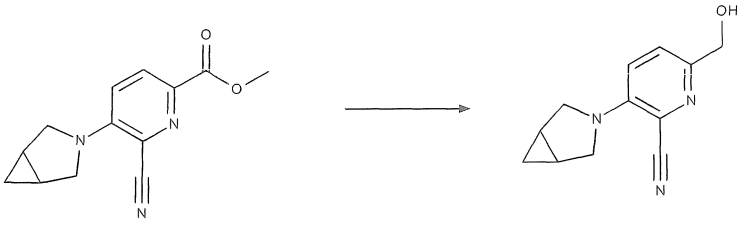
Metyl 5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-6-xyanopyridin-2-carboxylat



Trong môi trường argon hỗn hợp gồm metyl 5-bromo-6-xyanopyridin-2-carboxylat (500 mg), 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (289 mg) và K_2CO_3 (717 mg) trong NMP (5 mL) được khuấy trong 12 h ở 80°C. Hỗn hợp được đổ vào nước. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,92 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 244 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 25

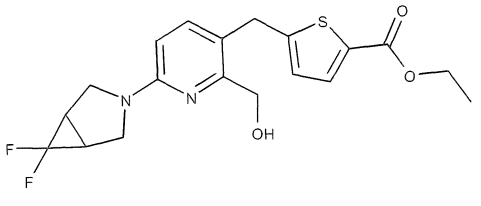
3-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-6-(hydroxymetyl)pyridin-2-cacbonitril



$NaBH_4$ (131 mg) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp gồm metyl 5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-6-xyanopyridin-2-carboxylat (280 mg) và $CaCl_2$ (507 mg) trong THF (8 mL) và EtOH (8 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng và trong 1 h ở 45°C. Tiếp theo hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Chất kết tủa được lọc ra. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,81 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 216 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 25-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 25:

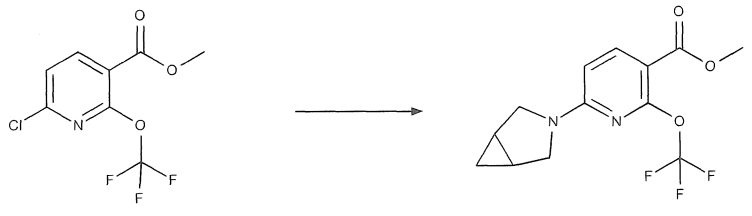
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
25-1		0,83	395	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
25-1	Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong 24 h.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
25-1	Etyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat	Etyl 6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[5-(etoxycacbonyl)thiophen-2-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất trung gian 26

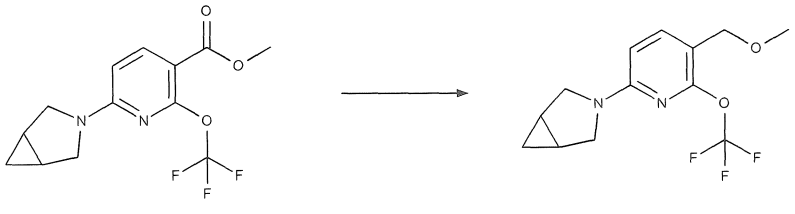
Metyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)pyridin-3-carboxylat



Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm metyl 6-clo-2-(triflometoxy)pyridin-3-carboxylat (1 g), 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (538 mg) và K_2CO_3 (1,1 g) trong DMF (20 mL) được khuấy trong 4 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 1,18 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 303 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 27

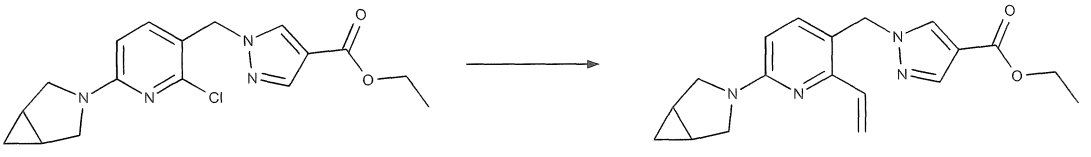
3-[5-(metoxymetyl)-6-(triflometoxy)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan



$LiBH_4$ (250 mg) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp gồm metyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)pyridin-3-carboxylat (384 mg) trong THF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được đổ vào dung dịch nước HCl 1 N và được khuấy mạnh trong 20 phút. Sau đó hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 1,22 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 289 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 28

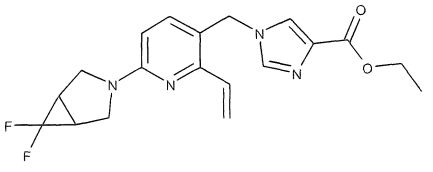
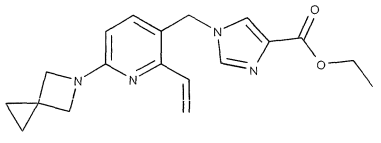
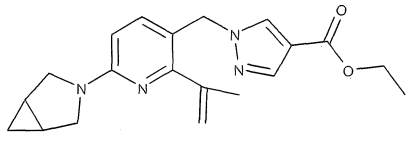
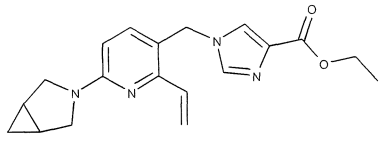
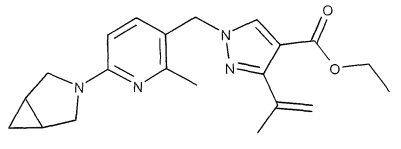
Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



Trong lọ dùng cho lò vi sóng, hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (5,62 g), pinacoleste của axit vinylboronic (2,9 mL), Na_2CO_3 (1 M dung dịch nước, 40,5 mL) và 1,4-dioxan (75 mL) được làm sạch trong 10 phút bằng argon. 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua ($Pd(dppf)Cl_2$, 662 mg) được bổ sung, lọ được đậy và hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 12 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 100:0 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,78 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 339 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 28-1 đến 28-5 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 28:

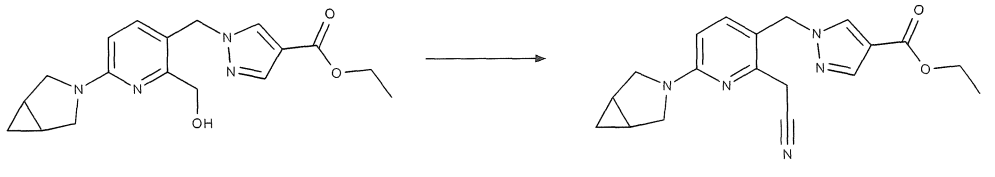
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
28-1		0,99		Phương pháp 1
28-2		1,01	339	Phương pháp 1
28-3		0,79	353	Phương pháp 2
28-4		1,04	339	Phương pháp 1
28,5		0,82	367	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
28-3	Pinacoleste của axit isopropenylboronic được sử dụng thay cho pinacoleste của axit vinylboronic.
28-5	Pinacoleste của axit isopropenylboronic được sử dụng thay cho pinacoleste của axit vinylboronic. Phản ứng được thực hiện trong 18 h ở 80°C.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
28-1	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
28-2	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
28-3	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(prop-1-en-2-yl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
28-4	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
28-5	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(prop-1-en-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-bromo-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 29

Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(xyanometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

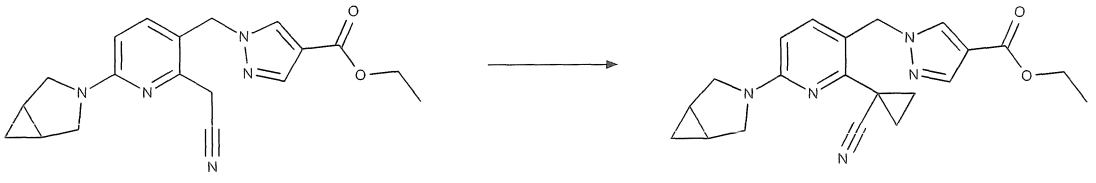


Bổ sung nhỏ giọt DBAD (360 µL) vào dung dịch chứa etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (400 mg), 2-hydroxy-2-metylpropanenitril (140 µL) và triphenylphosphin (460 mg) trong THF (6 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. 2-Hydroxy-2-metylpropannitril (140 µL), triphenylphosphin (460 mg) và DBAD (360 µL) được bổ

sung liên tiếp và hỗn hợp được khuấy lại trong 45 phút. Tiếp theo, hỗn hợp được pha loãng bằng THF và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,97 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 352 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 30

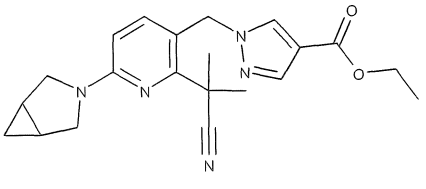
Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-xyanoxyclopropyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(xyanometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (212 mg) trong DMSO (7 mL) được làm lạnh đến 10°C và được xử lý từng phần bằng NaH (60% trong dầu khoáng, 60 mg). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng 1,2-dibromoetan (80 µL). Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm lạnh đến 0°C hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Tiếp theo hỗn hợp được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 90:10 → 60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,06 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 378 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 30-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 30:

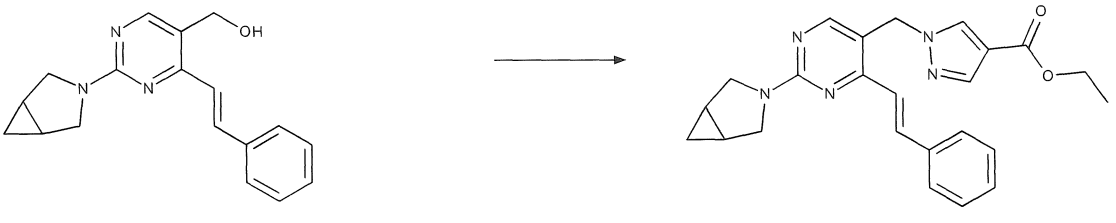
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
30-1		1,16	380	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
30-1	Phản ứng được thực hiện trong DMF. CH_3I được sử dụng thay cho 1,2-dibromoetan.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
30-1	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(1-xyano-1-metyletyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(xyanometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 31

Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

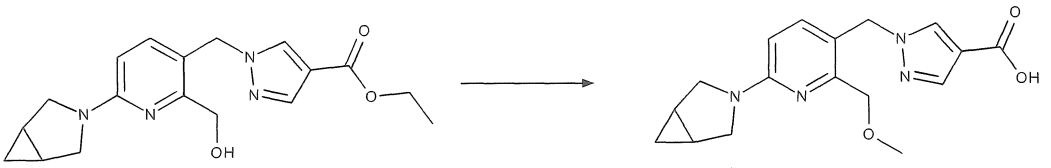


$SOCl_2$ (5 mL) được bổ sung trong môi trường argon vào hỗn hợp gồm (2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-[(1E)-2-phenyletenyl]pyrimidin-5-yl)metanol (1.89 g) trong toluen (20 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 3 h, được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hấp thụ trong DCM (20 mL) và được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (950 mg) và DIPEA (2,2 mL) trong DCM (20 mL). Sau khi khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được phân bố giữa nước và DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 50:50 → 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,06 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 416 $[M+H]^+$.

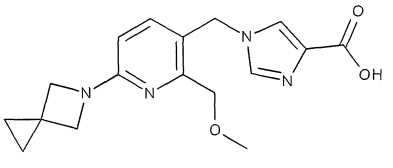
Hợp chất trung gian 32

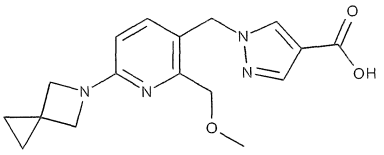
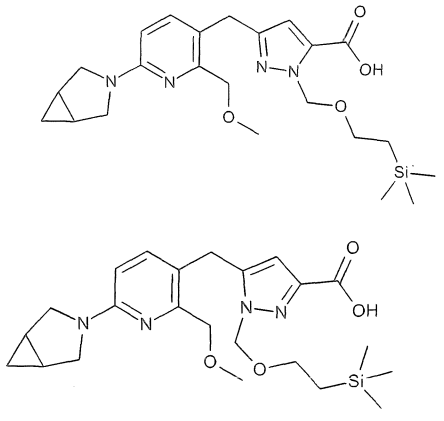
Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bổ sung NaH ở 0°C (60% trong dầu khoáng, 263 mg) vào dung dịch chứa etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (900 mg) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, được xử lý bằng CH_3I (222 µL) và được khuấy trong 1,5 h ở 0°C. EtOH (4 mL) và dung dịch nước NaOH (4 M, 4,2 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 12 h ở 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước HCl (4 M, 3 mL) được bổ sung và hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,62 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 329 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 32-1 đến 32-3 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 32:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
32-1		0,63	329	Phương pháp 1

32-2		0,63	329	Phương pháp 1
32-3	 (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	0,85 và 0,86	459	Phương pháp 2

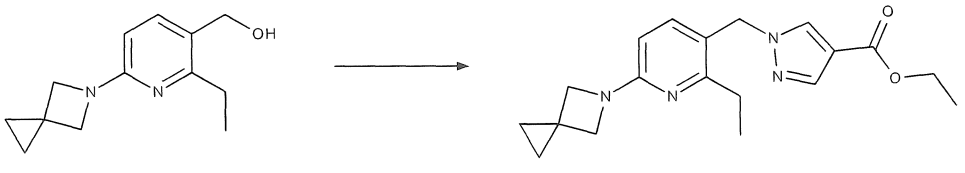
Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
32-3	Sau khi bổ sung CH_3I, hỗn hợp được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, nước được bổ sung và hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
32-1	Axit 1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
32-2	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat trifloaxetat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
32-3	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylic và Axit 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylic (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat và Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)

Hợp chất trung gian 33

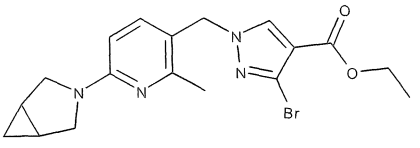
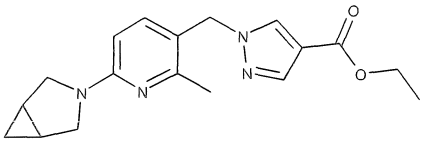
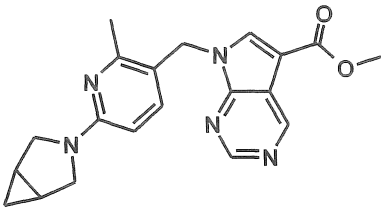
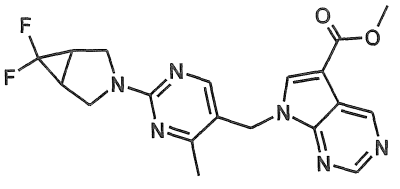
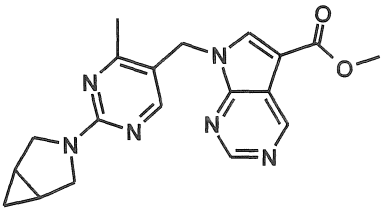
Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung nhỏ giọt DBAD (1,35 g) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa (6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metanol (400 mg), etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (800 mg) và tributylphosphin (1,6 mL) trong THF (10 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 5 phút. Tiếp theo, hỗn hợp được lọc qua celite. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và được làm khô ($MgSO_4$). Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 70:30 → 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,78 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 341 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 33-1 đến 33-5 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 33:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
33-1		1,14	405	Phương pháp 1
33-2		0,73	327	Phương pháp 2
33-3		0,65	364	Phương pháp 1
33-4		0,84	401	Phương pháp 1
33-5		0,77	365	Phương pháp 1

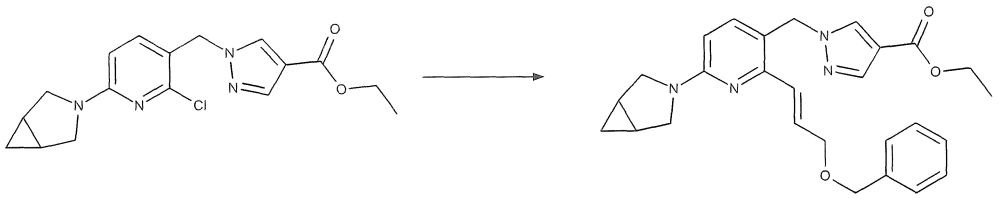
Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
33-1	DBAD được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 12 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng.
33-4	DBAD được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 12 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
33-5	DBAD được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 12 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
33-1	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-bromo-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol	Etyl 3-bromo-1H-pyrazol-4-carboxylat
33-2	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
33-3	Metyl 7-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat	(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metyl-pyridin-3-yl)metanol	Metyl 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat
33-4	Metyl 7-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat	(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metanol	Metyl 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat
33-5	Metyl 7-[(2-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)-metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat	(2-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metyl-pyrimidin-5-yl)metanol	Metyl 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

Hợp chất trung gian 34

Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1E)-3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl]pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

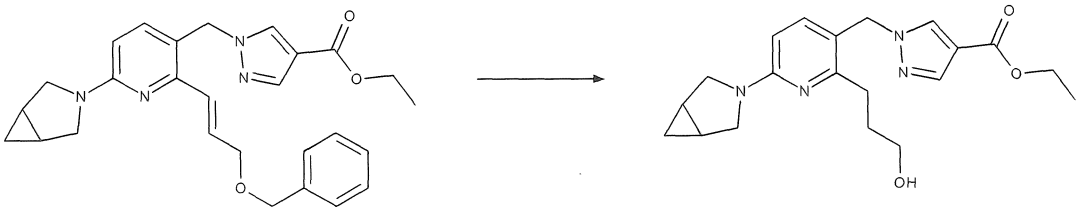


Trong lọ dùng cho lò vi sóng, hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (100 mg), kali (E)-3-(benzyloxy)prop-1-enyltrifloborat (88 mg), K_2CO_3 (100 mg) và THF (5 mL) được làm sạch trong 10 phút bằng argon. 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxenpaladi(II) diclorua ($Pd(dppf)Cl_2$, 15 mg) được bổ sung, lọ được đậy và hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C trong 15 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 70:30 → 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,95 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 459 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 35

Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(3-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



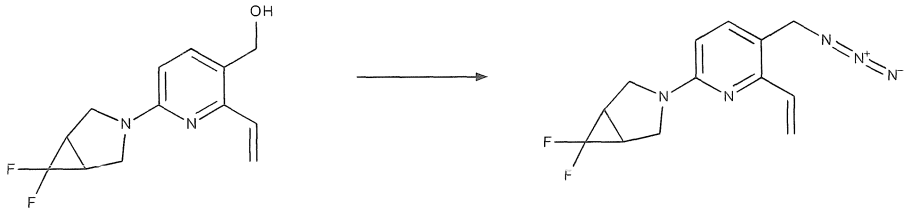
Hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1E)-3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl]pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (60 mg), 10% paladi trên cacbon (6 mg) trong THF (2 mL) và axit axetic (8 µL) được lắc trong

môi trường chứa hydro (3 bar) ở nhiệt độ trong phòng trong 12 h. Hỗn hợp được lọc, dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 70:30 → 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,73 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 371 $[M+H]^+$.

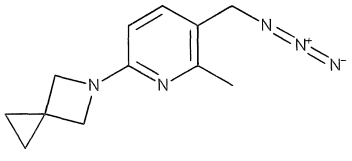
Hợp chất trung gian 36

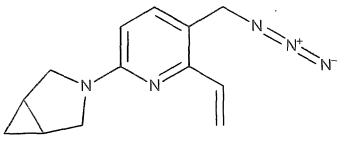
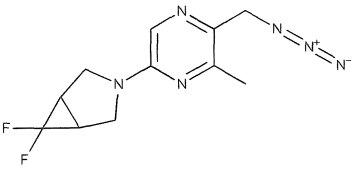
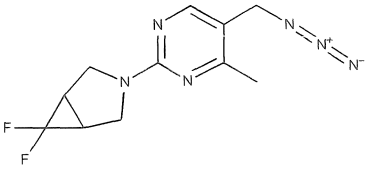
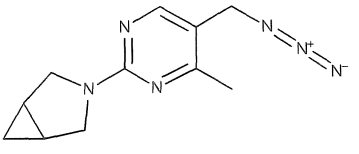
3-[5-(Azidometyl)-6-etenylpyridin-2-yl]-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan



Trong môi trường argon, diphenylphosphorylazit (1,4 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng đá gồm (6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metanol (1,34 g) và DBU (1,05 mL) trong toluen (10 mL) và ACN (10 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 12 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 99:1 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,88 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 278 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 36-1 đến 36-5 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 36:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
36-1		0,69	230	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
36-2		0,72	242	Phương pháp 2
36-3		1,00	267	Phương pháp 2
36-4		0,97	267	Phương pháp 2
36-5		0,75	231	Phương pháp 2

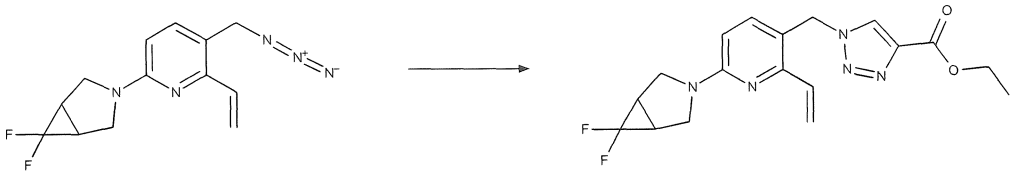
Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
36-3	Phản ứng được thực hiện trong toluen / ACN 1:1.
36-4	Phản ứng được thực hiện trong toluen / ACN 1:1.
36-5	Phản ứng được thực hiện trong toluen / ACN 1:1.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
36-1	5-[5-(Azidometyl)-6-metylpyridin-2-yl]-5-azaspiro[2.3]hexan	(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol
36-2	3-[5-(Azidometyl)-6-etenylpyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metanol

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
36-3	3-[5-(Azidometyl)-6-metylpyrazin-2-yl]-6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan	(5-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-metylpyrazin-2-yl)metanol
36-4	3-[5-(Azidometyl)-4-metylpyrimidin-2-yl]-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	(2-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metanol
36-5	3-[5-(Azidometyl)-4-metylpyrimidin-2-yl]-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan	(2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metanol

Hợp chất trung gian 37

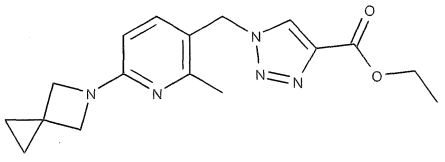
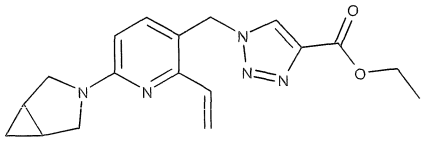
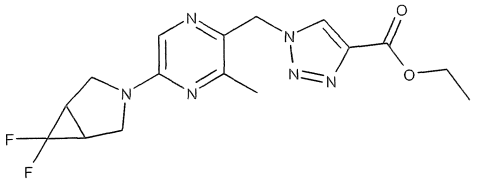
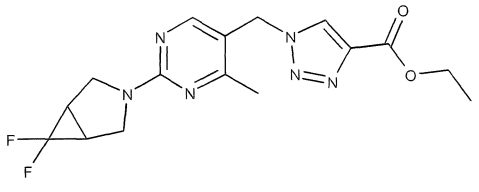
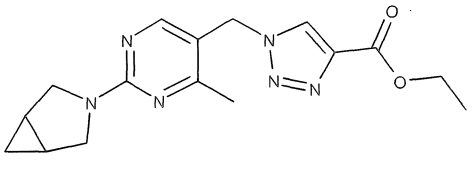
Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm 3-[5-(azidometyl)-6-etenylpyridin-2-yl]-6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan (794 mg), etyleste của axit propiolic (320 µL), $CuSO_4$ (92 mg) và natri (L)-ascorbat (568 mg) trong tert.-butanol (8 mL) và nước (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 h. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 99:1 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,89 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 376 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 37-1 đến 37-5 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 37:

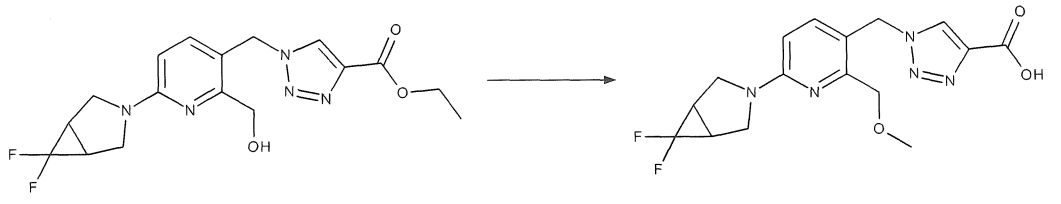
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
37-1		0,69	328	Phương pháp 2
37-2		0,74	340	Phương pháp 2
37-3		0,95	365	Phương pháp 2
37-4		0,87	365	Phương pháp 2
37-5		0,79	329	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
37-3	Phản ứng được thực hiện trong 12 h.
37-5	Phản ứng được thực hiện trong 5 ngày.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
37-1	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metyl-pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	5-[5-(Azidometyl)-6-metylpyridin-2-yl]-5-azaspiro[2.3]hexan
37-2	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	3-[5-(Azidometyl)-6-etenylpyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan
37-3	Etyl 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-metylpyrazin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	3-[5-(Azidometyl)-6-metylpyrazin-2-yl]-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan
37-4	Etyl 1-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	3-[5-(Azidometyl)-4-metylpyrimidin-2-yl]-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan
37-5	Etyl 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat	3-[5-(Azidometyl)-4-metylpyrimidin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan

Hợp chất trung gian 38

Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic



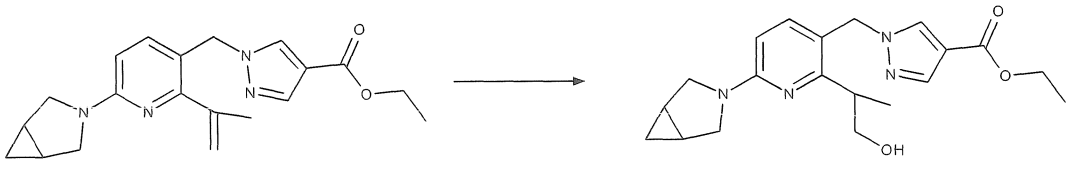
Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 45 mg) ở 0°C vào dung dịch chứa etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat (175 mg) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, được xử lý bằng CH_3I (30 µL) và được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp được cô đặc

trong chân không. Phần còn lại được hấp thụ trong DCM / isopropanol 1:1 và được lọc. Dịch lọc được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,65 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 366 $[M+H]^+$.

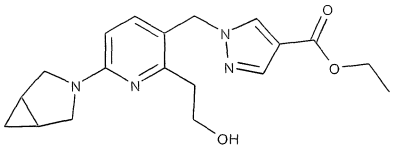
Hợp chất trung gian 39

Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(prop-1-en-2-yl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (270 mg) và 9-borabixyclo(3.3.1)nonan (3.1 mL) được khuấy trong 48 h ở nhiệt độ trong phòng. 9-borabixyclo(3.3.1)nonan (6 mL) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 12 h. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và được xử lý nhỏ giọt với nước (3 mL) và H_2O_2 (35% trong nước, 3,35 mL). Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước NaOH (2 M, 340 µL) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 20 phút và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ bão hòa được bổ sung từ từ và pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 80:20 → 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,76 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 371 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 39-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 39:

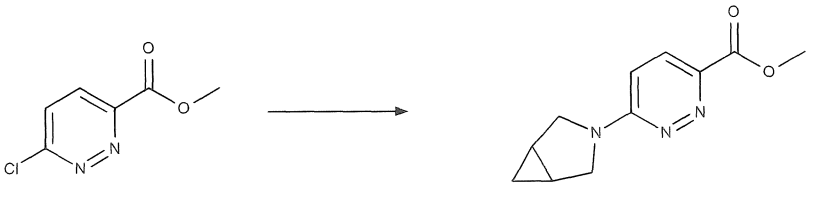
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
39-1		0,98	357	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
39-1	Phản ứng hydrobor hóa được thực hiện trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
39-1	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(2-hydroxyetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 40

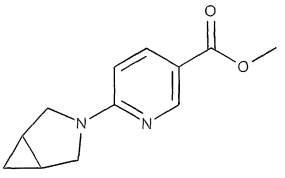
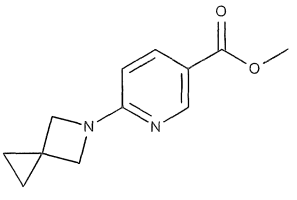
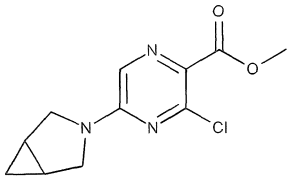
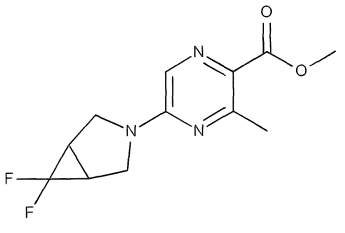
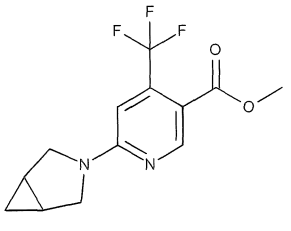
Metyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridazin-3-carboxylat

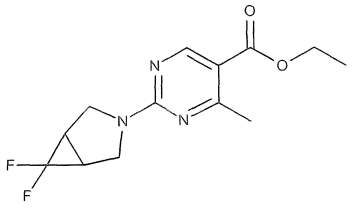
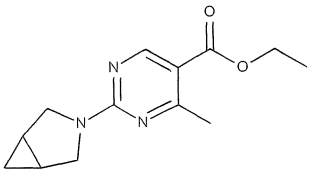
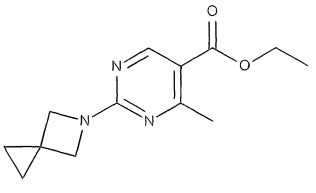


Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm Metyl 6-clopyridazin-3-carboxylat (2.5 g), 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (1,99 g) và K_2CO_3 (4,02 g) trong DMF (50 mL) được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc và được khuấy trong 20 phút. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và

được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,60 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 220 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 40-1 đến 40-8 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 40:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
40-1		0,68	219	Phương pháp 2
40-2		0,96	219	Phương pháp 1
40-3		0,93	254	Phương pháp 2
40-4		0,93	270	Phương pháp 2
40-5		1,07	287	Phương pháp 1

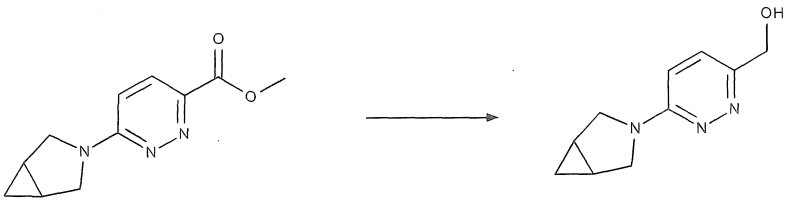
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
40-6		1,02	284	Phương pháp 2
40-7		1,02	248	Phương pháp 2
40-8		1,00	248	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
40-1	Phản ứng được thực hiện ở 90°C trong 12 h.
40-3	Phản ứng được thực hiện trong 48 h ở nhiệt độ trong phòng.
40-4	Phản ứng được thực hiện ở 90°C trong 12 h.
40-5	$KHCO_3$ được sử dụng thay cho K_2CO_3 và DMSO thay cho DMF. Phản ứng được thực hiện ở 45°C trong 4 h.
40-6	Phản ứng được thực hiện ở 90°C trong 1 h.
40-7	Phản ứng được thực hiện ở 90°C trong 1 h.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
40-1	Metyl 6-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-carboxylat	Metyl 6-clopyridin-3-carboxylat	3-Azabixyclo-[3.1.0]hexan hydroclorua
40-2	Metyl 6-{5-azaspiro-[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-carboxylat	Metyl 6-flopyridin-3-carboxylat	5-Azaspiro[2.3]hexan trifloaxetat
40-3	Metyl 5-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-clopyrazin-2-carboxylat	Metyl 3,5-diclopyrazin-2-carboxylat	3-Azabixyclo-[3.1.0]hexan hydroclorua
40-4	Metyl 5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-metylpyrazin-2-carboxylat	Metyl 5-clo-3-metylpyrazin-2-carboxylat	6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexa n hydroclorua
40-5	Metyl 6-{3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-(triflometyl)-pyridin-3-carboxylat	Metyl 6-clo-4-(triflometyl)pyridin-3-carboxylat	3-Azabixyclo-[3.1.0]hexan hydroclorua
40-6	Etyl 2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-carboxylat	Etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat	6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexa n hydroclorua
40-7	Etyl 2-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-carboxylat	Etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat	3-Azabixyclo-[3.1.0]hexan hydroclorua
40-8	Etyl 2-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-4-metylpyrimidin-5-carboxylat	Etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat	5-azaspiro[2.3]hexan trifloaxetat

Hợp chất trung gian 41

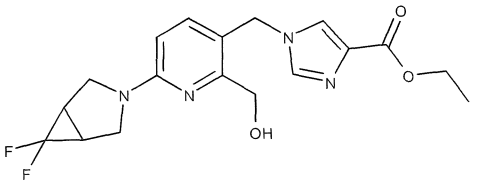
(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridazin-3-yl)metanol



$NaBH_4$ (76 mg) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp gồm metyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridazin-3-carboxylat (200 mg) và $CaCl_2$ (54 mg) trong MeOH (4 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 24 h ở 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước HCl 1 M được bổ sung cho đến khi đạt được giá trị độ pH bằng 2. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và sau đó được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc và hai lần bằng EtOAc / isopropanol 1:1. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,67 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 192 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 41-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 41:

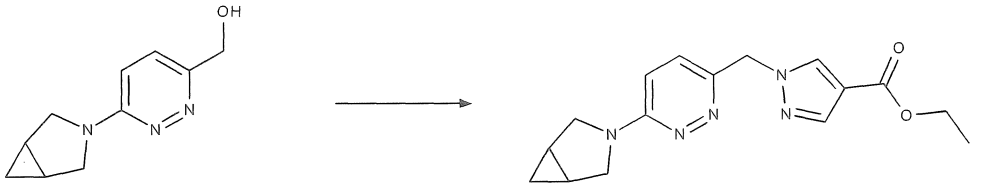
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
41-1		0,67	379	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
41-1	Phản ứng được thực hiện trong THF / EtOH 1:1 trong 8 h ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
41-1	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất trung gian 42

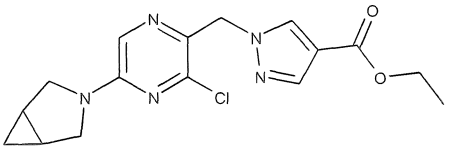
Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridazin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

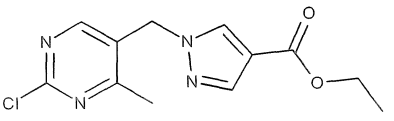


Bổ sung DBAD (139 mg) vào dung dịch chứa (6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridazin-3-yl)metanol (105 mg), etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (81 mg) và triphenylphosphin (166 mg) trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1,5 h, được pha loãng bằng DMF và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,68 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 314 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 42-1 đến 42-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 42:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
42-1		1,04	348	Phương pháp 2

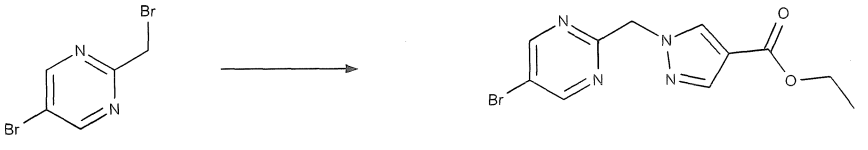
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
42-2		0,89	281	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
42-1	Hỗn hợp phản ứng được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 95:5 → 45:55) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.
42-2	Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm thô được sắc ký trên silica gel (xyclohexan / EtOAc 50:50 → 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
42-1	Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-clopyrazin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(5-{3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-clopyrazin-2-yl)metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat
42-2	Etyl 1-[(2-clo-4-metyl-pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(2-Clo-4-metyl-pyrimidin-5-yl)metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 43

Etyl 1-[(5-bromopyrimidin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

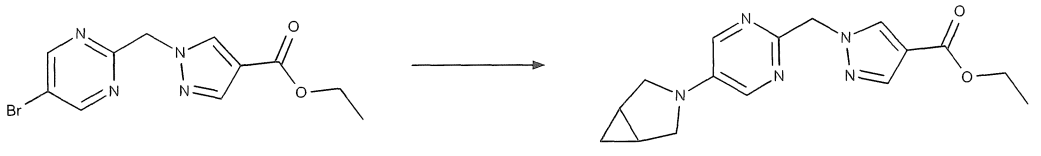


Hỗn hợp gồm 5-bromo-2-(bromometyl)pyrimidin (1,5 g), K_2CO_3 (2,4 g) và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (814 mg) trong DMF (20 mL) được khuấy trong 1,5 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng THF và được lọc qua celite. Bánh lọc được rửa hai lần bằng THF. Dịch lọc kết hợp được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 80:20 → 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,85 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 311 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 44

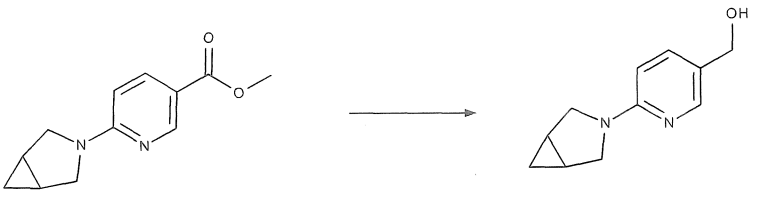
Etyl 1-[(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyrimidin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



Trong lọ dùng cho lò vi sóng, hỗn hợp gồm etyl 1-[(5-bromopyrimidin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (500 mg), 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (384 mg), Cs_2CO_3 (1,6 g), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (Pd_2dba_3, 74 mg) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (Xantphos, 93 mg) trong DMF (1,3 mL) và toluen (3,8 mL) được làm sạch trong 10 phút bằng argon. Lọ được đậy và hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C trong 2 h. Tiếp theo, hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 90:10 → 20:80) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 0,91 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 314 $[M+H]^+$.

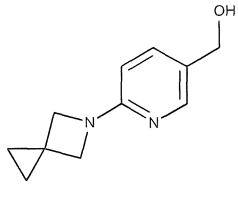
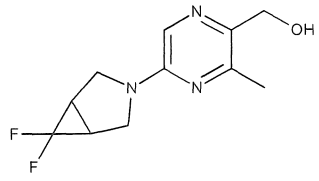
Hợp chất trung gian 45

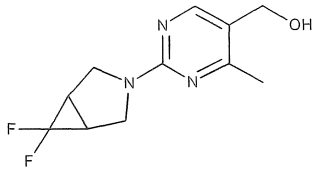
(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol



Hỗn hợp gồm metyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-carboxylat (8 g) và $LiBH_4$ (dung dịch 2 M trong THF, 20 mL) trong THF (60 mL) và MeOH (3 mL) được khuấy trong 12 h ở 60°C. $LiBH_4$ (dung dịch 2 M trong THF, 5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2 h ở 60°C. Tiếp theo, hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và được xử lý cẩn thận bằng nước. Hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại được làm phân bố giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (DCM / MeOH 0:100 → 90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 0,79 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 191 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 45-1 đến 45-3 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 45:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
45-1		0,80	191	Phương pháp 1
45-2		0,71	242	Phương pháp 2

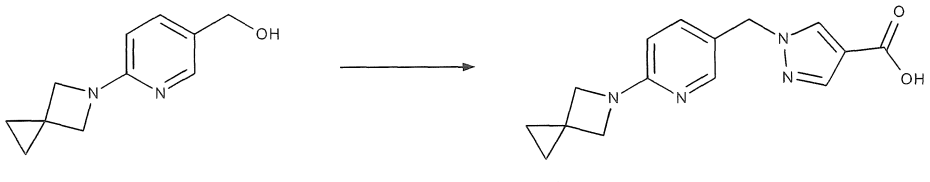
45-3		0,62	242	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
45-2	Phản ứng được thực hiện trong 1,4-dioxan / MeOH 15:1 trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng.
45-3	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 50°C.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
45-1	(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)-metanol	Metyl 6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-carboxylat
45-2	(5-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-metylpyrazin-2-yl)metanol	Metyl 5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-metylpyrazin-2-carboxylat
45-3	(2-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metanol	Etyl 2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-carboxylat

Hợp chất trung gian 46

Trifloaxetat của axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

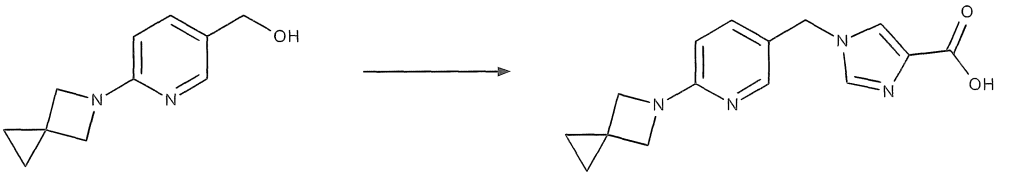


Bổ sung nhỏ giọt DBAD (338 mg) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa (6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)metanol (170 mg), etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (130 mg) và tributylphosphin (450 µL) trong THF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 48 h. Tiếp theo, hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hấp thụ trong MeOH (10 mL) và dung dịch nước NaOH (1 M, 5 mL) và được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi trung hòa bằng axit trifloaxetic, sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,65 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 285 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 47

Trifloaxetat của axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

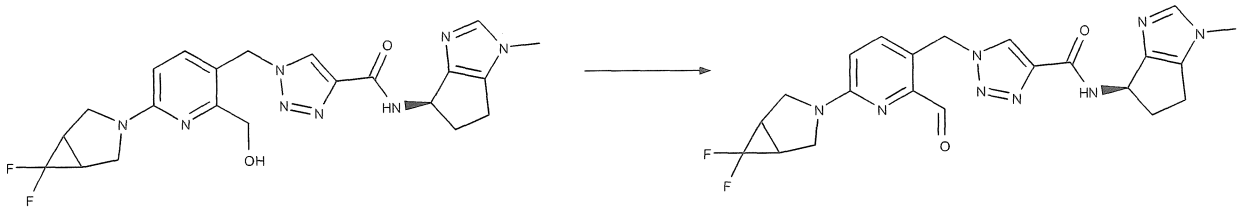


Trong lọ dùng cho lò vi sóng, hỗn hợp gồm (6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)metanol (85 mg), etyl 1H-imidazol-4-carboxylat (76 mg) và axit p-toluensulfonic (90 mg) trong ACN (4 mL) được gia nhiệt trong 48 h đến 75°C, trong 3 h đến 90°C, trong 3 h đến 100°C và trong 12 h đến 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng ACN và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước). Sản phẩm thu được được hòa tan trong MeOH (2 mL) và dung dịch nước NaOH (1 M, 500 µL). Sau khi khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được trung hòa bằng trifloaxetic và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,40 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 285 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 48

1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-

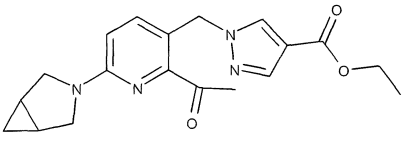
carboxamit



Hỗn hợp gồm 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (19 mg) và 1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on (Dess-Martin periodinane, 26 mg) trong DCM (2 mL) được khuấy trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM. Pha nước được chiết bằng DCM trong ba lần. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,89 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 469 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 48-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 48:

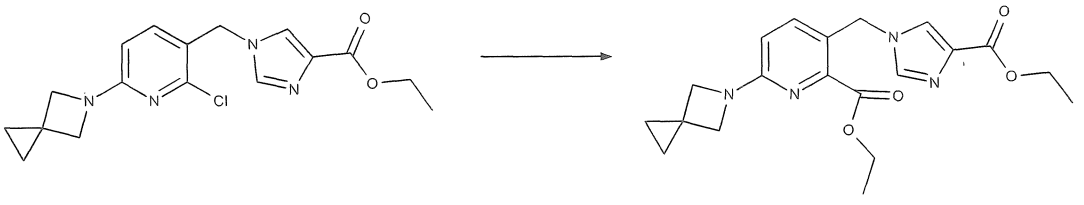
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
48-1		1,10	355	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
48-1	Sản phẩm thô được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 95:5 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
48-1	Etyl 1-[(2-axetyl-6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 49

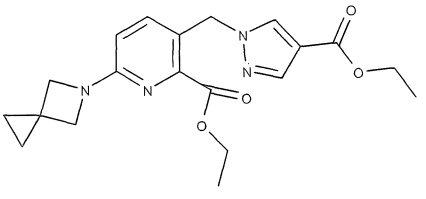
Etyl 6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat

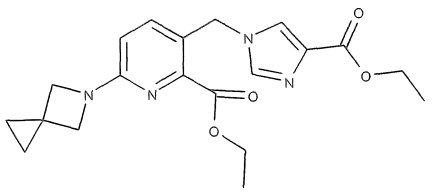
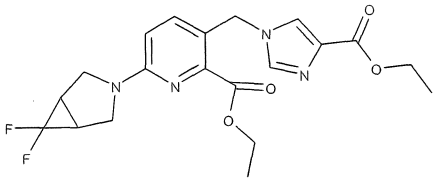
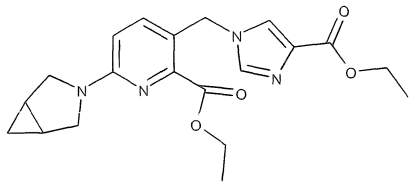


Hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (860 mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 200 mg) và trietylamin (1,1 mL) trong EtOH(60 mL) được gia nhiệt trong môi trường carbonmonoxit có áp suất 10 bar đến 130°C trong 5 h. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,89 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 385 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 49-1 đến 49-4 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 49:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
49-1		1,03	385	Phương pháp 2

49-2		0,89	385	Phương pháp 2
49-3		0,89	421	Phương pháp 2
49-4		0,91	385	Phương pháp 2

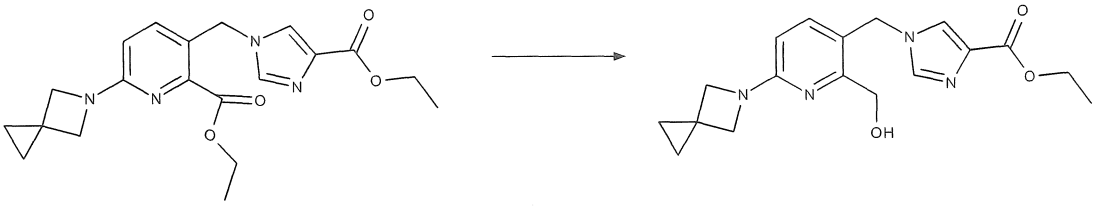
Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
49-3	Phản ứng được thực hiện trong môi trường carbonmonoxit có áp suất 5 bar ở 90°C.
49-4	Phản ứng được thực hiện trong môi trường carbonmonoxit có sáp suất 4 bar ở 100°C trong 14 h.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
49-1	Etyl 6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
49-2	Etyl 6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
49-3	Etyl 6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat	Etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat
49-4	Etyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 50

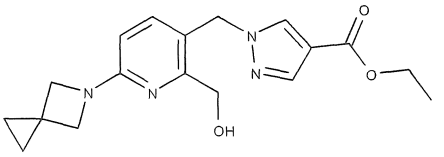
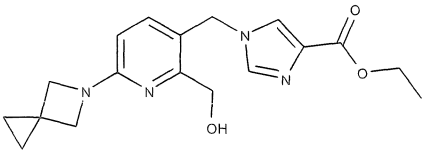
Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat bistrifloaxetat



$LiBH_4$ (150 mg) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp gồm etyl 6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat (705 mg) trong THF (15 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng, được làm lạnh đến 0°C, được xử lý bằng dung dịch nước HCl (4 M, 2 mL) và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,91 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 343 $[M+H]^+$.

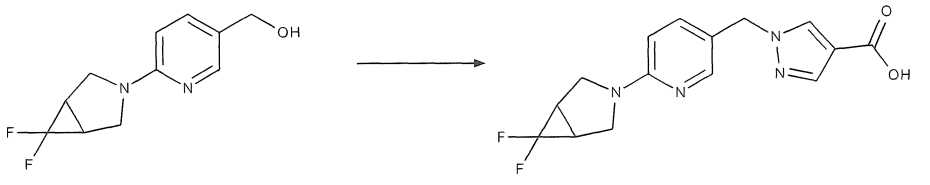
Các hợp chất trung gian 50-1 đến 50-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 50:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
50-1		1,00	343	Phương pháp 1
50-2		0,91	343	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
50-1	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat trifloaxetat	Etyl 6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat
50-2	Etyl 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Etyl 6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất trung gian 51

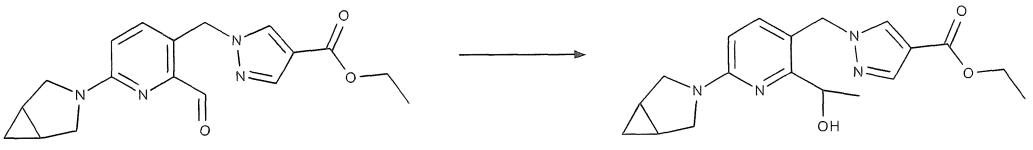
Trifloaxetat của axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bổ sung nhỏ giọt DBAD (190 mg) vào dung dịch đã được làm lạnh trong đá chứa (6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol (158 mg), etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (100 mg) và tributylphosphin (210 µL) trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và sau đó được xử lý bằng dung dịch nước NaOH (4 M, 750 µL). Sau khi khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước HCl (4 M, 750 µL) được bổ sung và hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,63 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 321 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 52

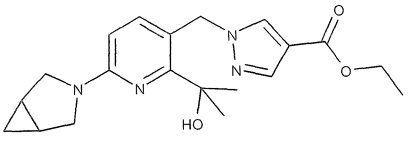
Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



CH_3MgBr (3 M trong dietylete, 1,22 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở -40°C vào hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (1 g) trong THF (20 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 25 phút trong khi làm ấm đến -25°C. Dung dịch nước HCl (1 M, 4 mL) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 5 phút hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,73 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 357 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 52-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 52:

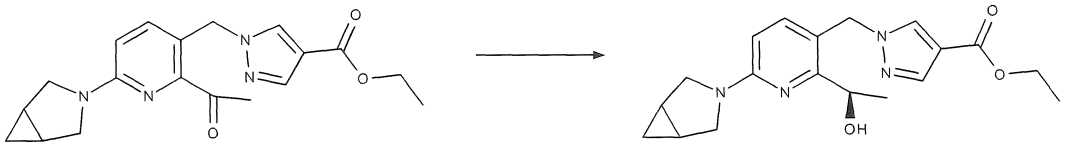
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
52-1		1,10	371	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
52-1	Phản ứng được thực hiện ở -10°C.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
52-1	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-axetyl-6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 53

Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

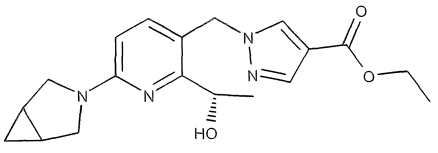


Trietylamin (246 µL) được hòa tan trong DCM (3 mL), được làm lạnh đến 0°C và được xử lý liên tiếp bằng axit formic (75 µL), etyl 1-[(2-axetyl-6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (200 mg) và clo{[(1R,2R)-(-)-2-amino-1,2-diphenyletyl](4-

toluensulfonyl)amido}(mesitylen)rutheni(II) (RuCl[(R,R)-Tsdpen(mesitylen), 23 mg]. Hỗn hợp được khuấy trong 24 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô đặc, được hấp thụ trong THF (5 mL), được xử lý bằng dung dịch chứa NH_3 trong MeOH (7 M, 1 mL), và nước (1 mL). Tiếp theo, hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 1,03 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 357 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 53-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 53:

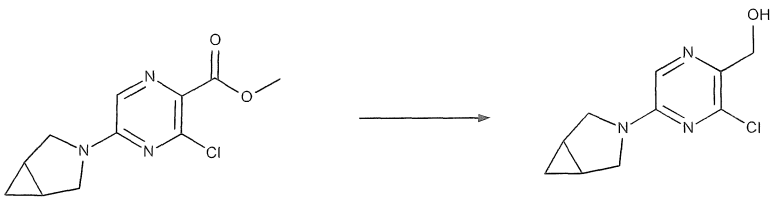
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
53-1		1,03	357	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
53-1	RuCl[(S,S)-Tsdpen(mesitylen) được sử dụng thay cho RuCl[(R,R)-Tsdpen(mesitylen).

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
53-1	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1S)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 1-[(2-axetyl-6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 54

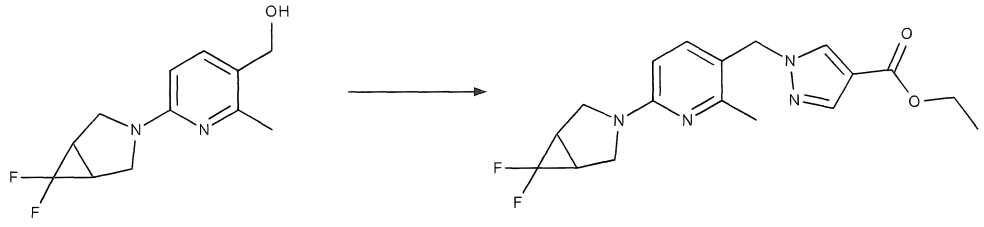
(5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-clopyrazin-2-yl)metanol



$LiBH_4$ (744 mg) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng đá gồm metyl 5-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-clopyrazin-2-carboxylat (4,33 g) trong THF (80 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm lạnh đến 0°C, dung dịch nước HCl (4 M, 10 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Tiếp theo hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 80:20 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,85 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 226 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 55

Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

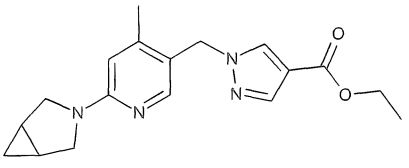


Trong môi trường argon, hỗn hợp đã được làm lạnh bằng đá gồm (6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol (20 g) và DIPEA (32 mL) trong DCM (400 mL) được xử lý nhỏ giọt bằng CH_3SO_2Cl (7,2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và sau đó được xử lý bằng etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (12 g). Sau khi khuấy trong 4 h ở nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được phân bố giữa nước

và DCM. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,76 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 363 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 55-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 55:

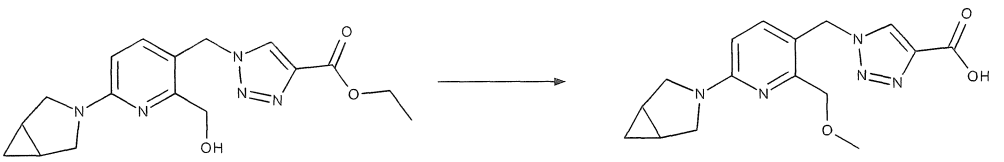
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
55-1		1,02	327	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
55-1	Sau khi bổ sung etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
55-1	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)-metanol	Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 56

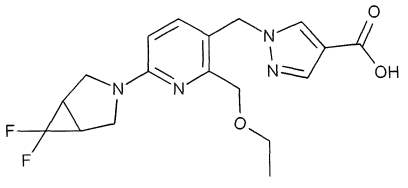
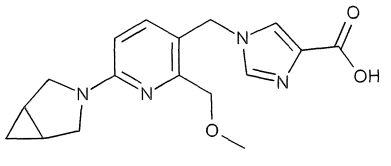
Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic



Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 25 mg) ở 0°C vào dung dịch chứa etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat (86 mg) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, được xử lý bằng CH_3I (16 µL) và được khuấy trong 12 h. Nước được bổ sung cẩn thận. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần còn lại được hấp thụ trong DCM / isopropanol 1:1. Tiếp theo, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,58 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 330 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 56-1 đến 56-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 56:

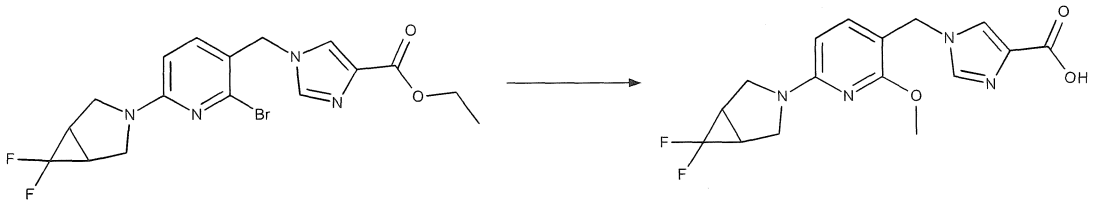
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
56-1		0,71	379	Phương pháp 2
56-2		0,53	329	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
56-1	Iodoetan được sử dụng thay cho CH_3I.
56-2	Sau khi bổ sung CH_3I, hỗn hợp được khuấy trong 4 h. Tiếp theo, dung dịch nước NaOH (4 M) được bổ sung cho đến khi đạt độ pH bằng 12 và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 50°C. Hỗn hợp được trung hòa bằng cách bổ sung axit axetic và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước).

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
56-1	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(etoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat
56-2	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

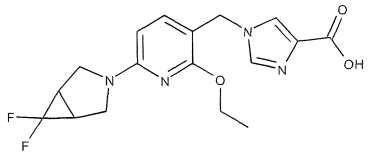
Hợp chất trung gian 57

Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metoxypyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Hỗn hợp gồm etyl 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (190 mg) và $NaOCH_3$ (1 M trong MeOH, 4,5 mL) được gia nhiệt trong 2,5 h đến 155°C và trong 3 h đến 165°C. Tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,84 phút.

Hợp chất trung gian 57-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 57:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
57-1		0,85		Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
57-1	$NaOCH_2CH_3$ trong EtOH được sử dụng thay cho $NaOCH_3$ trong MeOH. Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 150°C.

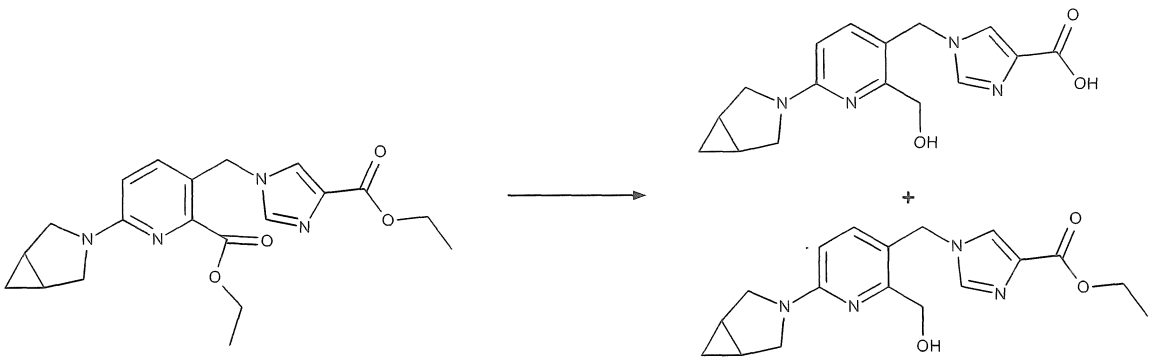
Hợp chất trung gian	**Tên**	**Tên của nguyên liệu khởi đầu**
57-1	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etoxypyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic	Etyl 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 58

Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất trung gian 58-1

Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat



$LiBH_4$ (356 mg) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp gồm etyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[4-(etoxycacbonyl)-1H-imidazol-1-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat (1,65 g) trong THF (25 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 14 h ở nhiệt độ trong phòng, được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng dung dịch nước HCl (1 M, 5 mL). Tiếp theo, hỗn hợp được trung hòa bằng cách bổ sung NaOH (4 M) và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic:

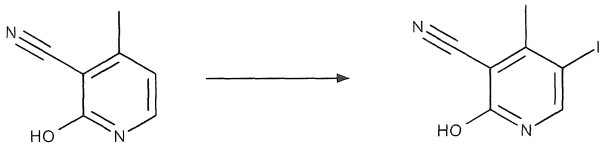
LC (phương pháp 1): t_R = 0,64 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 315 $[M+H]^+$.

Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat:

LC (phương pháp 1): t_R = 0,94 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 343 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 59

2-Hydroxy-5-iodo-4-metylpyridin-3-cacbonitril

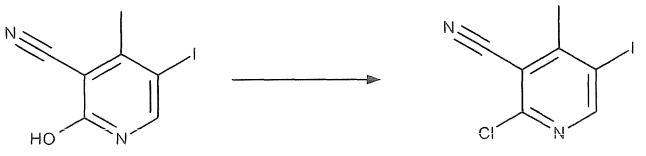


Trong môi trường argon, hỗn hợp đã được làm lạnh bằng đá gồm 2-hydroxy-4-metylpyridin-3-cacbonitril (3 g) trong DCM (100 mL) được xử lý bằng axit trifloaxetic (5 mL). Tiếp theo, N-iodosucxinimit (7,55 g) được bổ sung từng phần. Hỗn hợp được

khuấy trong 3 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không, dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ nửa bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, được rửa bằng nước và dietylete và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,72 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 261 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 60

2-Clo-5-iodo-4-metylpyridin-3-cacbonitril

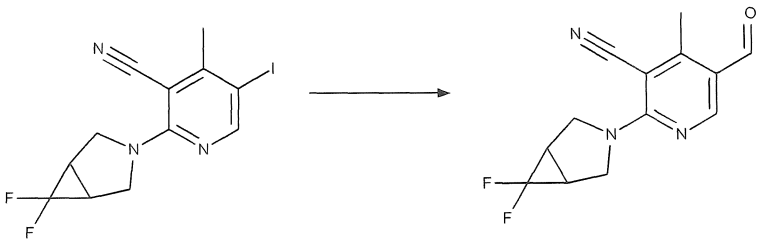


Hỗn hợp gồm 2-hydroxy-5-iodo-4-metylpyridin-3-cacbonitril (6,27 g) trong $POCl_3$ được khuấy trong 5 h ở 100°C. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hấp thụ trong DCM (200 mL) và được xử lý bằng nước. Tiếp theo, hỗn hợp được trung hòa bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC (phương pháp 1): t_R = 1,02 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 278 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 61

2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-formyl-4-metylpyridin-3-cacbonitril

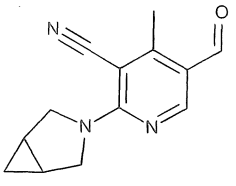


Hỗn hợp gồm 2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-iodo-4-metylpyridin-3-cacbonitril (2.3 g) trong THF (30 mL) được làm lạnh đến -78°C, được

xử lý nhỏ giọt bằng isopropyl magie clorua (iPrMgCl, dung dịch 2 M trong THF, 3,82 mL) và được khuấy trong 30 phút. Tiếp theo hỗn hợp được làm ấm đến 0°C, được xử lý nhỏ giọt bằng DMF (2,47 mL) và được khuấy trong 40 phút. Nước được bổ sung cẩn thận và hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước nửa bão hòaNH_4Cl và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc và pha hữu cơ kết hợp được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,96 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 264 $[M+H]^+$.

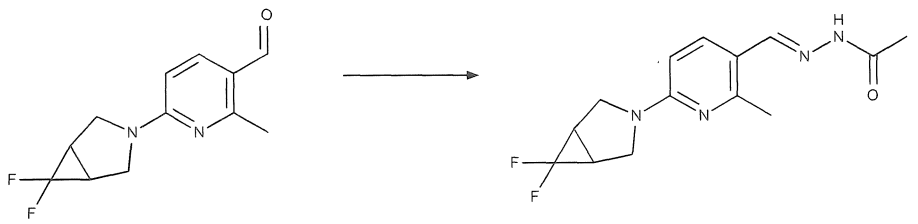
Hợp chất trung gian 61-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 61:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
61-1		0,98	228	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
61-1	2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-formyl-4-metylpyridin-3-cacbonitril	2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-iodo-4-metylpyridin-3-cacbonitril

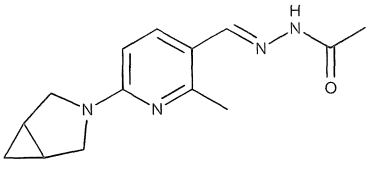
Hợp chất trung gian 62

N'-[(E)-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyliden]axetohydrazit



Hỗn hợp gồm 6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt (5,8 g) và axetohydrazit (2,36 g) trong MeOH (100 mL) được hồi lưu trong 12 h. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không, được hấp thụ trong toluen, được xử lý bằng axit p-toluensulfonic (100 mg) và được hồi lưu trong thiết bị Dean-Stark trong 16 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, được rửa bằng tert.-butyl-metyl-ete và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,64 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 295 $[M+H]^+$.

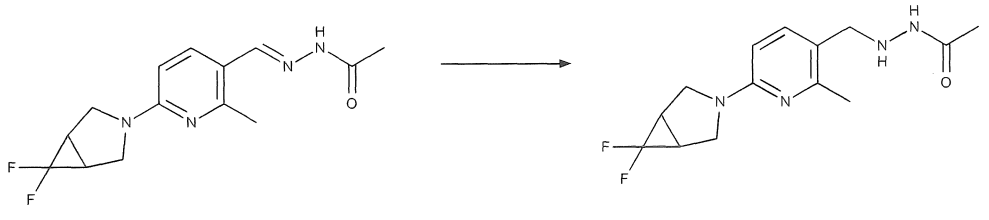
Hợp chất trung gian 62-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 62:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
62-1		0,61	259	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
62-1	N'-[(E)-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyliden]axetohydrazit	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt

Hợp chất trung gian 63

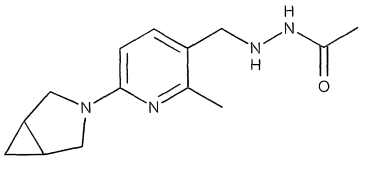
N'-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]axetohydrazit



Hỗn hợp gồm N'-[(E)-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyliden]axetohydrazit (5.6 g) và 10% paladi trên cacbon (300 mg) trong MeOH (80 mL) và THF (20 mL) được lắc trong môi trường chứa hydro (3 bar) ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 h. Hỗn hợp được lọc, dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được hấp thụ trong tert.-butyl-metyl-ete (100 mL) và EtOAc (10 mL). Sau khi khuấy trong 3 h, chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, được rửa bằng tert.-butyl-metyl-ete và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,58 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 297 $[M+H]^+$.

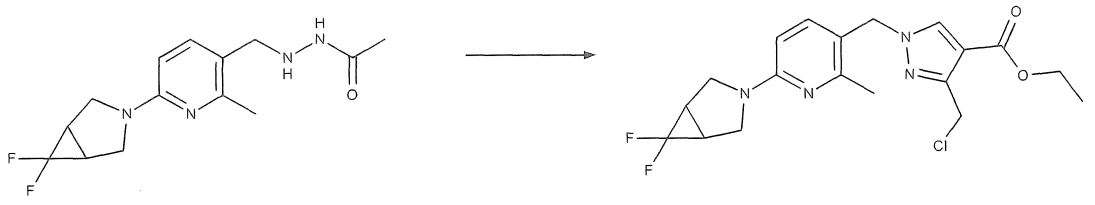
Hợp chất trung gian 63-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 63:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
63-1		0,57	261	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
63-1	N'-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]axetohydrazit	N'-[(E)-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyliden]axetohydrazit

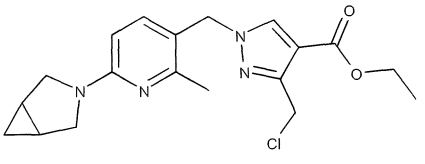
Hợp chất trung gian 64

Etyl 3-(clometyl)-1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm N'-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]axetohydrazit (1,9 g) và etyl 4-clo-2-(etoxymetyliden)-3-oxobutanoat (1,68 g) trong EtOH (30 mL) được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô đặc và sau đó được làm phân bố giữa DCM và dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa. Pha nước được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,82 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 411 $[M+H]^+$.

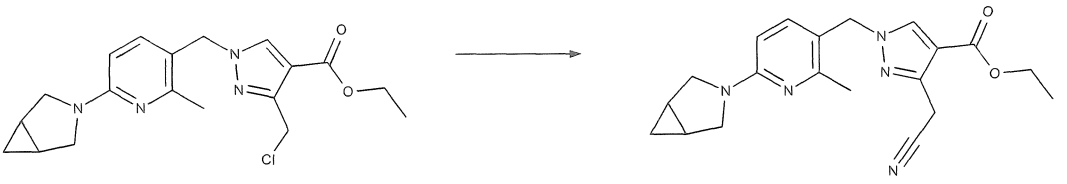
Hợp chất trung gian 64-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 64:

Hợp chất trung gian	**Công thức cấu tạo**	**t_R**	**Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$**	**Phương pháp LC**
64-1		0,81	375	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	**Tên**	**Tên của nguyên liệu khởi đầu**
64-1	Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(clometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat	N'-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]axetohydrazit

Hợp chất trung gian 65

Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat

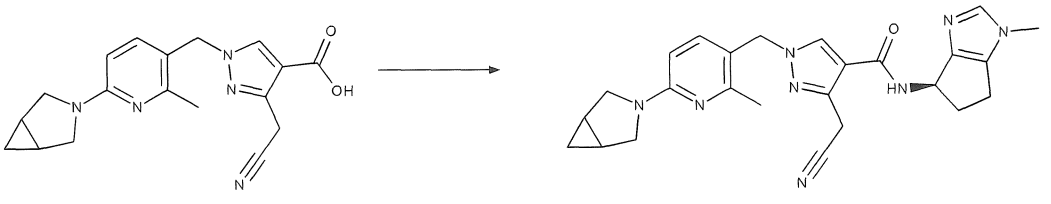


Hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(clometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (700 mg) và KCN (250 mg) trong DMSO (5 mL) và nước (2 mL) được gia nhiệt đến 85°C trong 2 h. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết 4 lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,74 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 366 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 66

1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(xyanometyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit

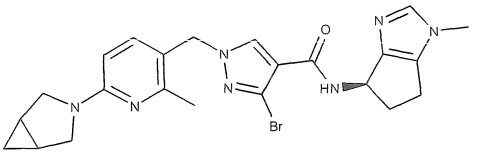
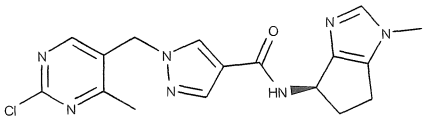
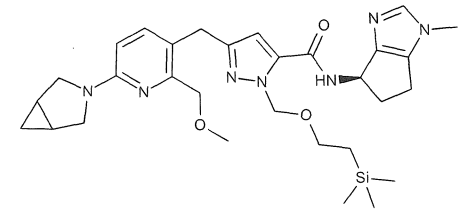
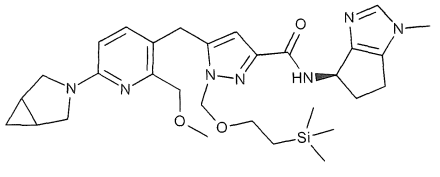
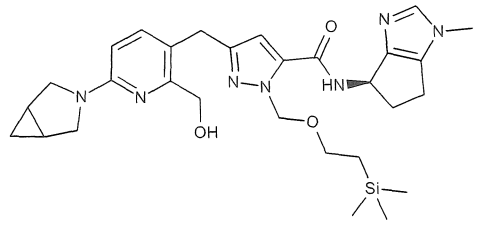


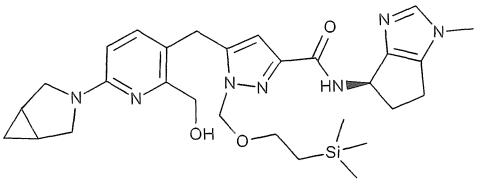
Hỗn hợp gồm axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (230 mg), DIPEA (466 µL) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni-hexaflophosphat (HATU, 272 mg) trong DMF (4 mL) được khuấy trong 5 phút. (4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-amin dihydroclorua (143 mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2 h. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô

($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và được sắc ký trên silica gel (DCM / (DCM / MeOH / 7 N NH_3 trong MeOH 50:48:2) 90:10 → 60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,63 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 457 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 66-1 đến 66-4 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 66:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
66-1		0,97	496	Phương pháp 1
66-2		0,64	372	Phương pháp 2
66-3	  (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	0,78	578	Phương pháp 2
66-4		0,76	564	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
	 (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)			

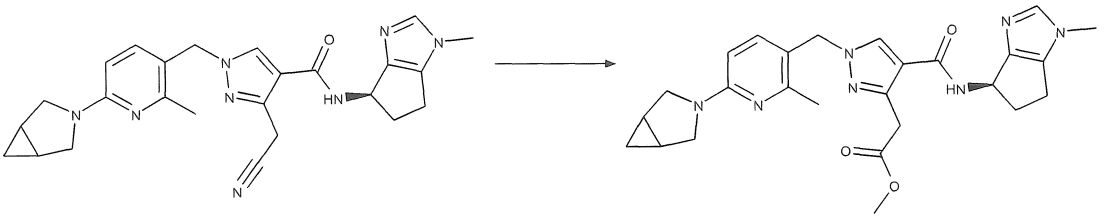
Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
66-3	Sản phẩm thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân.
66-4	Sản phẩm thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân.

Hợp chất trung gian	**Tên**	**Tên của nguyên liệu khởi đầu**
66-1	1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-bromo-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-bromo-1H-pyrazol-4-carboxylic
66-2	1-[(2-Clo-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
66-3	3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxamit và 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxamit (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylic và Axit 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylic (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)
66-4	3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxamit và 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxamit (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylic và Axit 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylic (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)

Hợp chất trung gian 67

Metyl 2-{1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-4-{[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]carbamoyl}-1H-pyrazol-3-yl}axetat

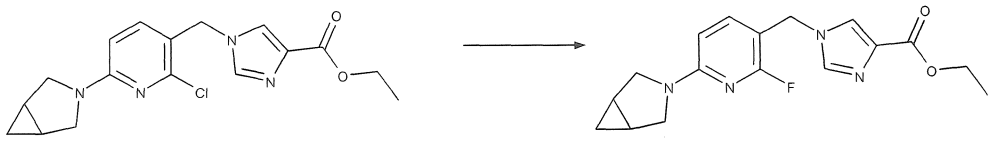


Hỗn hợp gồm 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(xyanometyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (330 mg) trong CH_3COOH (2 mL) và được cô đặc dung dịch nước HCl (2 mL) được gia nhiệt trong 1 h đến 110°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng dung dịch nước NaOH (4 M, 15 mL) và được khuấy trong 10 phút. Tiếp theo, dung dịch nước HCl (4 M, 15 mL) được bổ sung và hỗn hợp được rửa hai lần bằng EtOAc. Pha nước được cô đặc trong chân không và phần còn lại được bổ sung vào hỗn hợp gồm axetyl clorua (50 µL) trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C trong 90 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước NaOH (1 M), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (xyclohexan / EtOAc 90:10 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,63 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 490 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 68

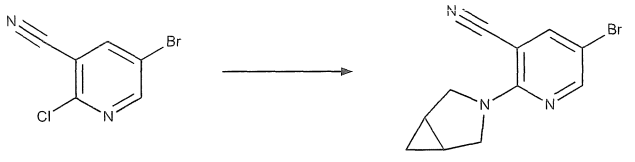
Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (200 mg) và tetrabutylamoni florua trihydrat (269 mg) trong DMF (2 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 12 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết trong 4 lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 0,96 phút.

Hợp chất trung gian 69

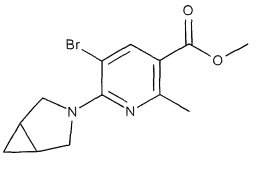
2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromopyridin-3-cacbonitril



Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm 5-bromo-2-clopyridin-3-cacbonitril (1,0 g), 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (605 mg) và DIPEA (2 mL) trong DMF (10 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 2 h. Hỗn hợp được làm lạnh, được cô đặc, được làm phân bố giữa nước và EtOAc và các pha được tách riêng. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 98:2 → 95:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,13 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 264 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 69-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 69:

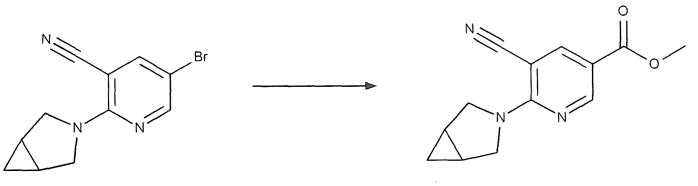
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
69-1		1,25	311	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
69-1	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 80°C.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
69-1	Metyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-carboxylat	Metyl 5-bromo-6-clo-2-metylpyridin-3-carboxylat	3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua

Hợp chất trung gian 70

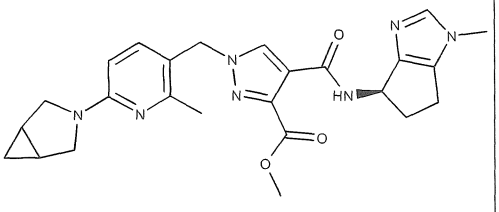
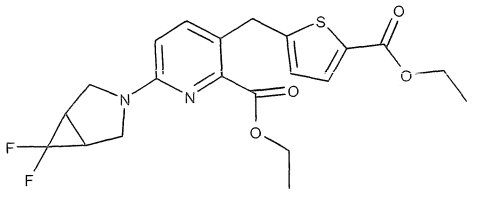
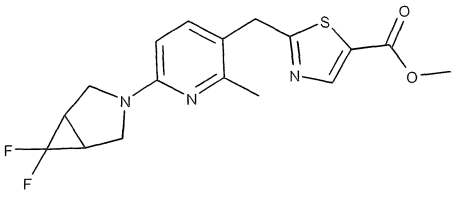
Metyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyanopyridin-3-carboxylat



Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromopyridin-3-cacbonitril (773 mg) và trietylamin (489 µL) và (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) diclorua (119 mg) trong DMF (15 mL) và MeOH (15 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 22 h trong môi trường CO có áp suất 10 bar. Hỗn hợp được làm lạnh, được cô đặc trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,99 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 244 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 70-1 đến 70-3 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 70:

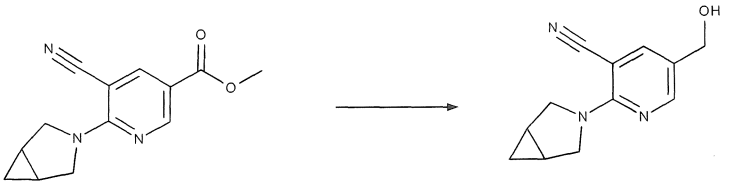
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
70-1		0,64	476	Phương pháp 2
70-2		1,14	437	Phương pháp 2
70-3		0,72	366	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
70-1	MeOH được sử dụng thay cho hỗn hợp DMF / MeOH. Phản ứng được thực hiện ở 100°C trong 2 h trong môi trường CO có áp suất 12 bar
70-2	EtOH được sử dụng thay cho MeOH. Bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua được sử dụng thay cho (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi(II) diclorua. Phản ứng được thực hiện ở 90°C trong 17 h trong môi trường CO có áp suất 5 bar.
70-3	Phản ứng được thực hiện ở 90°C trong 6 h.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
70-1	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-4-{[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]carbamoyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat	1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-bromo-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit
70-2	Etyl 6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[5-(etoxycacbonyl)thiophen-2-yl]metyl}pyridin-2-carboxylat	Etyl 5-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat
70-3	Metyl 2-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat	3-{5-[(5-Bromo-1,3-thiazol-2-yl)metyl]-6-metylpyridin-2-yl}-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan

Hợp chất trung gian 71

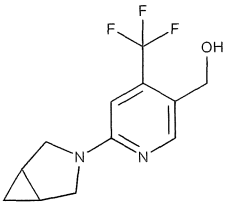
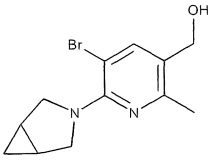
2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)pyridin-3-cacbonitril



Hỗn hợp gồm metyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyanopyridin-3-carboxylat (300 mg) trong THF (5 mL) được làm lạnh đến -50°C và được xử lý nhỏ giọt với $LiAlH_4$ (dung dịch 1 M trong THF, 1,4 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 3 h ở -20°C và sau đó được xử lý cẩn thận bằng nước (1 mL). Sau khi pha loãng bằng DCM, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Chất kết tủa được lọc ra và bánh lọc được rửa bằng DCM. Dịch lọc kết hợp được pha loãng bằng nước. Các pha được tách riêng. Pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,81 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 216 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 71-1 đến 71-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 71:

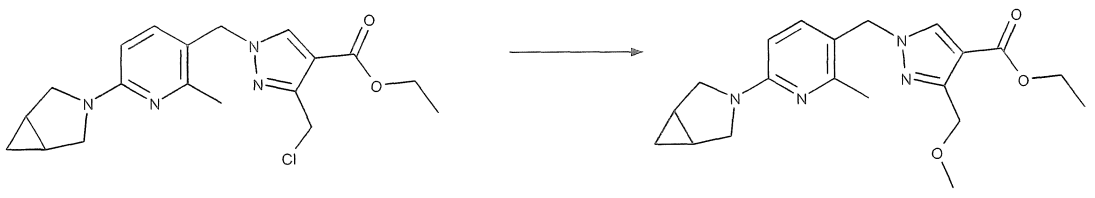
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
71-1		0,93	259	Phương pháp 1
71-2		0,77	283	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
71-1	Phản ứng được thực hiện trong 3 h ở -25°C. Tiếp theo, 10% NH_4Cl trong nước được bổ sung cẩn thận. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc và được lọc qua celite. Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Hợp chất trung gian	**Tên**	**Tên của nguyên liệu khởi đầu**
71-1	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanol	Metyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(triflometyl)pyridin-3-carboxylat
71-2	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metanol	Metyl 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-carboxylat

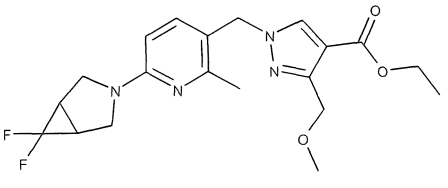
Hợp chất trung gian 72

Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(metoxymetyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(clometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (100 mg) và NaI (10 mg) trong MeOH (4 mL) được gia nhiệt trong môi trường argon trong lọ dùng cho lò vi sóng ở 90°C trong 12 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng MeOH và nước và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 1,07 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 371 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 72-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 72:

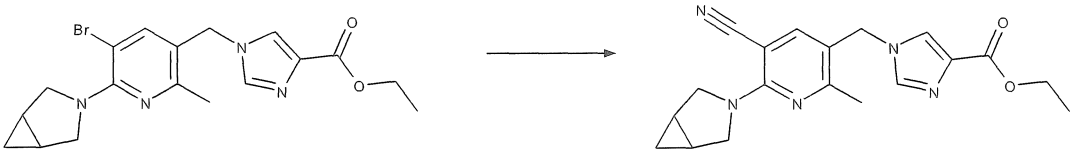
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
72-1		1,04	407	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
72-1	Phản ứng được thực hiện ở 100°C.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
72-1	Etyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(metoxymetyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat	Etyl 3-(clometyl)-1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 73

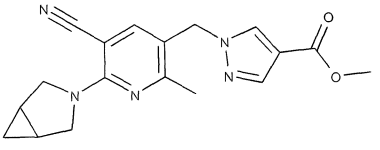
Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat



Trong lọ dùng cho lò vi sóng, N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin (196 µL) được bổ sung vào hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (530 mg), NaCN (77 mg), CuCN (25 mg) và KI (43 mg) trong toluen (15 mL). Lọ được đậy và hỗn hợp được gia nhiệt đến 130°C trong 18 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,99 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 352 $[M+H]^+$.

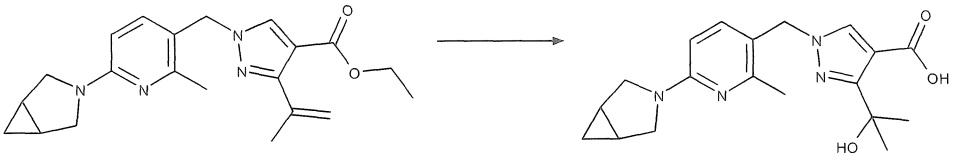
Hợp chất trung gian 73-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 73:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
73-1		1,04	338	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
73-1	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 74

Hydroclorua của axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

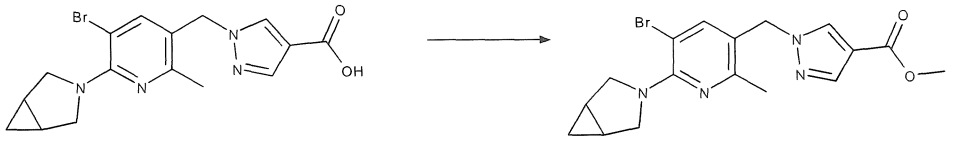


Hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(prop-1-en-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (66 mg) trong dung dịch nước HCl (4 M, 5 mL) được gia nhiệt đến 60°C trong 12 h. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,67 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 357 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 75

Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

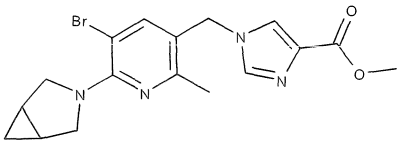


Hỗn hợp gồm axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic (920 mg) và dung dịch nước H_2SO_4 đậm đặc (182 µL) trong MeOH (10 mL) được gia nhiệt đến 40°C trong 12 h.

Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 1,17 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 391 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 75-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 75:

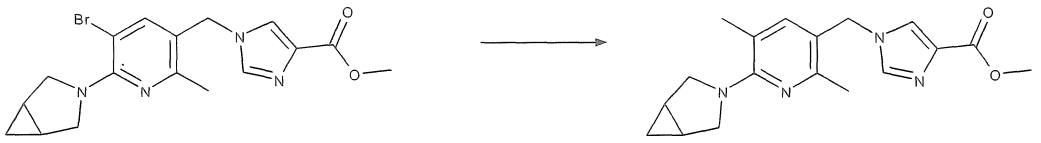
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
75-1		1,07		Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	**Chú thích phản ứng**
75-1	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở 70°C.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
75-1	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất trung gian 76

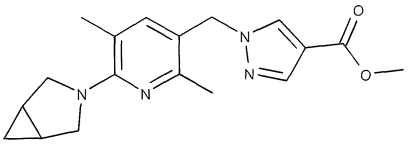
Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,5-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat



Trong lọ dùng cho lò vi sóng, hỗn hợp gồm metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (120 mg), trimetylboroxin (77 mg) và K_2CO_3 (127 mg) trong DMF (4 mL) được làm sạch trong 5 phút bằng argon. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ($Pd(PPh_3)_4$, 71 mg) được bổ sung, lọ được đậy và hỗn hợp được gia nhiệt trong 12 h đến 110°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước nửa NaCl bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,63 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 327 $[M+H]^+$.

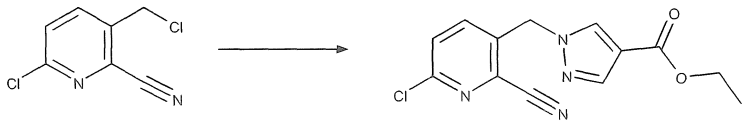
Hợp chất trung gian 76-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 76:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
76-1		1,10	327	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
76-1	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,5-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat	Metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất trung gian 77

Etyl 1-[(6-clo-2-xyanopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

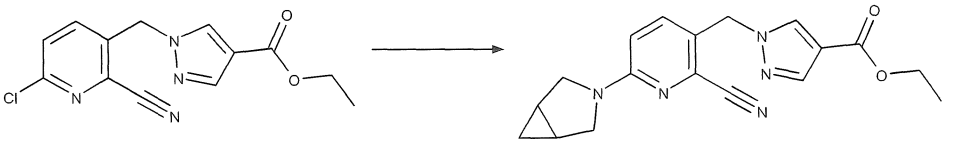


Hỗn hợp gồm 6-clo-3-(clometyl)pyridin-2-carbonitril (37 mg), etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (30 mg) và Cs_2CO_3 (100 mg) trong THF (2 mL) được khuấy trong 8 h ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được trung hòa bằng cách bổ sung axit trifloaxetic và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,94 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 291 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 78

Etyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyanopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 1-[(6-clo-2-xyanopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (1 g), 3-azabixyclo[3.1.0]-hexan hydroclorua (411 mg) và DIPEA (1,8 mL) trong NMP (20 mL) được khuấy trong 12 h ở 140°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 1,04 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 338 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 79

Axit 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylic

Hỗn hợp gồm etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (25 g) và NaOH (6,5 g) trong nước (200 mL) được khuấy ở 40°C trong 3 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch nước HCl (4 M) cho đến khi đạt độ pH bằng 2. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,68 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 173 $[M+H]^+$.

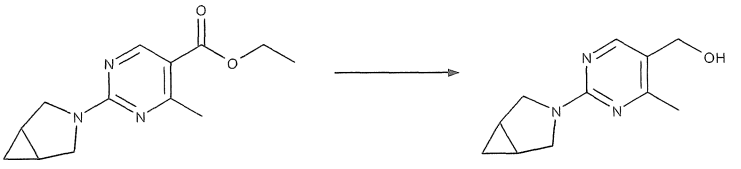
Hợp chất trung gian 80

(2-Clo-4-metylpyrimidin-5-yl)metanol

Hỗn hợp gồm axit 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (8,5 g) và N-metylmorpholin (5,14 mL) trong 1,2-dimetoxyetan (200 mL) được làm lạnh đến -10°C và được xử lý nhỏ giọt với isobutylcloroformat (6,2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và sau đó được xử lý nhỏ giọt với dung dịch chứa $NaBH_4$ (1,81 g) trong nước (20 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm phân bố giữa nước và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc trong 3 lần. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / (EtOAc / MeOH 8:2) 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,51 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 159 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 81

(2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metanol



Diisobutyl nhôm hydrua (1 M trong THF, 80 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở -10°C vào hỗn hợp gồm etyl 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (8,7 g) trong THF (70 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 h trong khi làm ấm đến 0°C. Tiếp theo, hỗn hợp được bổ sung nhỏ giọt trong điều kiện làm lạnh bằng đá vào hỗn hợp gồm dung dịch nước NaOH (4 M, 6 mL) trong nước (150 mL). Sau khi khuấy trong 1 h hỗn hợp được lọc qua celite. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc / MeOH 9:1. Dịch lọc kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (EtOAc / MeOH 95:5 → 95:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,59 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 206 $[M+H]^+$.

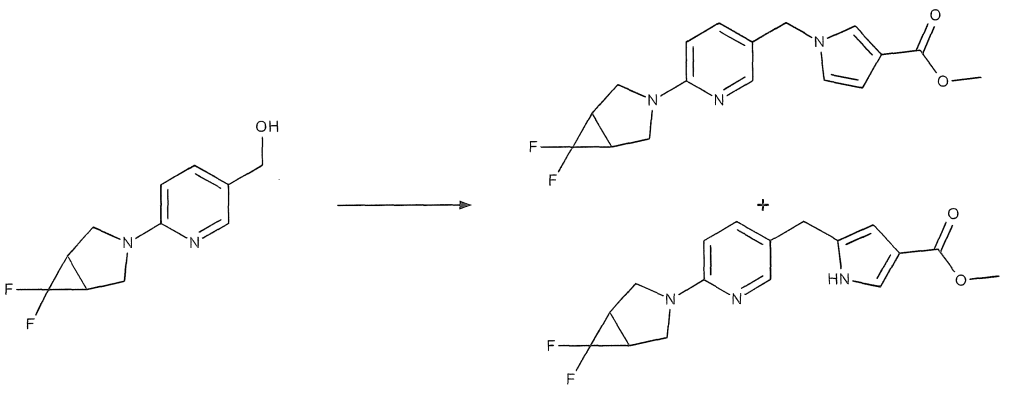
Hợp chất trung gian 82

Metyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat

và

Hợp chất trung gian 83

Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat



Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm (6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol (1,2 g), DIPEA (1,8 mL) trong DCM (5 mL) được xử lý nhỏ giọt bằng CH_3SO_2Cl (513 µL). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp thu được bằng cách xử lý dung dịch chứa metyl 1H-pyrol-3-carboxylat (863 mg) trong DMF (15 mL) bằng KOtBu (893 mg). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 5 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Metyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat (hợp chất trung gian 82): LC (phương pháp 2): t_R = 0,71 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 334 $[M+H]^+$.

Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat (hợp chất trung gian 83): LC (phương pháp 2): t_R = 0,70 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 334 $[M+H]^+$.

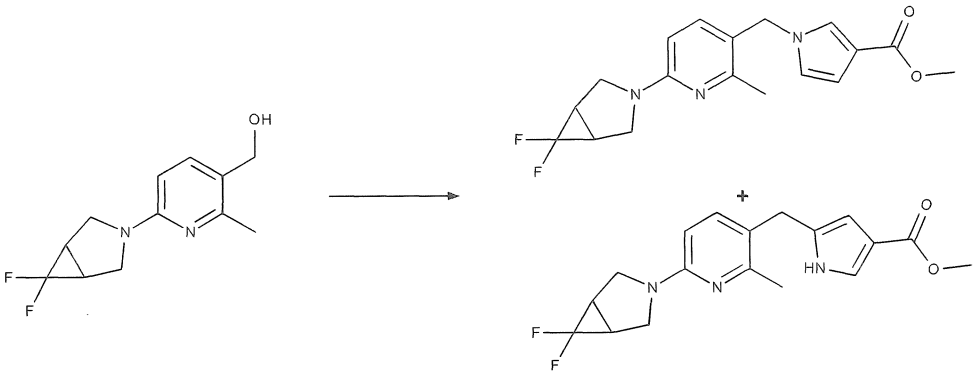
Hợp chất trung gian 84

Metyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat

và

Hợp chất trung gian 85

Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat



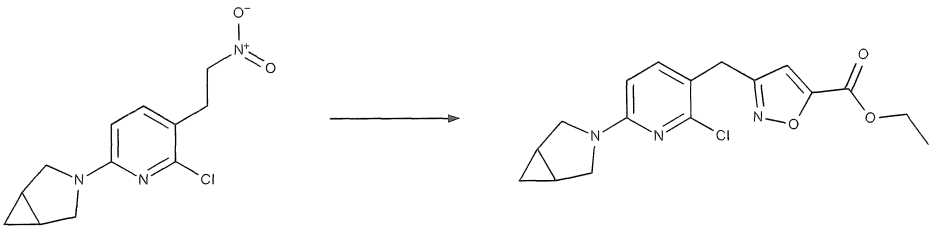
Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm (6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol (1,1 g), DIPEA (1.2 mL) trong DCM (15 mL) được xử lý nhỏ giọt bằng CH_3SO_2Cl (656 µL). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp thu được bằng cách xử lý dung dịch chứa metyl 1H-pyrol-3-carboxylat (745 mg) trong DMF (30 mL) bằng KOtBu (771 mg). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM. Pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 90:10 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Metyl 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat (hợp chất trung gian 84): LC (phương pháp 2): t_R = 0,74 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 348 $[M+H]^+$.

Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat (hợp chất trung gian 85): LC (phương pháp 2): t_R = 0,73 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 348 $[M+H]^+$.

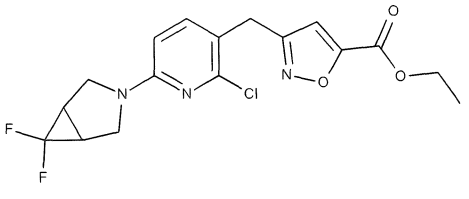
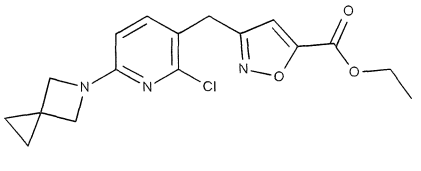
Hợp chất trung gian 86

Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm 3-[6-clo-5-(2-nitroetyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan (2,58 g), Boc_2O (4,42 g), etyl propiolat (3,03 mL), DMAP (176 mg), và ACN (60 mL) được khuấy trong 18 h ở 23°C. Tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 1,15 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 348 $[M+H]^+$.

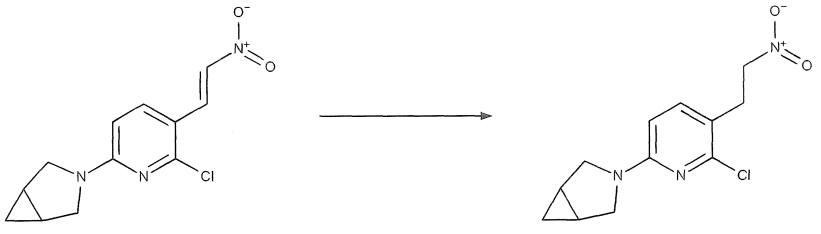
Các hợp chất trung gian 86-1 đến 86-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 86:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
86-1		1,11	384	Phương pháp 1
86-2		1,14	348	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
86-1	Etyl 3-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	3-[6-Clo-5-(2-nitroetyl)pyridin-2-yl]-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan
86-2	Etyl 3-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	5-[6-Clo-5-(2-nitroetyl)pyridin-2-yl]-5-azaspiro[2.3]hexan

Hợp chất trung gian 87

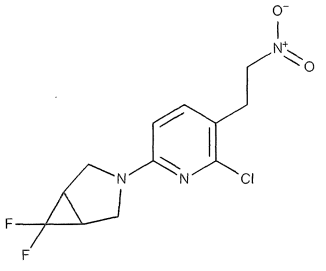
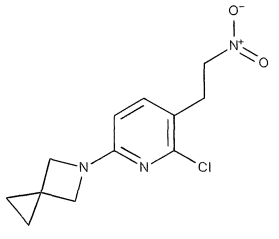
3-[6-Clo-5-(2-nitroetyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan



Hỗn hợp gồm 3-{6-Clo-5-[(1E)-2-nitroetenyl]pyridin-2-yl}-3-azabixyclo[3.1.0]hexan (4.0 g), $NaBH_4$ (726 mg), axit axetic (5 mL), và DMSO (30 mL) được khuấy trong 30 phút ở 0°C, và trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và EtOAc và các pha được tách riêng. Pha nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (xyclohexan / EtOAc 100:0 → 30:70) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,10 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 268 $[M+H]^+$.

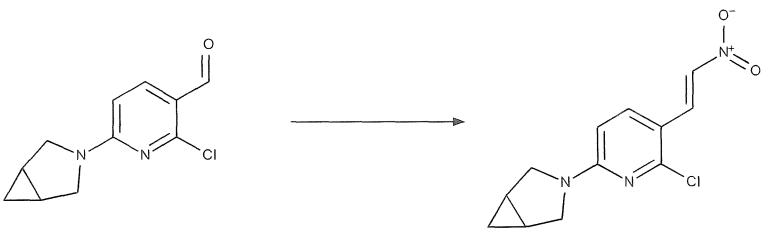
Các hợp chất trung gian 87-1 đến 87-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 87:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
87-1		1,07	304	Phương pháp 2
87-2		1,07	268	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
87-1	3-[6-Clo-5-(2-nitroetyl)pyridin-2-yl]-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	3-{6-Clo-5-[(1E)-2-nitroetenyl]pyridin-2-yl}-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan
87-2	5-[6-Clo-5-(2-nitroetyl)pyridin-2-yl]-5-azaspiro[2.3]hexan	5-{6-Clo-5-[(1E)-2-nitroetenyl]pyridin-2-yl}-5-azaspiro[2.3]hexan

Hợp chất trung gian 88

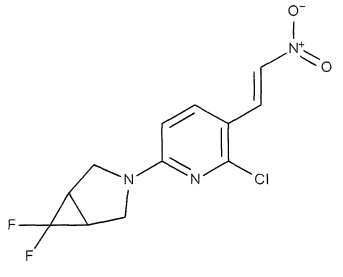
3-{6-Clo-5-[(1E)-2-nitroetenyl]pyridin-2-yl}-3-azabixyclo[3.1.0]hexan

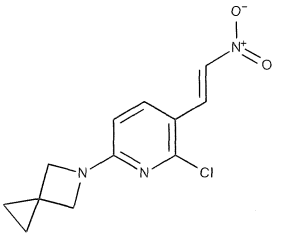


Hỗn hợp gồm 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-carbaldehyt (500 mg), nitrometan (1,6 mL), amonium axetat (346 mg), và axit axetic (10 mL) được khuấy trong 18 h ở 100°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp lạnh gồm EtOAc, nước, và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các pha được tách riêng, và pha nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,14 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 266 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 88-1 đến 88-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 88:

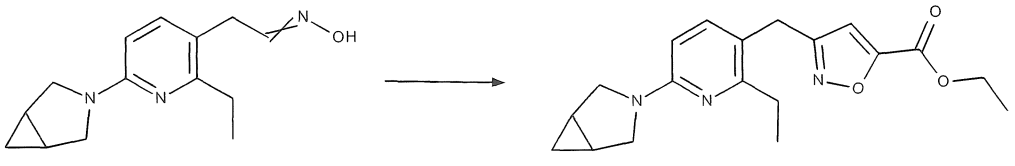
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
88-1		1,10	302	Phương pháp 2

88-2		1,11	266	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
88-1	3-{6-Clo-5-[(1E)-2-nitroetenyl]pyridin-2-yl}-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt
88-2	5-{6-Clo-5-[(1E)-2-nitroetenyl]pyridin-2-yl}-5-azaspiro[2.3]hexan	6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-carbaldehyt

Hợp chất trung gian 89

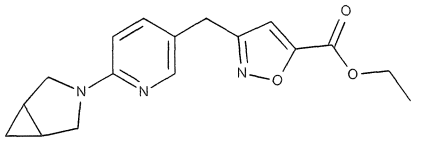
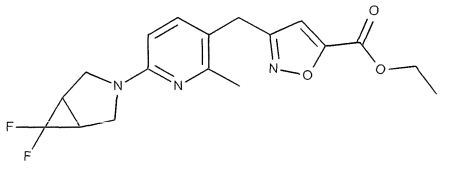
Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm (E,Z)-N-[2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)etyliden]hydroxylamin (2,45 g), etyl prop-2-ynoat (2,0 mL), dung dịch nước NaOCl 15% (34 mL), và THF (20 mL) được khuấy trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước, và pha nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 99:1 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,79 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 342 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 89-1 đến 89-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 89:

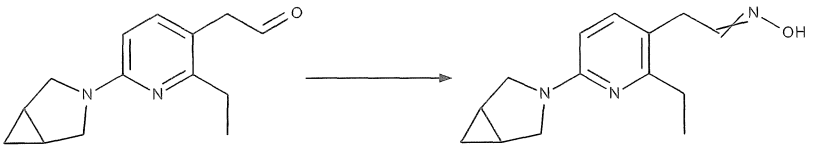
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
89-1		1,04	314	Phương pháp 1
89-2		0,76	364	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
89-1	Phản ứng được thực hiện trong DCM thay cho THF.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
89-1	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	(E,Z)-N-[2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)etyliden]hydroxylamin
89-2	etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat	(E,Z)-N-[2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-etyliden]hydroxylamin

Hợp chất trung gian 90

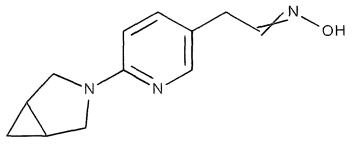
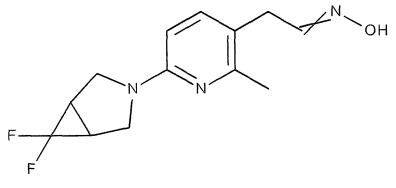
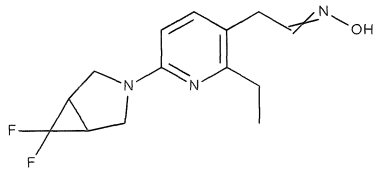
(E,Z)-N-[2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)etyliden]hydroxylamin



Hỗn hợp gồm 2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)axetaldehyt (2,22 g), hydroxylamin hydroclorua (1,35 g), Na_2CO_3 (1,23 g) nước (8,0 mL), và MeOH (40 mL) được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô đặc, và phần còn lại được xử lý bằng nước, được khuấy trong 15 phút, và được lọc. Chất kết tủa được rửa bằng nước và được làm khô trong bình hút ẩm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,62 và 0,64 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 246 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 90-1 đến 90-3 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 90:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
90-1		0,82 và 0,84	218	Phương pháp 1
90-2		0,61 và 0,63	268	Phương pháp 2
90-3		0,65	282	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
90-1	(E,Z)-N-[2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)etyliden]hydroxylamin	2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-pyridin-3-yl)axetaldehyt
90-2	(E,Z)-N-[2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)etyliden]hydroxylamin	2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)axetaldehyt
90-3	(E,Z)-N-[2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)etyliden]hydroxylamin	2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)axetaldehyt

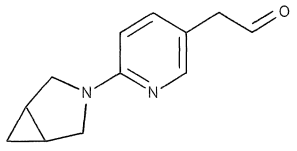
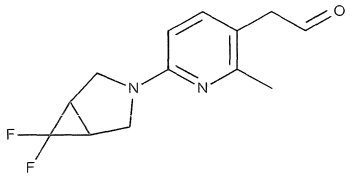
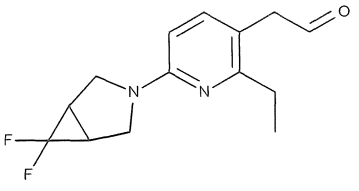
Hợp chất trung gian 91

2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)axetaldehyt

Hỗn hợp gồm 3-[6-etyl-5-(2-metoxyethenyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan (2,36 g), HCl đậm đặc (4,0 mL), và 1,4-dioxan (24 mL) được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được trung hòa cẩn thận bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,58 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 231 $[M+H]^+$.

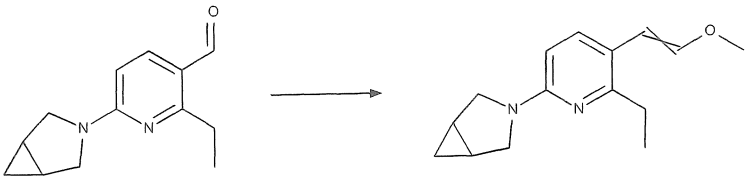
Các hợp chất trung gian 91-1 đến 91-3 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 91:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
91-1		0,83	203	Phương pháp 1
91-2		0,60	253	Phương pháp 2
91-3		0,62	267	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
91-1	2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)axetaldehyt	3-[5-(2-metoxyetenyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan
91-2	2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)axetaldehyt	6,6-diflo-3-[5-(2-metoxyetenyl)-6-metylpyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan
91-3	2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)axetaldehyt	3-[6-etyl-5-(2-metoxyetenyl)pyridin-2-yl]-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan

Hợp chất trung gian 92

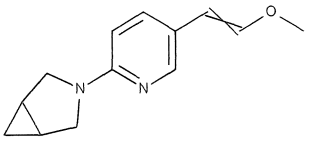
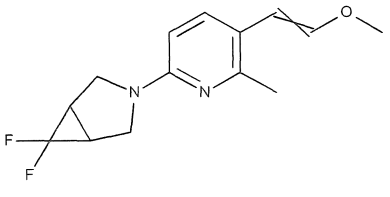
3-[6-etyl-5-(2-metoxyetenyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan

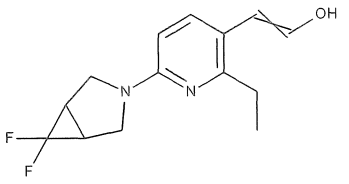


Hỗn hợp gồm (metoxymetyl)triphenylphosphonium clorua (10,0 g) trong THF (80 mL) được xử lý nhỏ giọt bằng NaHMDS (2 M trong THF, 14,6 mL), ở -40 °C trong môi trường argon, và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ này. Hỗn hợp này được xử lý nhỏ giọt bằng hỗn hợp gồm 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-carbaldehyt (2,09 g) trong THF (20 mL) ở -40 °C. Tiếp theo hỗn hợp được làm ấm trong 4 h đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), và được cô đặc. Phần còn lại được khuấy trong diisopropylete và chất kết tủa được lọc ra. Dịch lọc được cô đặc, và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 99:1 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,74 và 0,76 phút (hỗn hợp gồm các chất đồng phân). Phổ khối (ESI+): m/z = 245 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 92-1 đến 92-3 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 92:

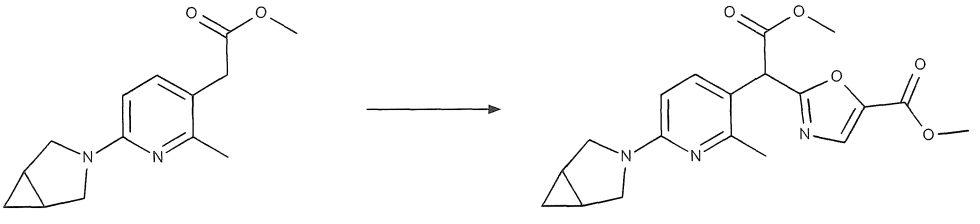
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
92-1		0,99 và 1,01	217	Phương pháp 1
92-2		0,73 và 0,74	267	Phương pháp 2

92-3		0,75	281	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
92-1	3-[5-(2-metoxyetenyl)pyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt
92-2	6,6-diflo-3-[5-(2-metoxyetenyl)-6-metylpyridin-2-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt
92-3	3-[6-etyl-5-(2-metoxyetenyl)pyridin-2-yl]-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-carbaldehyt

Hợp chất trung gian 93

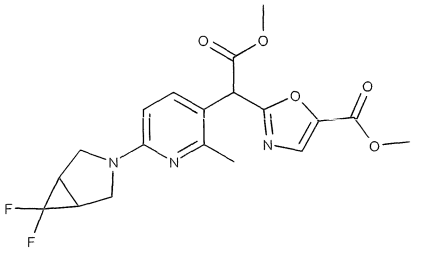
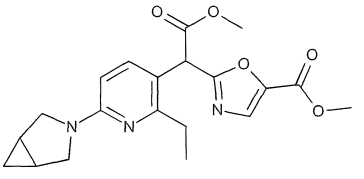
Metyl 2-[1-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-2-metoxy-2-oxoetyl]-1,3-oxazol-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm metyl 2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)axetat (460 mg) trong THF (5 mL) được xử lý nhỏ giọt bằng NaHMDS (2M trong THF, 1,1 mL), ở -78°C trong môi trường argon và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ này. Hỗn hợp này được xử lý nhỏ giọt bằng hỗn hợp gồm metyl 2-clo-1,3-oxazol-5-carboxylat (305 mg) trong THF (3 mL) ở -78°C và sau đó được làm ấm trong 18 h đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được dừng phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm

khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 80:20 → 20:80) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,72 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 372 $[M+H]^+$.

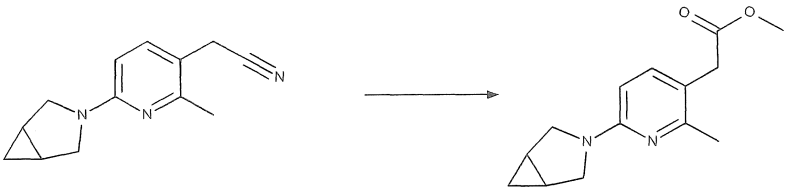
Các hợp chất trung gian 93-1 đến 93-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 93:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
93-1		0,75	408	Phương pháp 2
93-2		0,77	386	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
93-1	Metyl 2-[1-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-2-metoxy-2-oxoetyl]-1,3-oxazol-5-carboxylat	Metyl 2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)axetat
93-2	Metyl 2-[1-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)-2-metoxy-2-oxoetyl]-1,3-oxazol-5-carboxylat	Metyl 2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)axetat

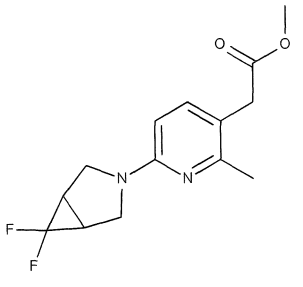
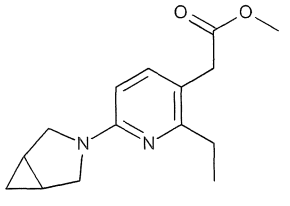
Hợp chất trung gian 94

Metyl 2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)axetat



Hỗn hợp gồm 2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)axetonitril (473 mg) trong MeOH (5 mL) được xử lý bằng $SOCl_2$ (575 □L) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 6 h, trước khi được xử lý bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Pha nước được chiết hai lần bằng DCM, và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,64 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 247 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 94-1 đến 94-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 94:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
94-1		0,66	283	Phương pháp 2
94-2		0,69	261	Phương pháp 2

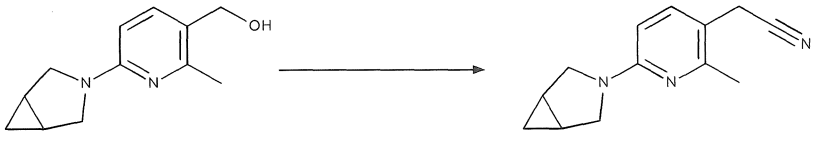
Hợp chất trung gian	**Chú thích phản ứng**
94-1	Phản ứng được thực hiện trong 18 h ở 50 °C.

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
94-2	Phản ứng được thực hiện trong 24 h.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
94-1	Metyl 2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)axetat	2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)axetonitril
94-2	Metyl 2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)axetat	2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)axetonitril

Hợp chất trung gian 95

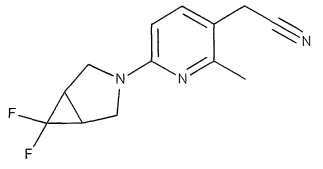
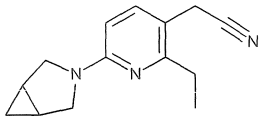
2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)axetonitril



Hỗn hợp gồm (6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol (1,96 g) trong THF (15 mL) được xử lý bằng 2-hydroxy-2-metylpropionitril (895 mg), triphenylphosphin (PPh_3, 3,80 g), và DIAD (2,36 g), ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy trong 66 h ở nhiệt độ trong phòng và được dừng phản ứng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 90:10 → 80:20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1: t_R = 0,97 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 214 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 95-1 đến 95-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 95:

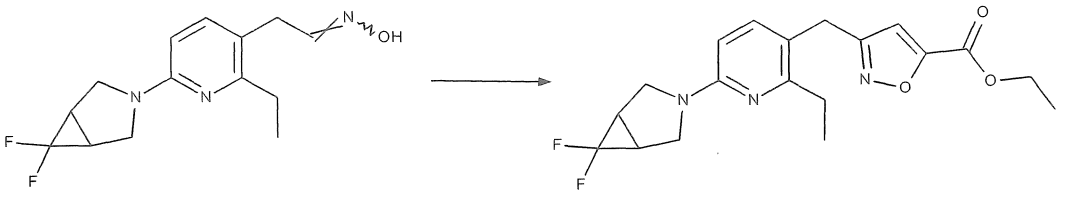
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
95-1		0,95	250	Phương pháp 1
95-2		0,63	228	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
95-1	Phản ứng được thực hiện trong 18 h ở nhiệt độ trong phòng.
95-2	Phản ứng được thực hiện trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
95-1	2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)axetonitril	(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol
95-2	2-(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)axetonitril	(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metanol

Hợp chất trung gian 96

Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylat

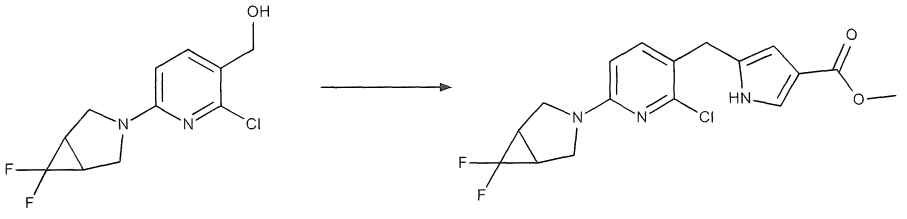


Hỗn hợp gồm N-[2-(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)etyliden]hydroxylamin (100 mg), etyl prop-2-ynoat (47 µL), oxon (328 mg), Na_2CO_3 (57 mg), NaCl (23 mg), MeOH (2 mL) và nước (100 µL) được khuấy trong 5 h ở nhiệt độ trong phòng, và được cô đặc. Phần còn lại được làm phân bố giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 99:01 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,81 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 378 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 97

Metyl 5-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylat



Trong môi trường argon hỗn hợp gồm (2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metanol (300 mg), DIPEA (782 µL) trong DCM (1,5 mL) được xử lý nhỏ giọt bằng CH_3SO_2Cl (222 µL). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp thu được bằng cách xử lý dung dịch chứa metyl 1H-pyrol-3-carboxylat (187 mg) trong DMF (4 mL) bằng KOtBu (194 mg). Vì vậy, hỗn hợp thu được được khuấy trong 12 h ở 40°C. Tiếp theo hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,05 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 368 $[M+H]^+$.

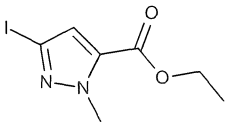
Hợp chất trung gian 98

Etyl 5-iodo-1H-pyrazol-3-carboxylat

Etyl 5-amino-1H-pyrazol-3-carboxylat (10 g) được bổ sung từng phần ở 0°C vào hỗn hợp gồm nước (240 mL) và dung dịch nước H_2SO_4 đậm đặc (120 mL). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa $NaNO_2$ (4,65 g) trong nước (10 mL) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được khuấy trong 2 h và sau đó được xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch chứa KI (12,0 g) trong nước (10 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 3 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và được trung hòa bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch nước K_2CO_3 bão hòa. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 20% $Na_2S_2O_3$ trong nước, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 95:5 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,86 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 267 $[M+H]^+$.

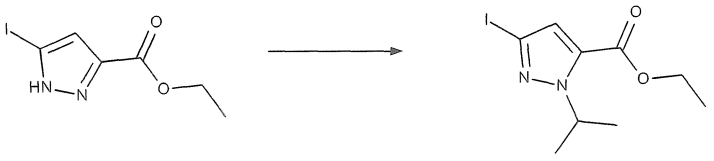
Hợp chất trung gian 98-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 98:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
98-1		1,02	281	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
98-1	Etyl 3-iodo-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat hydroclorua

Hợp chất trung gian 99

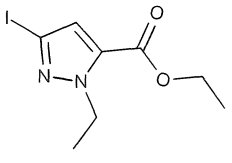
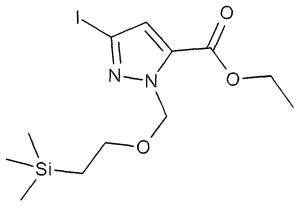
Etyl 3-iodo-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat



NaH (60% trong dầu khoáng, 180 mg) được bổ sung từng phần ở 0°C vào hỗn hợp gồm etyl 5-iodo-1H-pyrazol-3-carboxylat (1,0 g) trong DMF (15 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và sau đó được xử lý bằng 2-iodopropan (451 µL). Hỗn hợp được khuấy trong 4 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,08 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 309 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 99-1 đến 99-2 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 99:

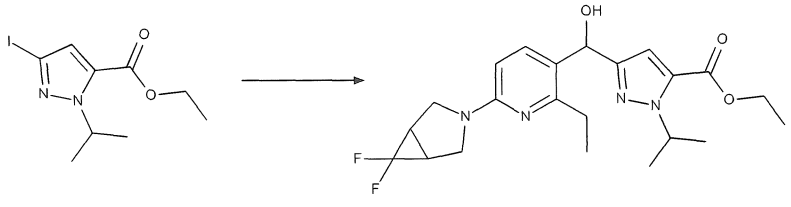
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
99-1		1,02	295	Phương pháp 2
99-2		1,24	397	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
99-1	Iodoetan được sử dụng thay cho 2-iodopropan.
99-2	(2-Clometoxy-etyl)-trimetyl-silan (SEM-Cl) được sử dụng thay cho 2-iodopropan.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
99-1	Etyl 1-etyl-3-iodo-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 5-iodo-1H-pyrazol-3-carboxylat
99-2	Etyl 3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 5-iodo-1H-pyrazol-3-carboxylat

Hợp chất trung gian 100

Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat

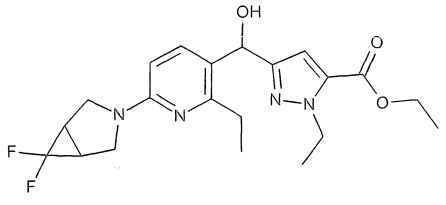
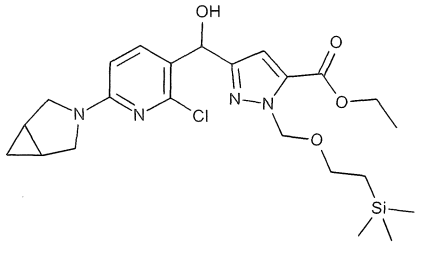
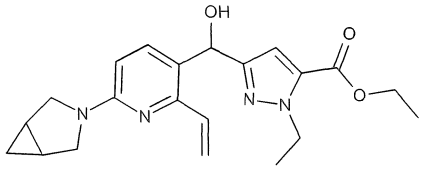
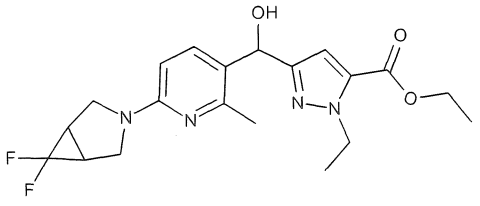
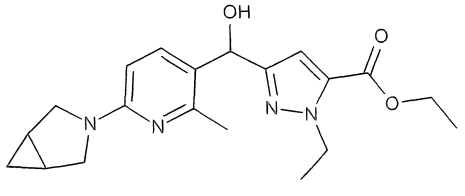


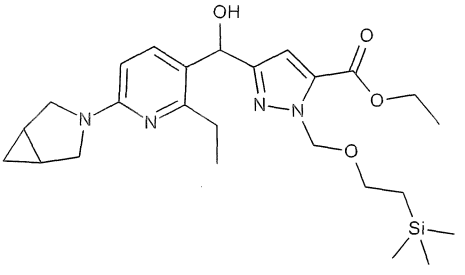
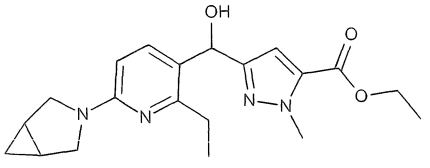
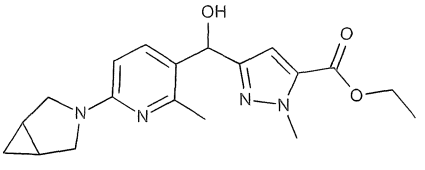
Hỗn hợp gồm etyl 3-iodo-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (100 mg) trong THF (2 mL) được xử lý nhỏ giọt ở -40°C trong môi trường argon với iPrMgClxLiCl (1,3 M trong THF, 300 µL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và sau đó được xử lý nhỏ giọt với hỗn hợp gồm 6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-carbaldehyt (90 mg) trong THF (2 mL). Sau khi khuấy trong 3 h ở -40°C hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và được cô

đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,85 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 435 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 100-1 đến 100-8 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 100:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
100-1		0,81	421	Phương pháp 2
100-2		1,20	493	Phương pháp 2
100-3		0,78	383	Phương pháp 2
100-4		0,77	407	Phương pháp 2
100-5		0,71	371	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
100-6		0,94	487	Phương pháp 2
100-7		0,77	371	Phương pháp 2
100-8			357	

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
100-2	Aldehyt được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C, tiếp theo hỗn hợp được khuấy trong 1 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm phản ứng thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc 99:1 → 50:50).
100-3	Phản ứng được thực hiện trong 30 phút ở -40°C và trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng.
100-4	Phản ứng được thực hiện trong 30 phút ở -40°C và trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng.
100-5	Phản ứng được thực hiện trong 30 phút ở -40°C và trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng.
100-6	Aldehyt được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C, tiếp theo hỗn hợp được khuấy trong 1 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm phản ứng thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc 90:10 → 70:30).

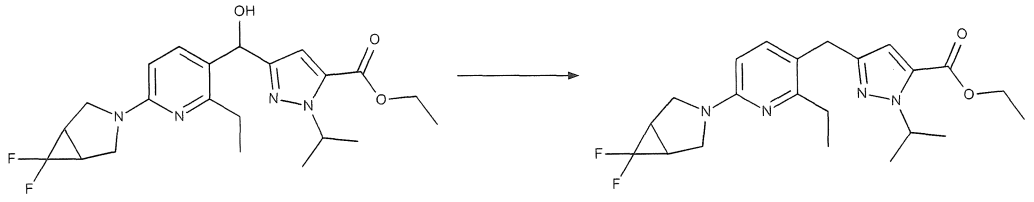
Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
100-7	Aldehyt được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C, tiếp theo hỗn hợp được khuấy trong 1 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm phản ứng thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc 60:40 → 0:100).
100-8	Aldehyt được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C, tiếp theo hỗn hợp được khuấy trong 2 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm phản ứng thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (xyclohexan / EtOAc 90:10 → 50:50).

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
100-1	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 1-etyl-3-iodo-1H-pyrazol-5-carboxylat	6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etyl-pyridin-3-carbaldehyt
100-2	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-carbaldehyt
100-3	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 1-etyl-3-iodo-1H-pyrazol-5-carboxylat	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-carbaldehyt
100-4	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 1-etyl-3-iodo-1H-pyrazol-5-carboxylat	6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metyl-pyridin-3-carbaldehyt

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
100-5	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 1-etyl-3-iodo-1H-pyrazol-5-carboxylat	6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt
100-6	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-carbaldehyt
100-7	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-iodo-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-carbaldehyt
100-8	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-iodo-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	6-{3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metyl-pyridin-3-carbaldehyt

Hợp chất trung gian 101

Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat

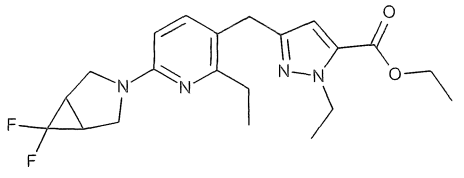
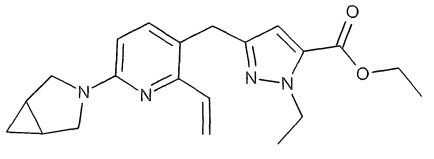
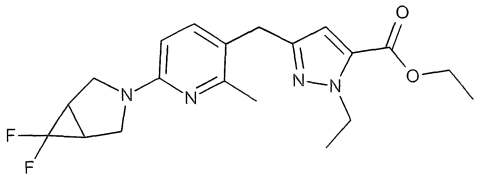
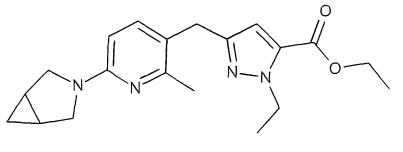
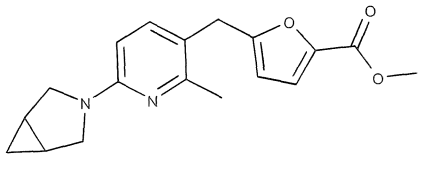


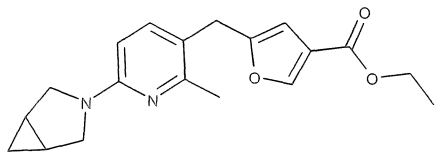
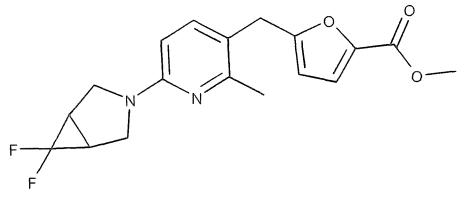
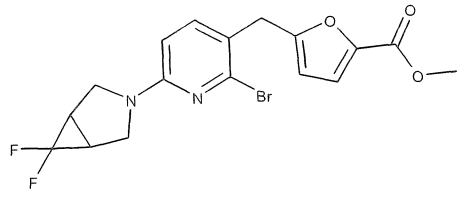
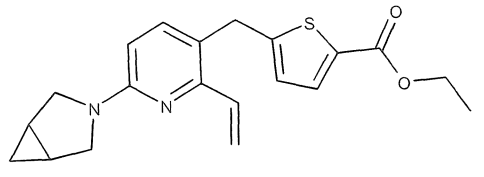
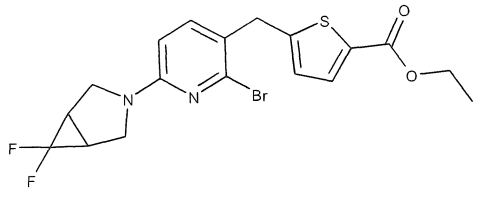
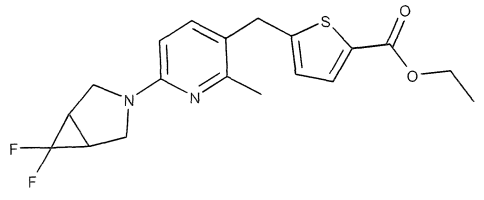
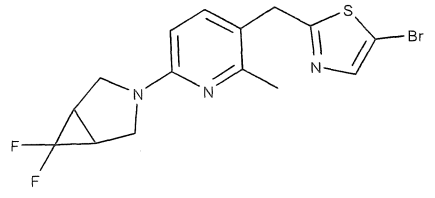
Hỗn hợp gồm etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (141 mg),

trietylsilan (492 µL) và axit trifloaxetic (594 µL) trong 1,2-dicloetan (1,18 mL) được khuấy trong môi trường argon trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,90 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 419 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 101-1 đến 101-12 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 101:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
101-1		0,86	405	Phương pháp 2
101-2		0,84	367	Phương pháp 2
101-3		0,82	391	Phương pháp 2
101-4		0,82	355	Phương pháp 2
101-5		0,74	313	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
101-6		1,19	327	Phương pháp 1
101-7		0,77	349	Phương pháp 2
101-8		1,12	413	Phương pháp 1
101-9		0,85	355	Phương pháp 2
101-10		1,22	443	Phương pháp 2
101-11		0,84	379	Phương pháp 2
101-12		0,78	386	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
101-1	Phản ứng được thực hiện trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng.
101-2	Phản ứng được thực hiện trong 4 h ở 30°C.
101-3	Phản ứng được thực hiện trong 45 phút ở 30°C.
101-4	Phản ứng được thực hiện trong 30 phút ở 30°C.
100-5	Phản ứng được thực hiện ở 40 °C trong 20 h. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước).
101-6	Phản ứng được thực hiện ở 50 °C trong 2 h.
101-7	Phản ứng được thực hiện ở 50 °C trong 30 phút.
101-8	Phản ứng được thực hiện ở 50 °C trong 30 phút.
101-9	Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h.
101-10	Phản ứng được thực hiện ở 30 °C trong 2 h.
101-11	Phản ứng được thực hiện ở 50 °C trong 30 phút.
101-12	Phản ứng được thực hiện ở 70 °C trong 2 h.

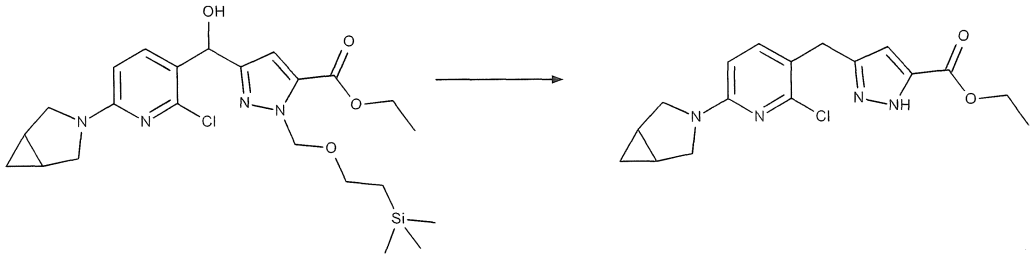
Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
101-1	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat
101-2	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
101-3	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat
101-4	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat
101-5	Metyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylat	Metyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]furan-2-carboxylat
101-6	Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-3-carboxylat	Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]furan-3-carboxylat
101-7	Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylat	Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]furan-2-carboxylat
101-8	Metyl 5-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylat	Metyl 5-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]furan-2-carboxylat
101-9	Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat	Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]thiophen-2-carboxylat

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
101-10	Etyl 5-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat	Etyl 5-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]thiophen-2-carboxylat
101-11	Etyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat	Etyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]thiophen-2-carboxylat
101-12	3-{5-[(5-Bromo-1,3-thiazol-2-yl)metyl]-6-metylpyridin-2-yl}-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan	(5-Bromo-1,3-thiazol-2-yl)(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol

Hợp chất trung gian 102

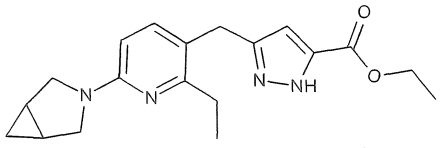
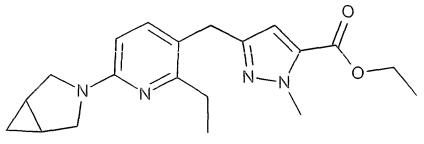
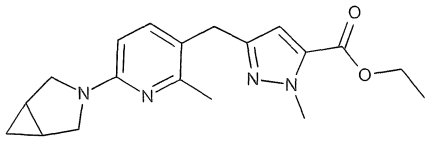
Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat (848 mg), trietylsilan (1,38 mL), axit trifloaxetic (663 µL) và botriflorua-dietyleterat (BF_3xOEt_2, 2,3 mL) trong DCM (8 mL) được khuấy trong môi trường argon trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và DCM. Pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 80:20 → 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,05 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 347 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 102-1 đến 102-3 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 102:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
102-1		0,75	341	Phương pháp 2
102-2		0,82	355	Phương pháp 2
102-3		1,15	341	Phương pháp 1

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
102-3	Phản ứng được thực hiện ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 1,5 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
102-1	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-ethyl-pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)-etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat
102-2	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat

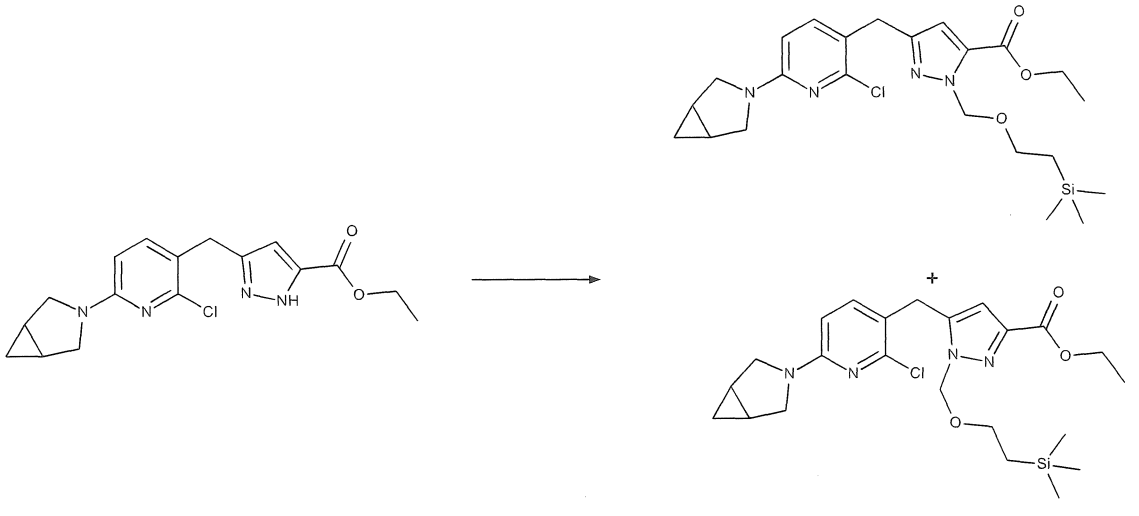
Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
102-3	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat	Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat

Hợp chất trung gian 103

Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-carboxylat

và

Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1-({[2-(trimetylsilyl)ethyl]amino}metyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)



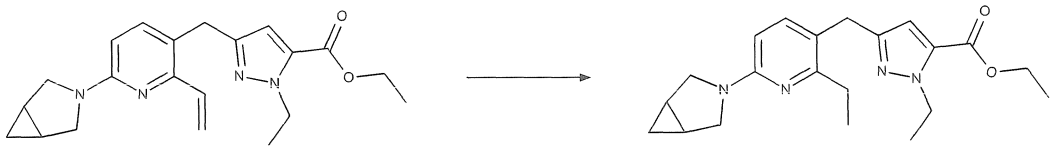
NaH (60 % trong dầu khoáng, 73 mg) được bổ sung trong môi trường argon ở 0°C vào hỗn hợp gồm etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-5-carboxylat (500 mg) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và sau đó được xử lý nhỏ giọt với (2-clometoxy-etyl)-trimetyl-silan (SEM-Cl, 313 µL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước

muối, được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silica gel (ete dầu mỏ / EtOAc 99:1 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,05 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 347 $[M+H]^+$.

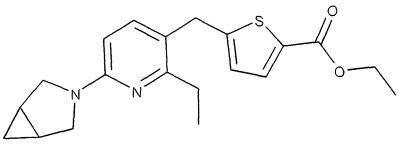
Hợp chất trung gian 104

Etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (40 mg), 10% paladi trên cacbon (5 mg) trong MeOH (3 mL) được lắc trong môi trường chứa hydro (3 bar) ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 h. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC (phương pháp 2): t_R = 0,84 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 369 $[M+H]^+$.

Các chất trung gian 104-1 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 104:

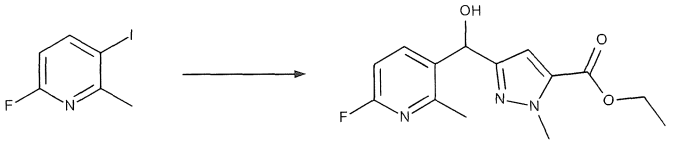
Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
104-1		0,75	357	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
104-1	Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h trong điều kiện áp suất hydro 1 bar. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước).

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
104-1	Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat	Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)metyl]thiophen-2-carboxylat

Hợp chất trung gian 105

Etyl 3-[(6-flo-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat

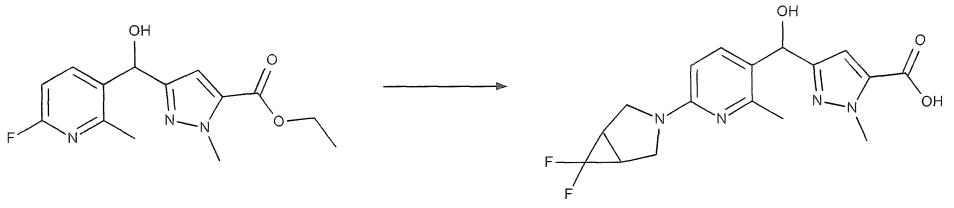


Hỗn hợp gồm 6-flo-3-iodo-2-metylpyridin (550 mg) trong THF (25 mL) được xử lý nhỏ giọt ở -50°C trong môi trường argon với iPrMgClxLiCl (1,3 M trong THF, 2,2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 h và sau đó được xử lý nhỏ giọt với hỗn hợp gồm etyl 3-formyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (300 mg) trong THF (1 mL). Sau khi khuấy trong 1 h ở -50°C hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc 90:10 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,89 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 294 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 106

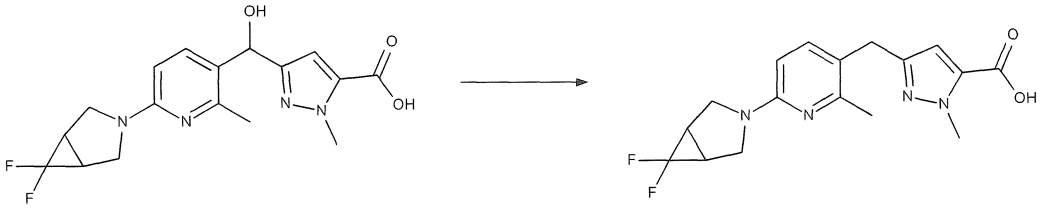
Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic



Hỗn hợp gồm etyl 3-[(6-flo-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (430 mg), 6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (1.36 g) và K_2CO_3 (2.4 g) trong DMSO (10 mL) được gia nhiệt trong 48 h đến 150°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng ACN, được lọc và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,63 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 365 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 107

Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic

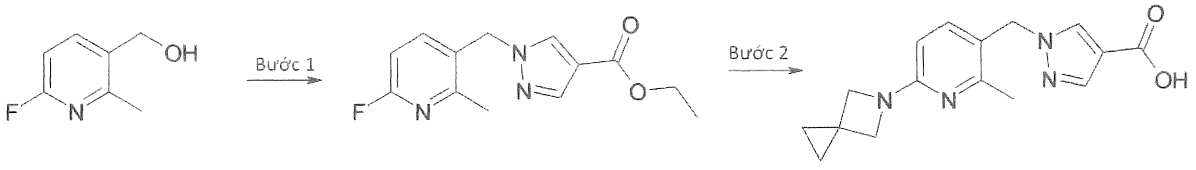


Hỗn hợp gồm axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (173 mg), trietylsilan (380 µL), axit trifloaxetic (185 µL) và botriflorua-dietyleterat (BF_3xOEt_2, 293 µL) trong DCM (3 mL) và THF (1 mL) được khuấy trong môi trường argon trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,69 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 349 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 108

Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(6-flo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

(6-Flo-2-metylpyridin-3-yl)metanol (4,12 g) được hòa tan trong THF (50 mL) và được làm lạnh đến -10°C. Etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (4,43 g) và tributyl phosphin (9 mL) được bổ sung. Di-tert.-butyl-azodicarboxylat (DBAD, 7,4 g) được bổ sung từ từ từng phần vào, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (xyclohexan / EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

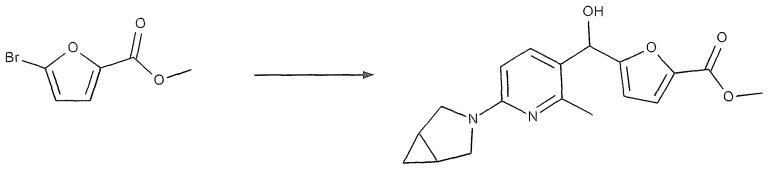
LC (phương pháp 2): t_R = 0,88 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 264 $[M+H]^+$.

Bước 2: Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Etyl 1-[(6-flo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (0,5 g) được hòa tan trong DMSO (2 mL). 5-Azaspiro[2.3]hexan trifloaxetat (1,2 g) và DIPEA (2 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 16 h ở 100°C và trong 5 h nữa ở 120°C. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha N,N-diisopropyl-etylamin được loại bỏ, 4 M NaOH (4 mL) được bổ sung và được khuấy ở 60°C trong 2 h. Dung dịch nước HCl (4 M, 4 mL) được bổ sung và hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 0,68 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 299 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 109

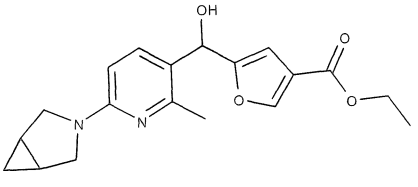
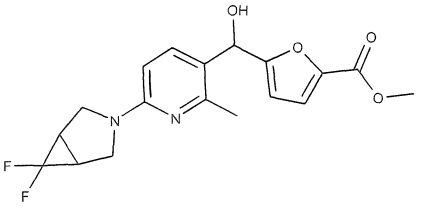
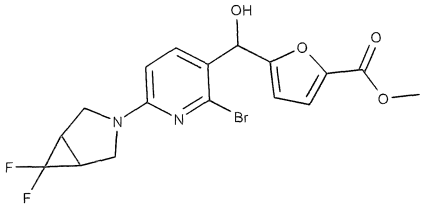
Metyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-furan-2-carboxylat

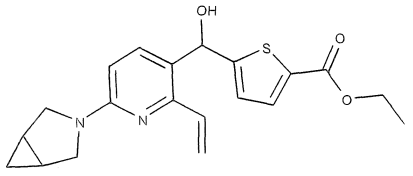
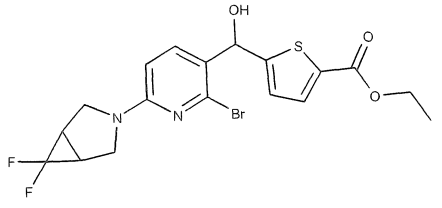
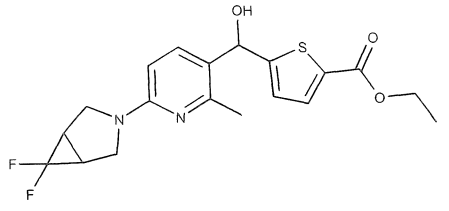
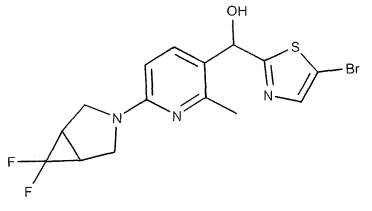


Hỗn hợp gồm metyl 5-bromofuran-2-carboxylat (500 mg) trong THF (15 mL) được xử lý nhỏ giọt ở -50°C với iPrMgClxLiCl (1,3 M trong THF, 1,95 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở -50°C và sau đó được làm lạnh đến -78 °C. 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-carbaldehyt (592 mg) trong THF (8 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở -78°C và sau đó for 30 phút ở 0°C. Phản ứng được dừng bằng dung dịch nước bão hòaNH_4Cl và nước. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc 85:15 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,70 phút. Phổ khối (ESI+): m/z = 329 $[M+H]^+$.

Các hợp chất trung gian 109-1 đến 109-7 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 109:

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
109-1		1,05	343	Phương pháp 1
109-2		0,97	365	Phương pháp 1
109-3		1,04	429	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
109-4		0,80	371	Phương pháp 2
109-5		1,12	459	Phương pháp 2
109-6		0,80 7	395	Phương pháp 2
109-7		0,74	402	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
109-1	Sau khi bổ sung iPrMgClxLiCl, hỗn hợp được làm ấm từ từ đến -10°C trong 2 h. Tiếp theo, hỗn hợp được làm lạnh đến -30°C và aldehyt được bổ sung, sau đó khuấy trong 1 h trong khi làm ấm đến -10°C.
109-3	Phản ứng được thực hiện ở -78°C. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước).
109-4	Phản ứng được thực hiện ở -60°C thay cho -50°C và sau khi bổ sung được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 17 h.
109-5	Phản ứng được thực hiện ở -78°C.

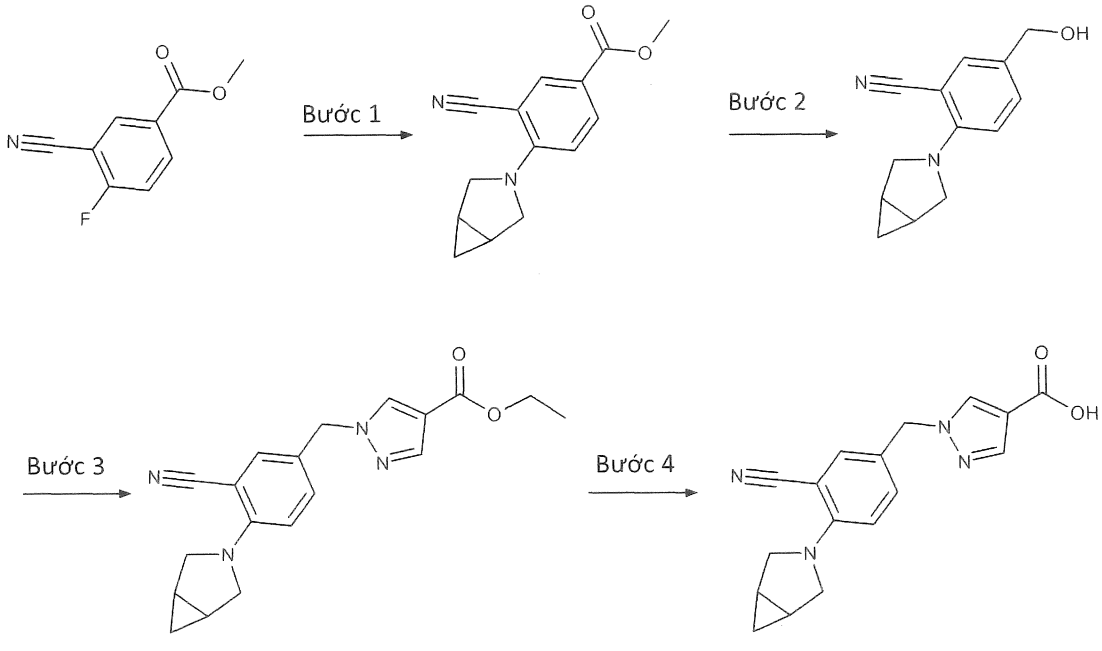
Hợp chất trung gian	Chú thích phản ứng
109-6	Phản ứng được thực hiện ở -78°C. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước).
109-7	Phản ứng được thực hiện ở -78°C. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước).

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
109-1	Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-(hydroxy)metyl]furan-3-carboxylat	3-(5-Iodo-6-metyl-pyridin-2-yl)-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan	Etyl 5-formylfuran-3-carboxylat
109-2	Metyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metyl-pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]furan-2-carboxylat	Metyl 5-bromofuran-2-carboxylat	6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metyl-pyridin-3-carbaldehyt
109-3	Metyl 5-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]furan-2-carboxylat	Metyl 5-bromofuran-2-carboxylat	2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt
109-4	Etyl 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]thiophen-2-carboxylat	Etyl 5-bromothiophen-2-carboxylat	6-{3-Azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylpyridin-3-carbaldehyt
109-5	Etyl 5-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)(hydroxy)metyl]-thiophen-2-carboxylat	Etyl 5-bromothiophen-2-carboxylat	2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-carbaldehyt

Hợp chất trung gian	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu 1	Tên của nguyên liệu khởi đầu 2
109-6	Etyl 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)(hydroxy)-metyl]-thiophen-2-carboxylat	Etyl 5-bromothiophen-2-carboxylat	6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metyl-pyridin-3-carbaldehyt
109-7	(5-Bromo-1,3-thiazol-2-yl)(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metanol	2,5-Dibromo-1,3-thiazol	6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metyl-pyridin-3-carbaldehyt

Hợp chất trung gian 110

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: Metyl 4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 3-xyano-4-flobenzoat và 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 111.

Bước 2: 2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanobenzoat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 118.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,92 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 215 $[M+H]^+$.

Bước 3: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

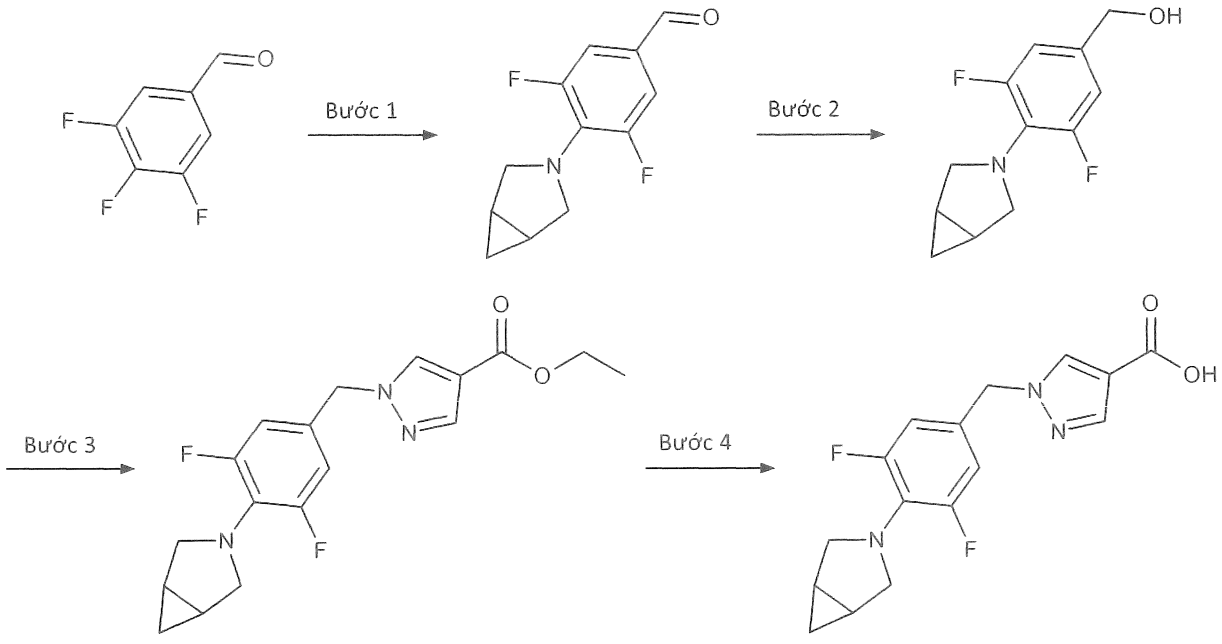
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)benzonitril và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

Bước 4: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

Hợp chất trung gian 111

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: 4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflobenzaldehyt

Hỗn hợp gồm 3,4,5-triflobenzaldehyt (1,50 g), 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (1,23 g), $^{i}Pr_2NEt$ (4 mL), và DMF (15 mL) được khuấy qua đêm ở 70 °C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3x). Dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc 98:2 → 95:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,13 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 224 $[M+H]^+$.

Bước 2: (4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metanol

$NaBH_4$ (0,18 g) được bổ sung từng phần vào 4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflobenzaldehyt (0,97 g) trong THF (10 mL) và metanol (10 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h trong bể làm lạnh và khuấy tiếp trong 30 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng trước khi dung dịch nước HCl (1 mol/L) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trước khi nó được trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$. Hỗn

hợp được chiết bằng etyl axetat (2x), và dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc 95:5 → 85:15) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,04 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 226 $[M+H]^+$.

Bước 3: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm (4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metanol (0,62 g), etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (0,48 g), axit p-toluensulfonic (0,28 g), và MeCN (5 mL) được khuấy ở 70 °C trong 1,5 h (nếu phản ứng xảy ra chưa hoàn toàn và tùy thuộc vào mức độ chuyển hóa, nhiệt độ được gia tăng và/hoặc thời gian phản ứng được kéo dài). Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô đặc, nước được bổ sung, và hỗn hợp thu được được trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3x), và dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký (HPLC; ACN / nước / amoniac) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 1,20 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 348 $[M+H]^+$.

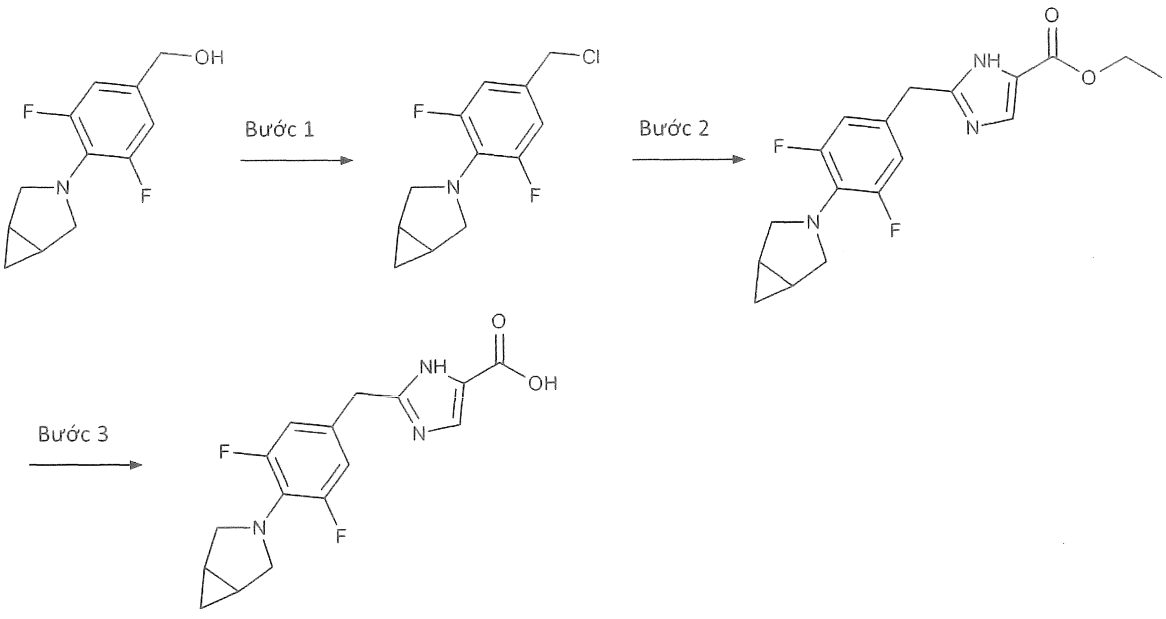
Bước 4: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (0,10 g), dung dịch nước NaOH (4 mol/L; 0,5 mL), THF (2 mL), và EtOH (2 mL) được khuấy ở 70 °C trong 1,5 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô đặc. Nước (2 mL) và dung dịch nước HCl (4 mol/L; 0,5 mL) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được điều chỉnh đến giá trị độ pH bằng khoảng 5 bằng dung dịch nước NaOH. Chất kết tủa tạo thành được tách và làm khô và được sử dụng nguyên thể trong bước phản ứng tiếp theo; theo cách khác, nếu không có chất kết tủa tạo thành, pha nước được cô đặc và phần còn lại được sử dụng nguyên thể trong bước phản ứng tiếp theo.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,04 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 320 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 112

Axit 2-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-1H-imidazol-5-carboxylic



Bước 1: 3-[4-(Clometyl)-2,6-diflophenyl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan

Hỗn hợp gồm (4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metanol (60 mg), $SOCl_2$ (0,04 mL), và diclometan (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô đặc, được hấp thụ trong toluen, được cô đặc lại, và được sử dụng nguyên thể trong bước phản ứng tiếp theo.

Bước 2: Etyl 2-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-1H-imidazol-5-carboxylat

LiO^{t}Bu (21 mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm etyl 1H-imidazol-4-carboxylat (37 mg), ^{t}BuOH (0,4 mL), và DCM (1,6 mL) được làm lạnh trong một chậu đá. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút trước khi bổ sung 3-[4-(clometyl)-2,6-diflophenyl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan (65 mg, sản phẩm thô từ bước 1) trong DCM (0,4 mL). Chậu làm lạnh được lấy ra, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 40 °C. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, nước và DCM được bổ sung. Pha hữu cơ được tách riêng, và pha nước được chiết bằng DCM (2x). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được cô đặc, và phần

còn lại được sắc ký (HPLC; ACN / nước / amoniac) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,89 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 348 $[M+H]^+$.

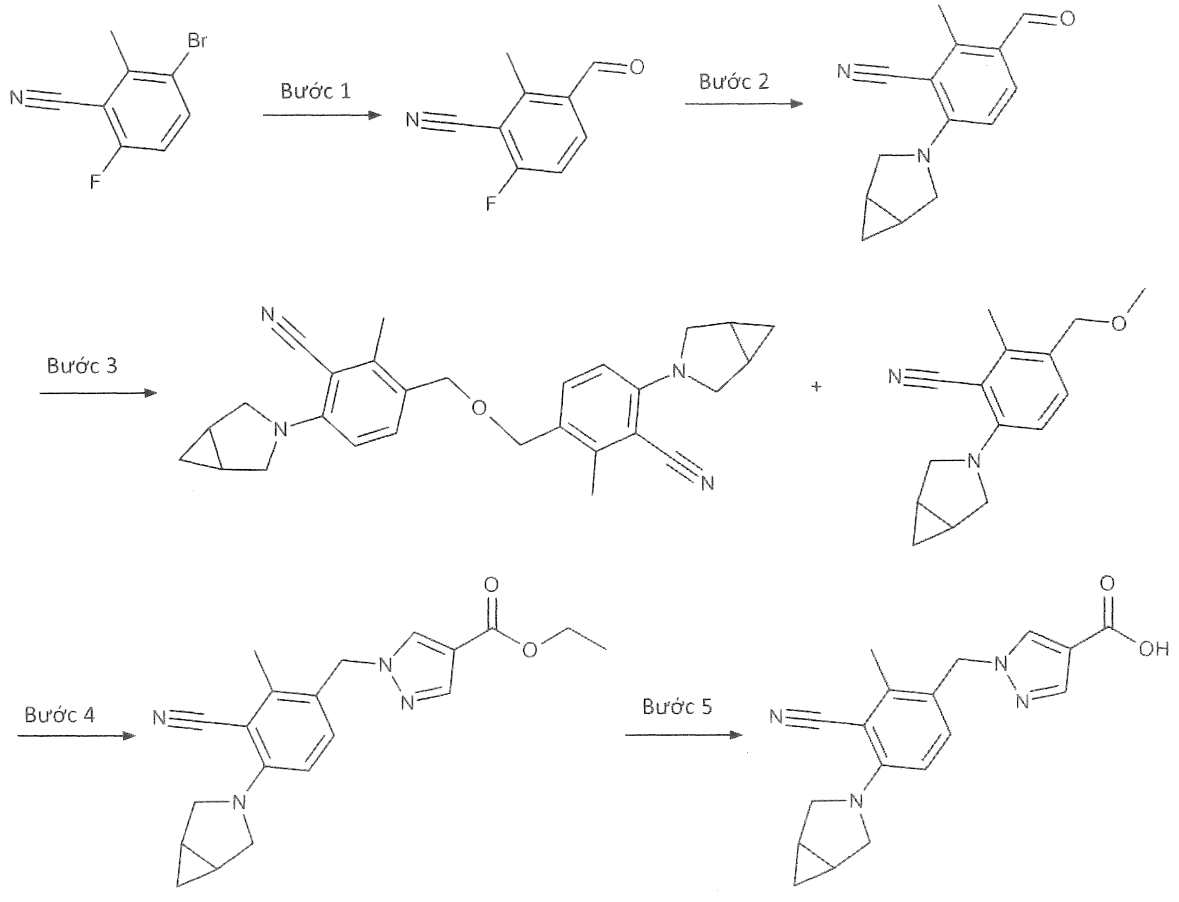
Bước 3: Axit 2-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-1H-imidazol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 2-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-1H-imidazol-5-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,82 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 320 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 113

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: 6-flo-3-formyl-2-metylbenzonitril

^{i}PrMgCl*LiCl (Turbo Grignard; 1,3 mol/L trong THF, 3,8 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào 3-bromo-6-flo-2-metylbenzonitril (1,0 g) trong THF (25 mL) ở -20 °C. Hỗn hợp được làm ấm đến 0 °C trong khoảng thời gian 1,3 h trước khi bổ sung một phần ^{i}PrMgCl*LiCl nữa (Turbo Grignard; 1,3 mol/L trong THF, 1,0 mL). Chậu làm lạnh được lấy ra, và hỗn hợp được khuấy trong 45 phút nữa. Hỗn hợp được làm lạnh đến -20 °C, và DMF (0,8 mL) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 50 phút, chậu làm lạnh được lấy ra, và phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3x), và dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (xyclohexan / EtOAc 24:1 → 3:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,87 phút.

Bước 2: 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-formyl-2-metylbenzonitril

Hỗn hợp gồm 6-flo-3-formyl-2-metylbenzonitril (515 mg), $KHCO_3$ (0,79 g), 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (453 mg), và DMSO (10 mL) được khuấy ở 70 °C trong 1,3 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Chất kết tủa được tách riêng bằng cách lọc, được rửa bằng nước (2x), và được làm khô ở 65 °C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 0,97 phút; Phổ khối (ESI$^+$): m/z = 227 $[M+H]^+$.

Bước 3: 6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metoxy]metyl}-2-metylbenzonitril

$NaBH_4$ (0,21 g) được bổ sung từng phần vào 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-formyl-2-metylbenzonitril (0,63 g) trong THF (10 mL) và MeOH (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h trước khi dung dịch nước HCl (1 mol/L) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h trước khi nó được trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2x), và dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để tạo ra hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở đề mục này và 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-(metoxymetyl)-2-metylbenzonitril được sử dụng nguyên thể trong bước phản ứng tiếp theo (cả hai thành phần đều là các nguyên liệu khởi đầu tốt cho bước tiếp theo).

LC (phương pháp 1): t_R = 1,27 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 439 $[M+H]^+$.

Bước 4: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hỗn hợp thu được trong bước 3 của hợp chất trung gian 113, 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metoxy]metyl}-2-metylbenzonitril và 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-(metoxymetyl)-2-metylbenzonitril, và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 1): t_R = 1,08 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 351 $[M+H]^+$.

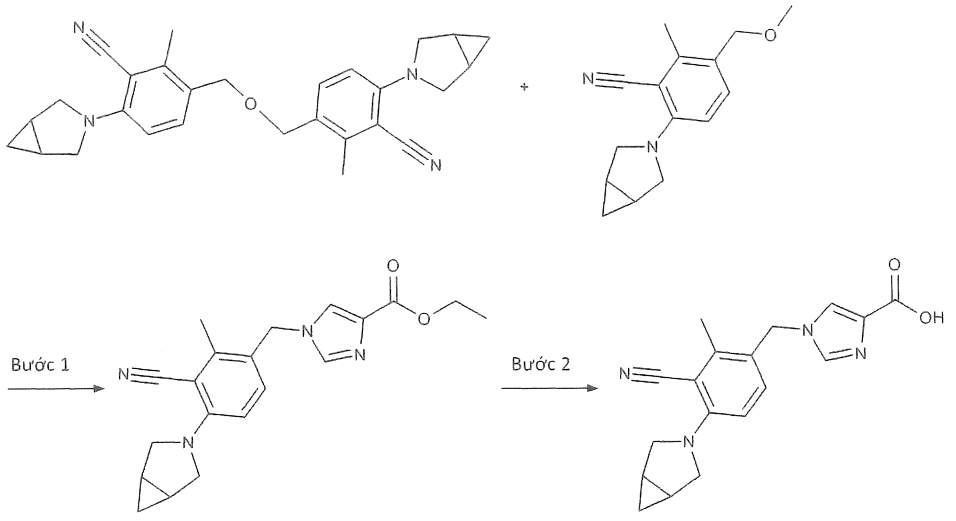
Bước 5: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,96 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 323 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 114

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hỗn hợp thu được trong bước 3 của hợp chất trung gian 113, 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metoxy]metyl}-2-metylbenzonitril và 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-(metoxymetyl)-2-metylbenzonitril, và etyl 1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,99 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 351 $[M+H]^+$.

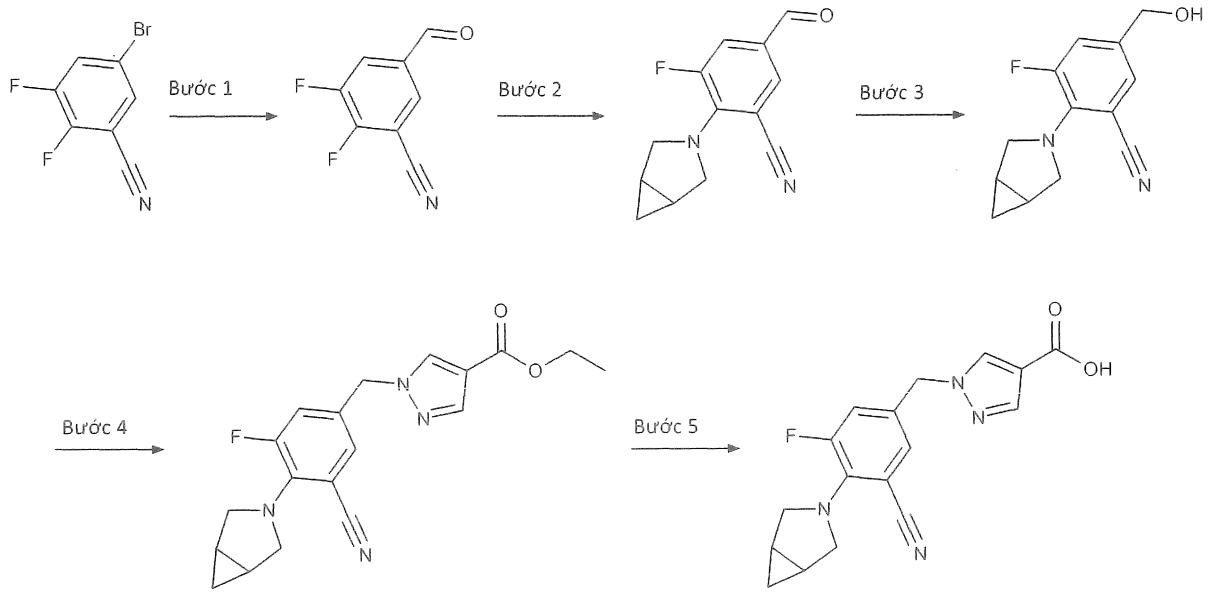
Bước 2: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,80 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 323 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 115

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-5-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: 2,3-diflo-5-formylbenzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 5-bromo-2,3-diflobenzonitril theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 113. LC (phương pháp 2): t_R = 0,84 phút.

Bước 2: 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-flo-5-formylbenzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2,3-diflo-5-formylbenzonitril và 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,03 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 231 $[M+H]^+$.

Bước 3: 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-flo-5-(hydroxymetyl)benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-flo-5-formylbenzonitril theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,99 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 233 $[M+H]^+$.

Bước 4: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-5-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-flo-5-(hydroxymetyl)benzonitril và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,10 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 355 $[M+H]^+$.

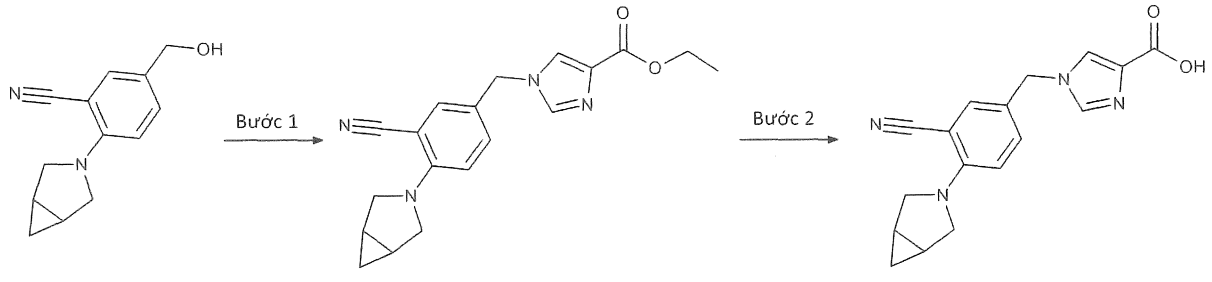
Bước 5: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-5-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-3-xyano-5-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,99 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 327 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 116

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

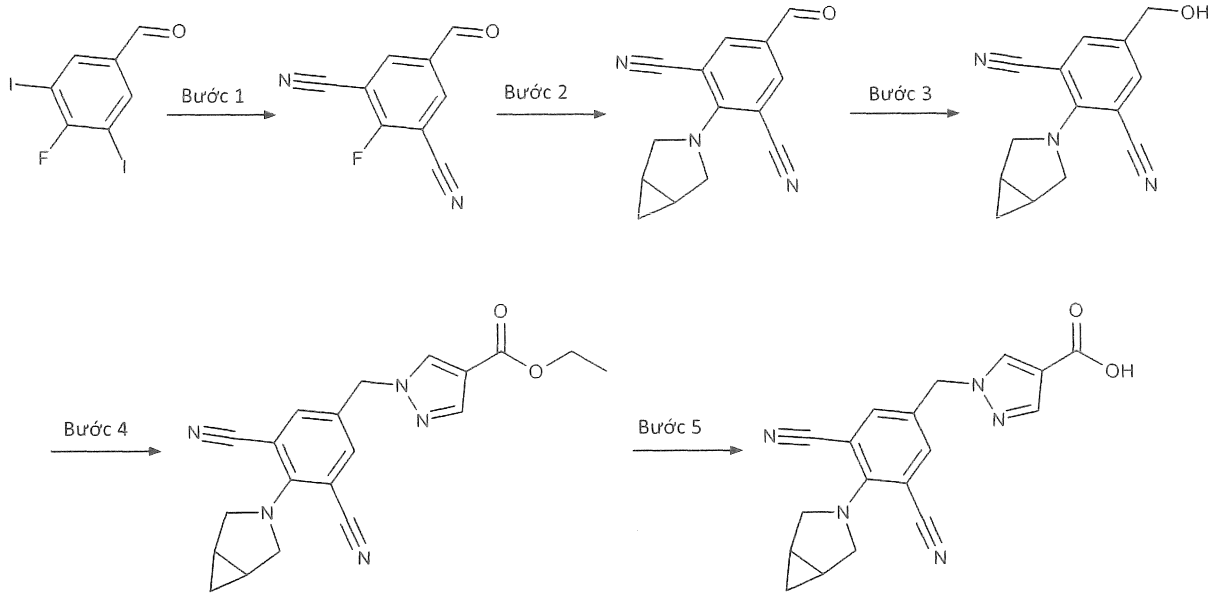
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)benzonitril và etyl 1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

Bước 2: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

Hợp chất trung gian 117

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-dixyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: 2-Flo-5-formylbenzen-1,3-dicacbonitril

Hỗn hợp gồm 4-flo-3,5-diiodobenzaldehyt (2.00 g), đồng(I) xyanua (1,05 g), và DMF (25 mL) được khuấy ở 120 °C trong 24 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3x). Dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ / EtOAc 95:51 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước 2: 2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-formylbenzen-1,3-dicacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-flo-5-formylbenzen-1,3-dicarbonitril và 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,95 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 238 $[M+H]^+$.

Bước 3: 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)benzen-1,3-dicacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-formylbenzen-1,3-dicarbonitril theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,92 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 240 $[M+H]^+$.

Bước 4: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-dixyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)benzen-1,3-dicarbonitril và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,07 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 362 $[M+H]^+$.

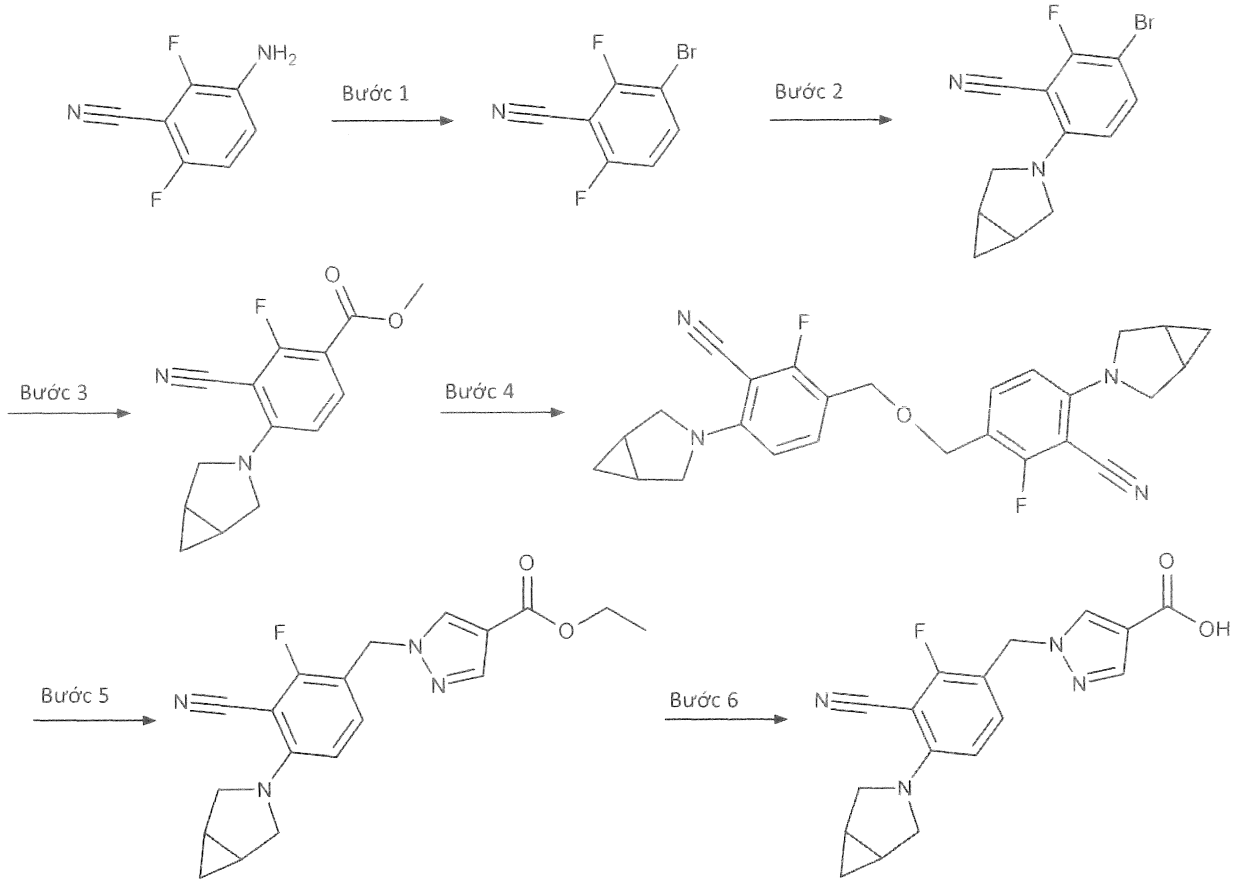
Bước 5: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-dixyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-dixyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,92 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 334 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 118

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: 3-Bromo-2,6-diflobenzonitril

3-Amino-2,6-diflobenzonitril (2,50 g) được hòa tan trong ACN (45 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm đồng(II) bromua (4,49 g), *tert*-butyl nitrit (3.8 mL), và ACN (45 mL) được khuấy ở 65 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 65 °C trong 1 h và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. 20% dung dịch nước HCl được bổ sung, và hỗn hợp thu được được chiết bằng dietyl ete. Dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (xyclohexan / EtOAc 7:3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 1,01 phút.

Bước 2: 6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-bromo-2-flobenzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 3-bromo-2,6-diflobenzonitril và

3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,17 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 281/283 (Br) $[M+H]^+$.

Bước 3: Metyl 4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flobenzoat

Hỗn hợp gồm 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-bromo-2-flobenzonitril (500 mg), $PdCl_2$(dppf) (72 mg), NEt_3 (0.3 mL), và MeOH (6 mL) được khuấy qua đêm trong môi trường cacbon monoxit (10 bar) ở 80 °C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (xyclohexan / EtOAc 6:4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,05 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 261 $[M+H]^+$.

Bước 4: 6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metoxy]-metyl}-2-flobenzonitril

Metyl 4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flobenzoat (0.42 g) được hòa tan trong THF (5 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào $LiAlH_4$ trong THF (2,3 mol/L; 0,70 mL) ở -50 °C. Hỗn hợp được khuấy trong khi làm ấm đến -20 °C trong 1,5 h và sau đó được dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl (1 mol/L). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3x), và dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (xyclohexan / EtOAc 1:0 → 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. Tùy thuộc vào quy trình xử lý, 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flo-3-(hydroxymetyl)benzonitril cũng thu được hoặc thu được duy nhất; chất này có thể được sử dụng tương tự trong bước phản ứng tiếp theo. Phổ khối (ESI^+): m/z = 447 $[M+H]^+$.

Bước 5: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metoxy]metyl}-2-

flobenzonitril và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 1): t_R = 1,06 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 355 $[M+H]^+$.

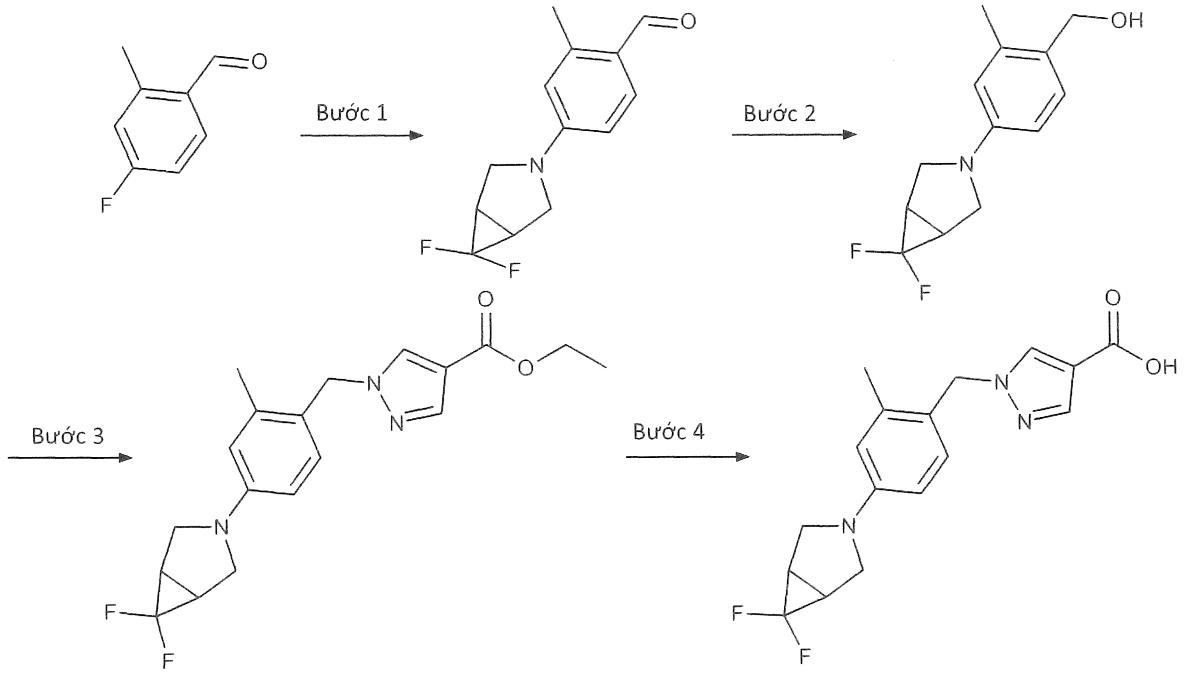
Bước 6: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,94 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 349 $[M+Na]^+$.

Hợp chất trung gian 119

Axit 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: 4-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylbenzaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-flo-2-metylbenzaldehyt và 6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong

bước 1 của hợp chất trung gian 111; K_2CO_3 thay cho bazơ Hünig được sử dụng ở 130 °C. LC (phương pháp 2): t_R = 1,01 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 238 $[M+H]^+$.

Bước 2: (4-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylbenzaldehyt theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 của hợp chất trung gian 111.

Bước 3: Etyl 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metanol và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,13 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 362 $[M+H]^+$.

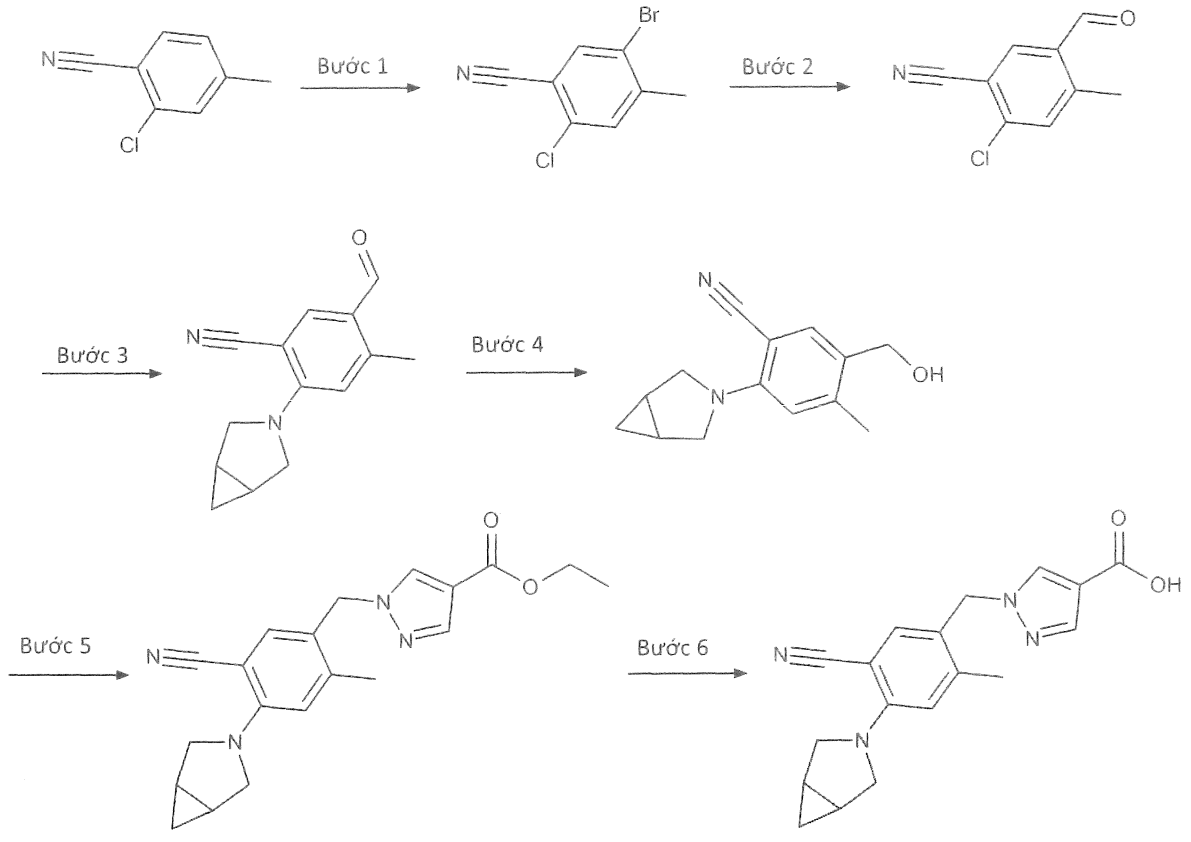
Bước 4: Axit 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,98 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 334 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 120

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: 5-Bromo-2-clo-4-metylbenzonitril

N-bromosucxinimit (3,50 g) và axit trifloaxetic (25 mL) được bổ sung vào 2-clo-4-metylbenzonitril (2,50 g) trong axit sulfuric đậm đặc ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 h. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0 °C và sau đó đổ từ từ vào dung dịch nước NaOH đã được làm lạnh trong nước đá (4 mol/L; 125 mL). Chất kết tủa được tách riêng bằng cách lọc và được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (xyclohexan / EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 1,07 phút.

Bước 2: 2-clo-5-formyl-4-metylbenzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 5-bromo-2-clo-4-metylbenzonitril theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 113. LC (phương pháp 1): t_R = 0,90 phút; Phổ khối (ESI^-): m/z = 178 $[M-H]^-$.

Bước 3: 2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-formyl-4-metylbenzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-clo-5-formyl-4-metylbenzonitril và 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,02 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 227 $[M+H]^+$.

Bước 4: 2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)-4-metylbenzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-formyl-4-metylbenzonitril theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,96 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 229 $[M+H]^+$.

Bước 5: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)-4-metylbenzonitril và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 1): t_R = 1,08 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 351 $[M+H]^+$.

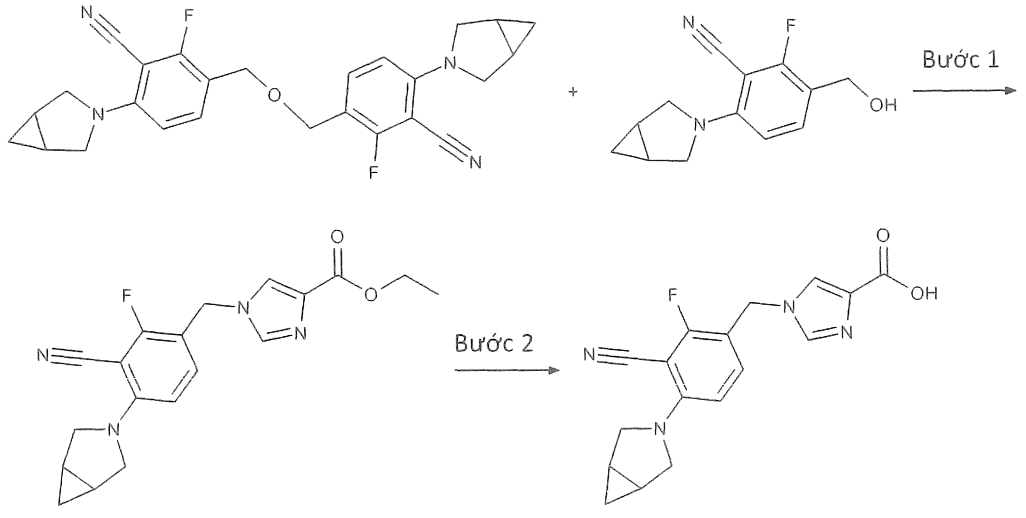
Bước 6: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,68 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 323 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 121

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hỗn hợp gồm 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-{[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metoxy]metyl}-2-flobenzonitril và 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flo-3-(hydroxymetyl)benzonitril, thu được sau khi xử lý ở bước 4 của hợp chất trung gian 118, và etyl 1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111; phản ứng được thực hiện ở 140 °C trong lò vi sóng. LC (phương pháp 1): t_R = 0,90 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 355 $[M+H]^+$.

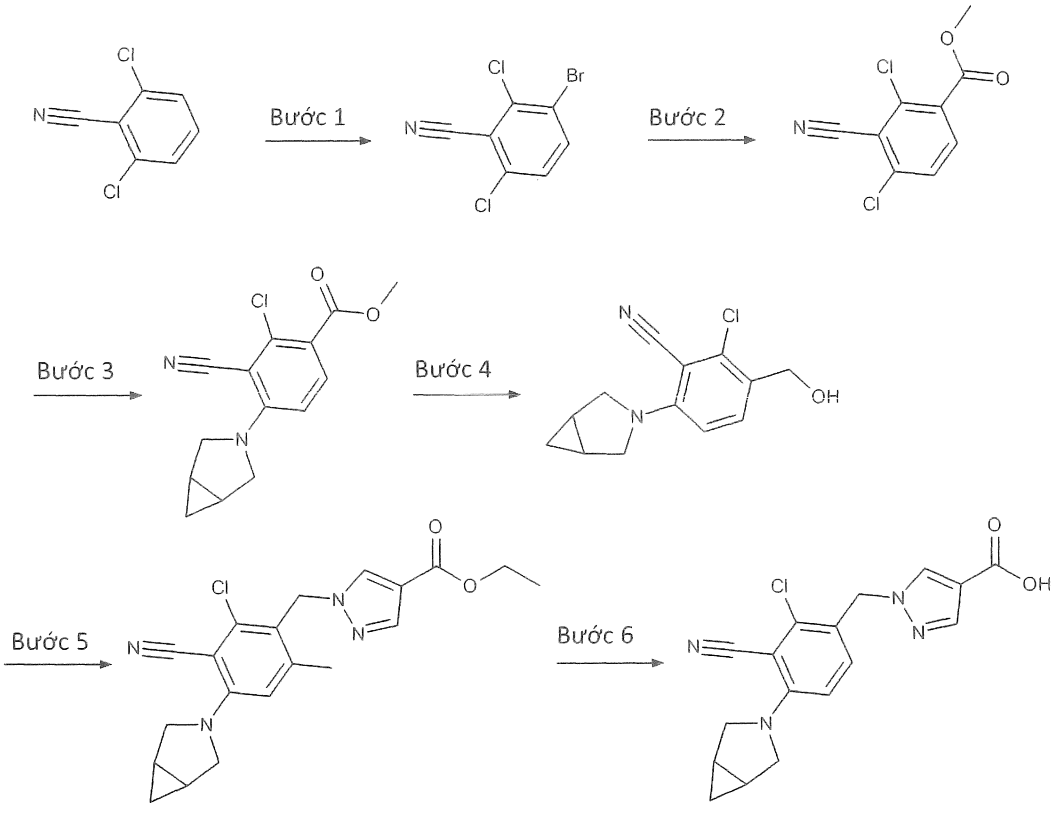
Bước 2: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,78 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 327 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 122

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-Clo-3-xyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: 3-Bromo-2,6-diclobenzonitril

$KBrO_3$ (7,28 g) được bổ sung làm nhiều lần vào 2,6-diclobenzonitril (2,50 g) trong axit sulfuric đậm đặc được làm lạnh trong một chậu đá. Hỗn hợp được làm ấm trong chậu làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ này. Hỗn hợp được đổ lên đá, và dung dịch nước K_2CO_3 bão hòa được bổ sung để trung hòa dung dịch. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (3x), và dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (xyclohexan / EtOAc 1:0 → 7:3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,09 phút.

Bước 2: Metyl 2,4-diclo-3-xyanobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 3-bromo-2,6-diclobenzonitril theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 118; phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp gồm DMF và MeOH.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,00 phút.

Bước 3: Metyl 4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyanobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 2,4-diclo-3-xyanobenzoat và 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,07 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 277 $[M+H]^+$.

Bước 4: 6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-(hydroxymetyl)benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyanobenzoat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 118.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,96 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 249 $[M+H]^+$.

Bước 5: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyano-6-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-(hydroxymetyl)benzonitril và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

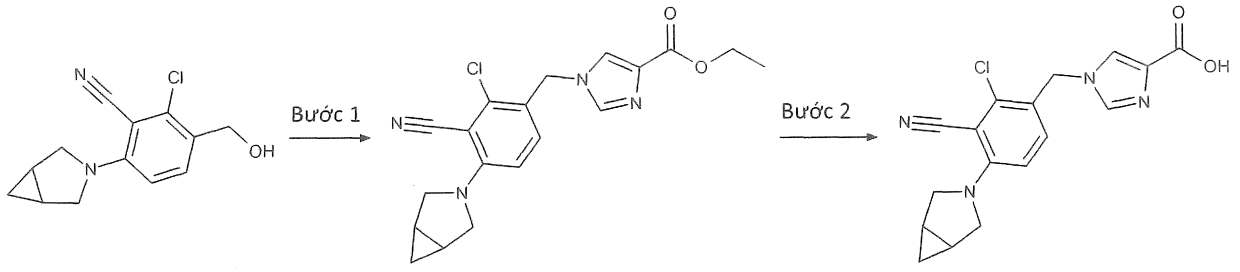
LC (phương pháp 2): t_R = 1,10 phút.

Bước 6: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-Clo-3-xyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyano-6-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111. LC (phương pháp 2): t_R = 0,96 phút.

Hợp chất trung gian 123

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-(hydroxymetyl)benzonitril và etyl 1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111; phản ứng được thực hiện ở 100 °C. LC (phương pháp 1): t_R = 0,98 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 371 $[M+H]^+$.

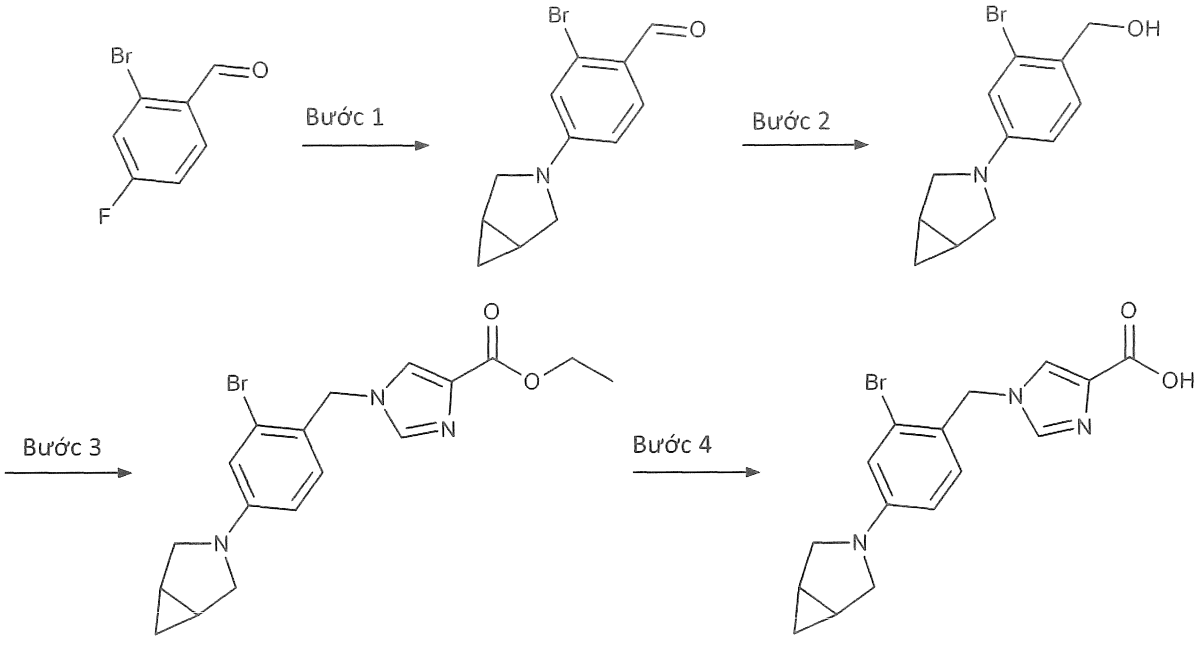
Bước 2: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,80 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 343 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 124

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: 4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromobenzaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-bromo-4-flobenzaldehyt và 3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 111; K_2CO_3 thay cho bazơ Hünig's và NMP thay cho DMF được sử dụng ở 120 °C.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,08 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 266/268 (Br) $[M+H]^+$.

Bước 2: (4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromobenzaldehyt theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,01 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 268/270 (Br) $[M+H]^+$.

Bước 3: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metanol và etyl 1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,96 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 390/392 (Br) $[M+H]^+$.

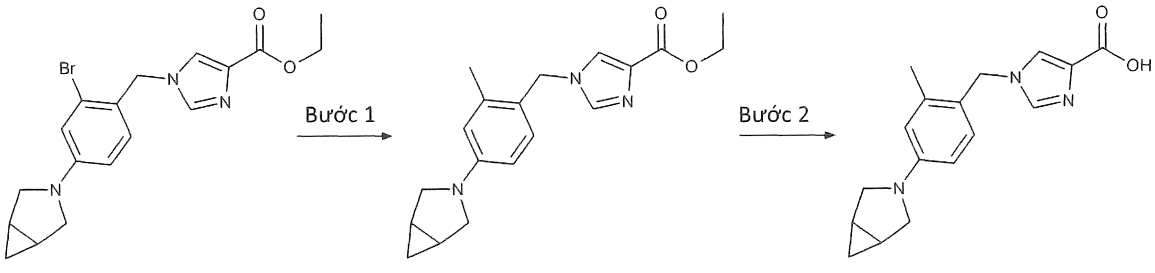
Bước 4: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,85 phút.

Hợp chất trung gian 125

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Bình được nạp thanh khuấy, etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (100 mg), axit metylboronic (23 mg), Cs_2CO_3 (0,25 g), và 1,4-dioxan (1.5 mL) được rửa bằng Ar trong 10 phút. $PdCl_2$(dppf) (21 mg) được bổ sung, bình được đậy nắp, và hỗn hợp được khuấy ở 110 °C trong 1,5 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng MeOH và được đưa đi sắc ký (HPLC; ACN / nước / amoniac) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,91 phút.

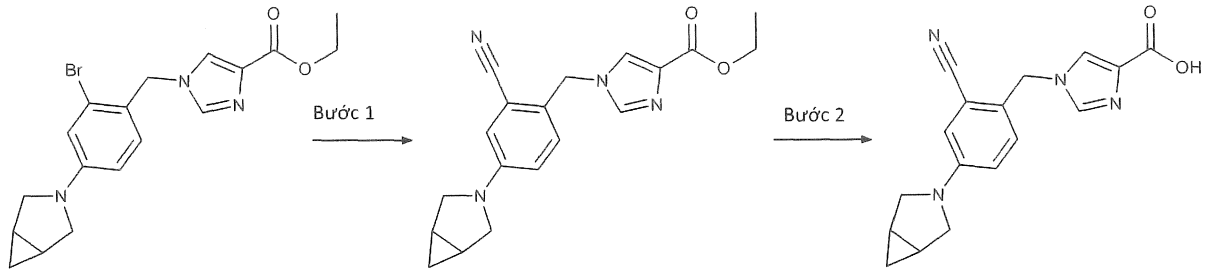
Bước 2: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,81 phút.

Hợp chất trung gian 126

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Bình được nạp thanh khuấy, etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (100 mg), $Zn(CN)_2$ (60 mg), zinc (8 mg), $Pd_2(dba)_3$ (23 mg), và $^tBu_3P*HBF_4$ (15 mg) được rửa bằng Ar trong 10 phút. NMP (1 mL) được bổ sung, bình được đậy nắp, và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 2 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng DMF và được đưa đi sắc ký (HPLC; ACN / nước / amoniac) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,90 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 337 $[M+H]^+$.

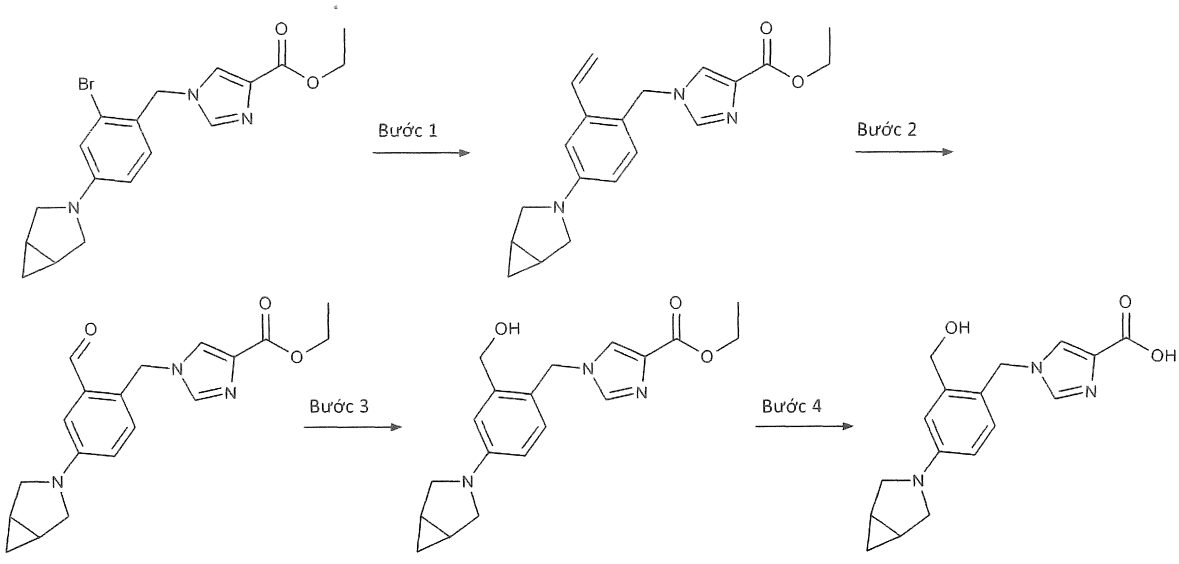
Bước 2: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,79 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 309 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 127

Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Bình được nạp thanh khuấy, etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (500 mg), axit vinylboronic (0,25 mL), dung dịch nước Na_2CO_3 (1 mol/L; 3,2 mL), và 1,4-dioxan (9 mL) được rửa bằng Ar trong 10 phút. $PdCl_2$(dppf) (53 mg) được bổ sung, bình được đậy nắp, và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 2,5 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối, và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3x). Dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (xyclohexan / EtOAc 4:1 → 0:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,93 phút.

Bước 2: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-formylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

OsO_4 (4% trong nước; 0,14 mL) được bổ sung vào hỗn hợp gồm etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etenylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (300 mg), nước (4 mL), và 1,4-dioxan (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp trong 10 phút, $NaIO_4$ (0,57 g) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 2,5 h, và sau đó etyl axetat/metanol (9:1; 20 mL) và nước (20 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3x), và dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên silicagel (xyclohexan/etyl axetat 70:30->0:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,99 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 340 $[M+H]^+$.

Bước 3: Etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-formylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,81 phút.

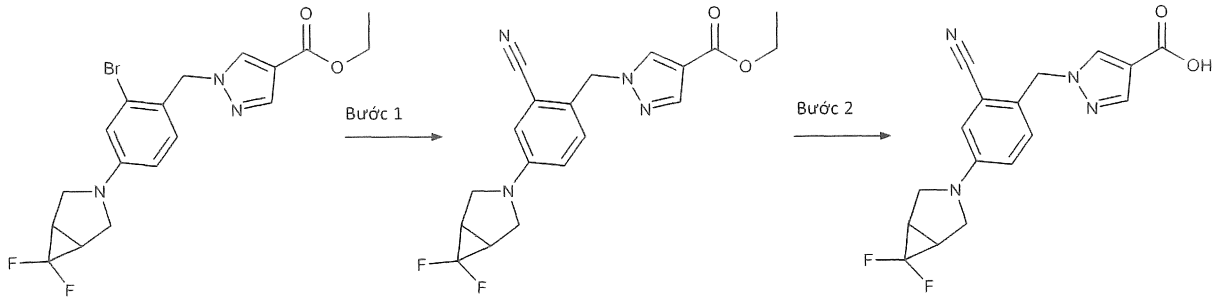
Bước 4: Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,72 phút.

Hợp chất trung gian 128

Axit 1-[(2-xyano-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(2-xyano-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 126.

LC (phương pháp 1): t_R = 1,03 phút.

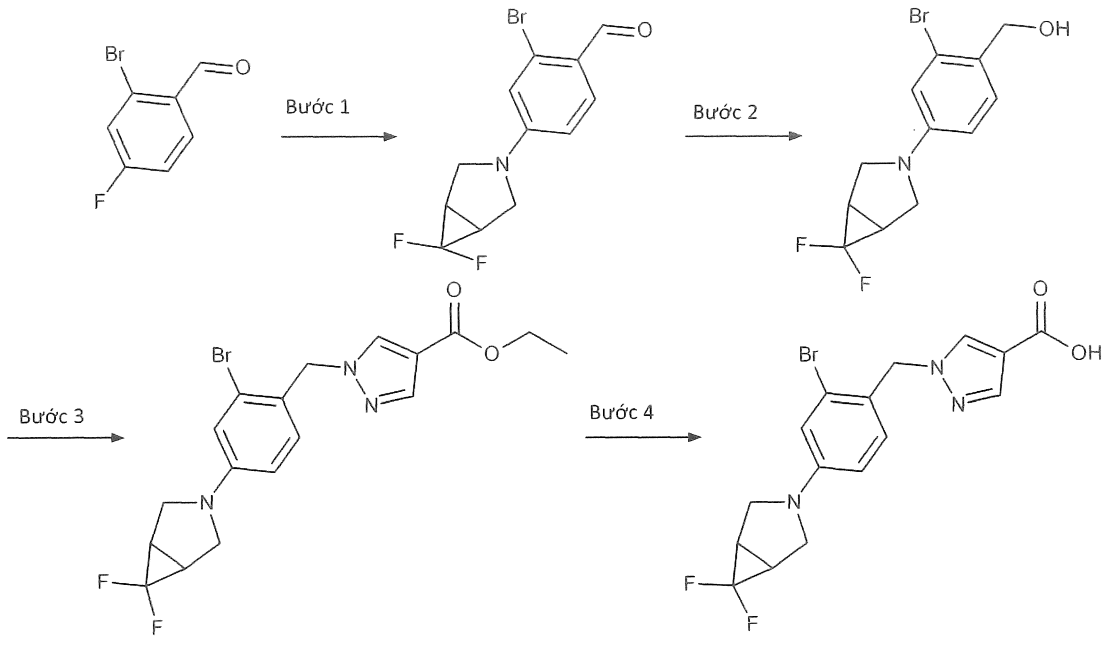
Bước 2: Axit 1-[(2-xyano-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(2-xyano-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,63 phút.

Hợp chất trung gian 129

Axit 1-[(2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: 2-Bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}benzaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-bromo-4-flobenzaldehyt và 6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 111; K_2CO_3 thay cho bazơ Hünig và NMP thay cho DMF được sử dụng ở 120 °C.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,02 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 302/304 (Br) $[M+H]^+$.

Bước 2: (2-Bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}benzaldehyt theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,96 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 304/306 (Br) $[M+H]^+$.

Bước 3: Etyl 1-[(2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metanol và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat theo

quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,09 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 426/428 (Br) $[M+H]^+$.

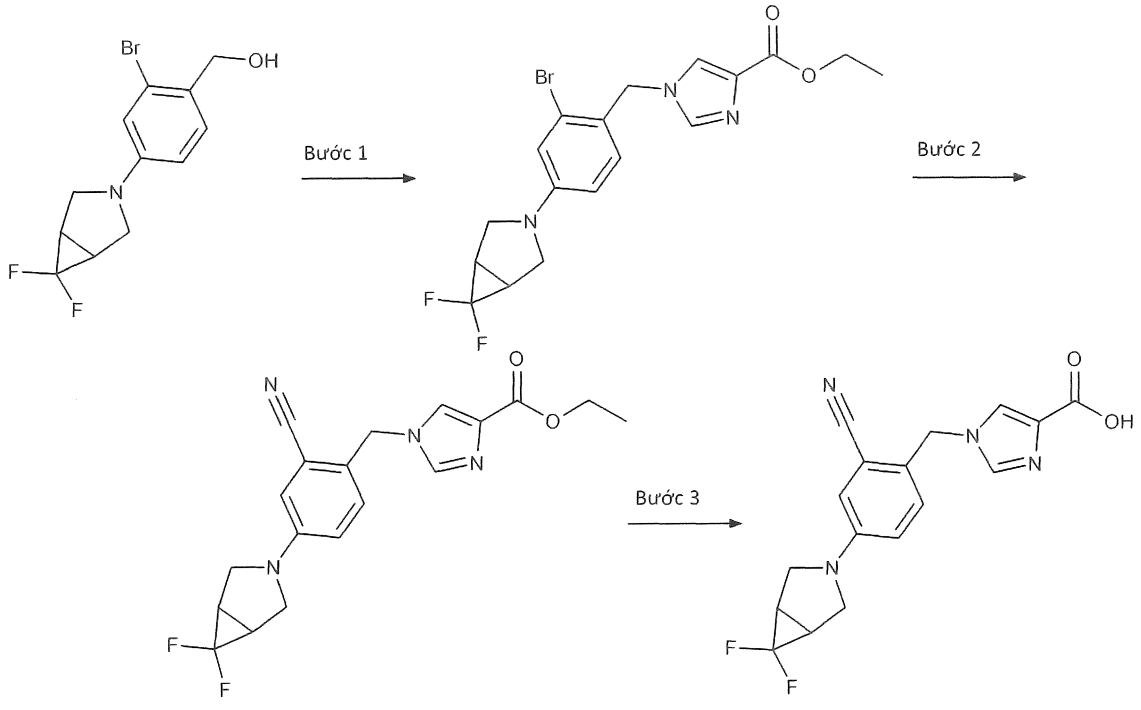
Bước 4: Axit 1-[(2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,68 phút.

Hợp chất trung gian 130

Axit 1-[(2-xyano-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metanol và etyl 1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,91 phút.

Bước 2: Etyl 1-[(2-xyano-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat và kẽm(II) xyanua theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 126. LC (phương pháp 1): t_R = 0,95 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 373 $[M+H]^+$.

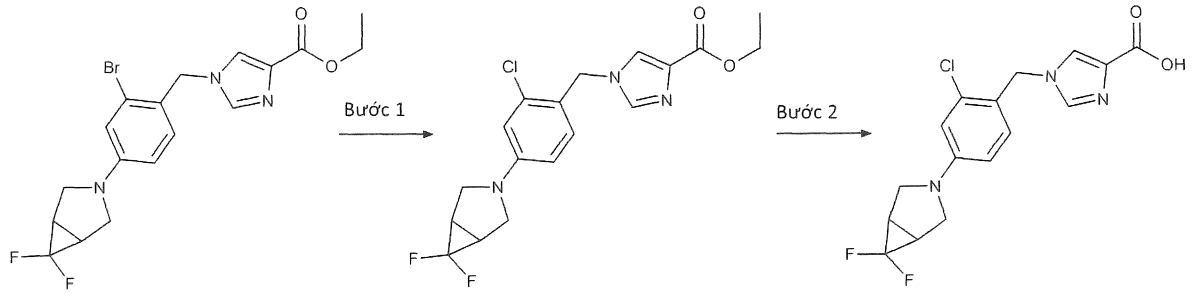
Bước 3: Axit 1-[(2-xyano-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(2-xyano-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,64 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 345 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 131

Axit 1-[(2-clo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(2-clo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm etyl 1-[(2-bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat (200 mg), đồng(I) clorua (92 mg), và NMP được khuấy ở 160 °C trong 2,5 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3x). Dịch chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký (HPLC; ACN / nước / amoniac) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,92 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 382 $[M+H]^+$.

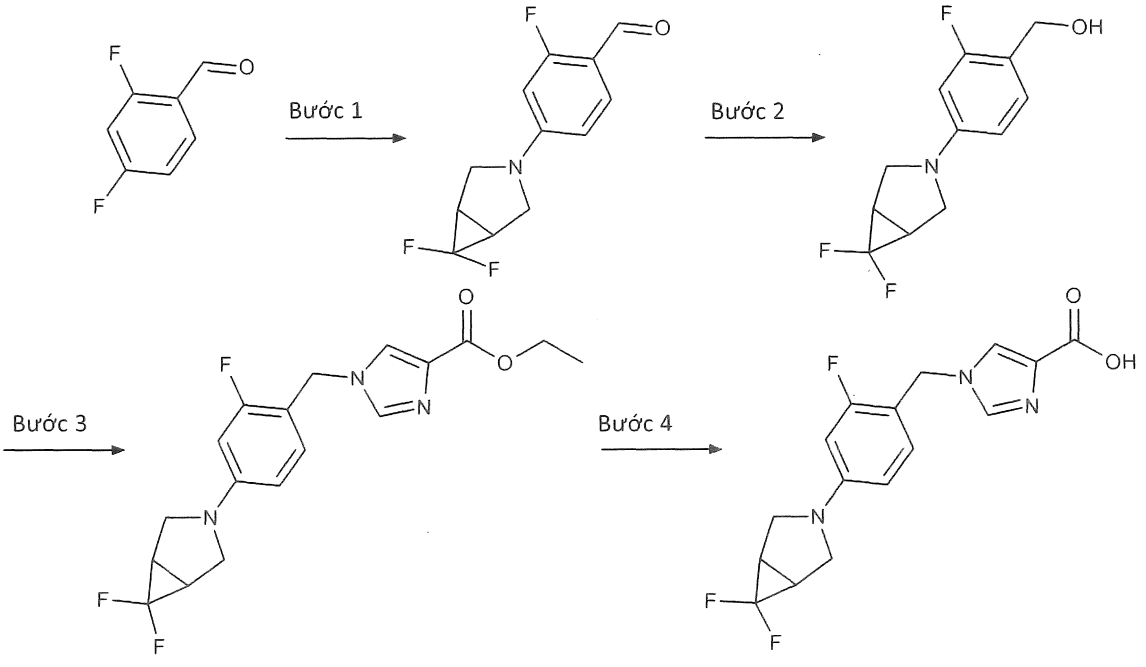
Bước 2: Axit 1-[(2-clo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(2-clo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,67 phút; Phổ khối (ESI^-): m/z = 352 $[M-H]^-$.

Hợp chất trung gian 132

Axit 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic



Bước 1: 4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flobenzaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2,4-diflobenzaldehyt và 6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 1 của hợp chất trung gian 111; K_2CO_3 thay cho bazơ Hünig và NMP thay cho DMF được sử dụng. Phổ khối (ESI^+): m/z = 242 $[M+H]^+$.

Bước 2: (4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flobenzaldehyt theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 2 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,93 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 244 $[M+H]^+$.

Bước 3: Etyl 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metanol và etyl 1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

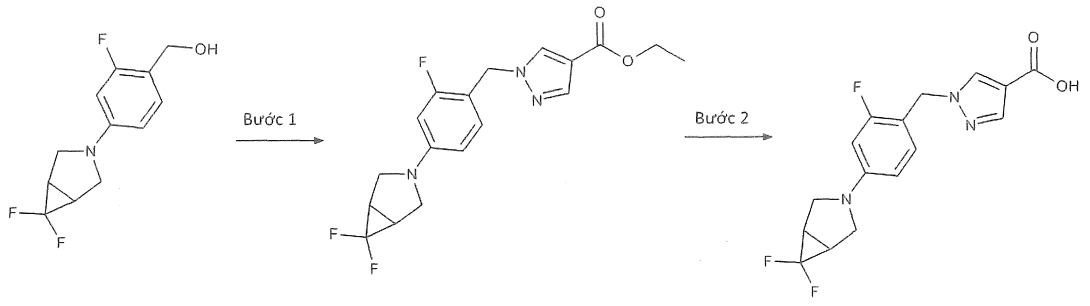
Bước 4: Axit 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 0,79 phút.

Hợp chất trung gian 133

Axit 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metanol và etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 3 của hợp chất trung gian 111.

LC (phương pháp 2): t_R = 1,10 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 366 $[M+H]^+$.

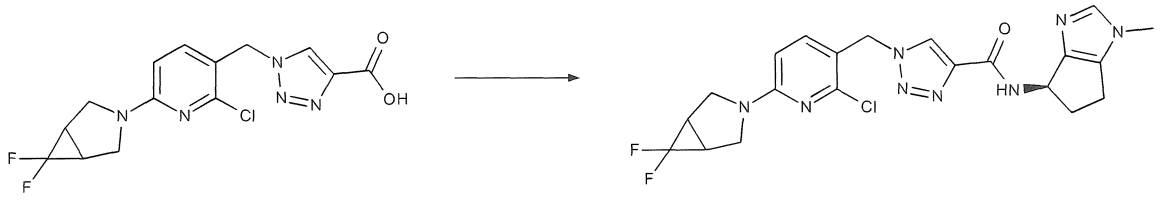
Bước 2: Axit 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylat theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong bước 4 của hợp chất trung gian 111.

Tổng hợp hợp chất ở các ví dụ:

Ví dụ 1

1-[(2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

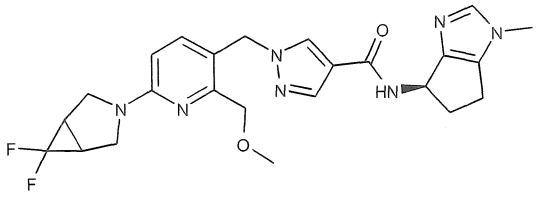
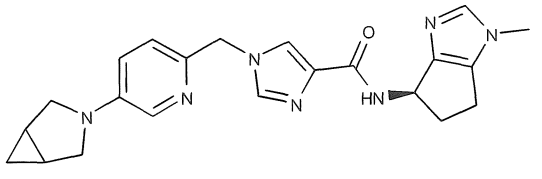
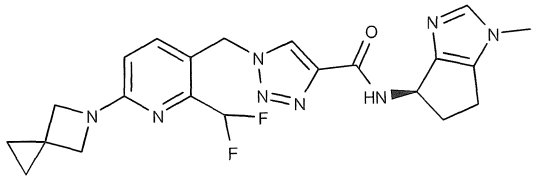
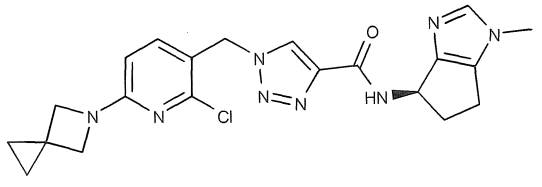
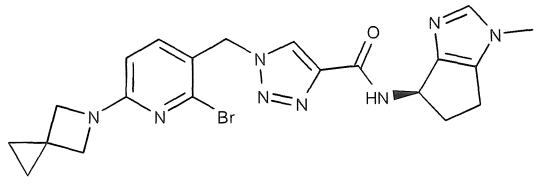


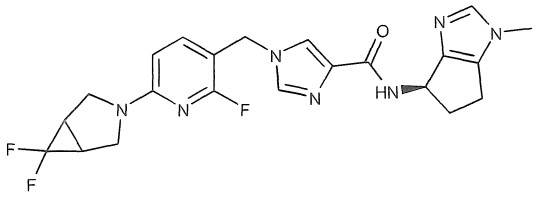
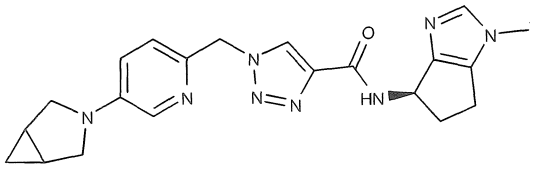
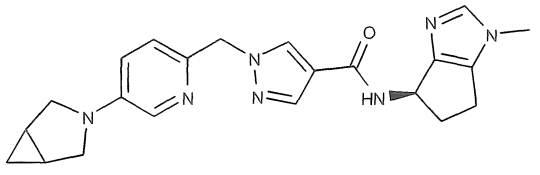
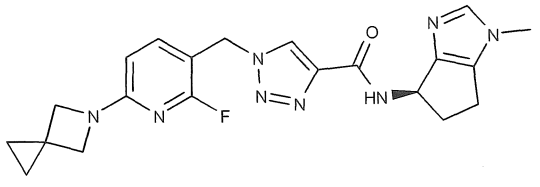
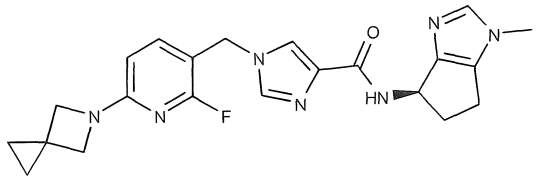
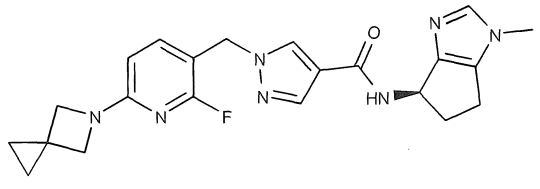
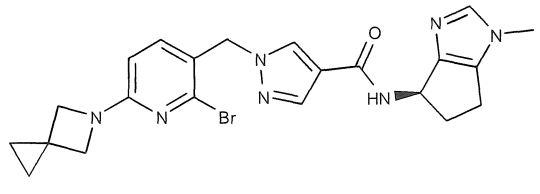
Hỗn hợp gồm axit 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic (46 mg), DIPEA (111 µL) và O-

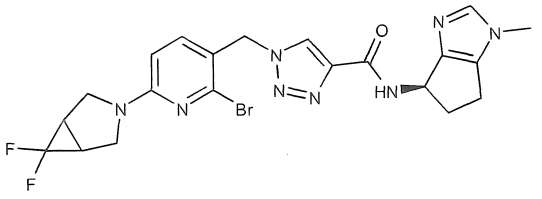
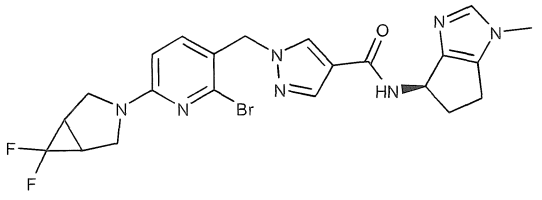
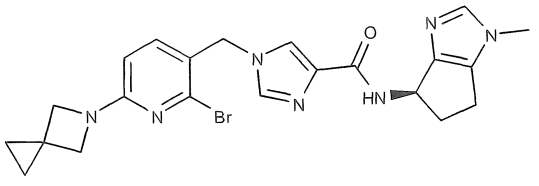
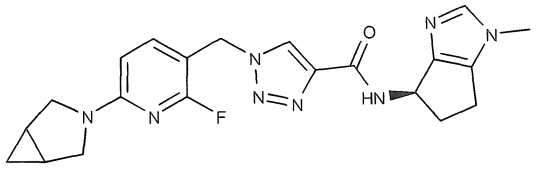
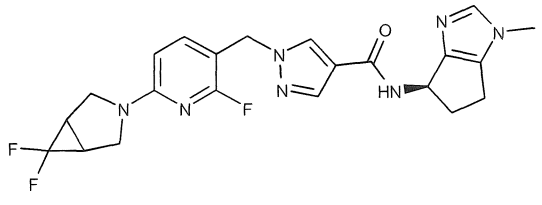
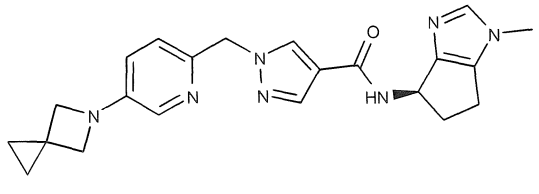
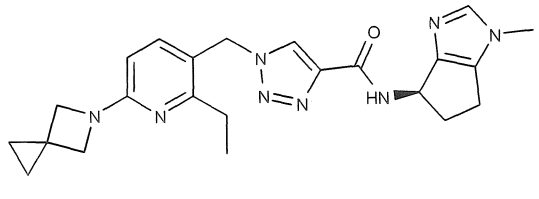
(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni-hexaflophosphat (HATU, 57 mg) trong DMF (1 mL) được khuấy trong 5 phút. (4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-amin dihydroclorua (33 mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

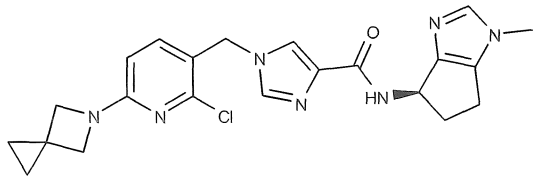
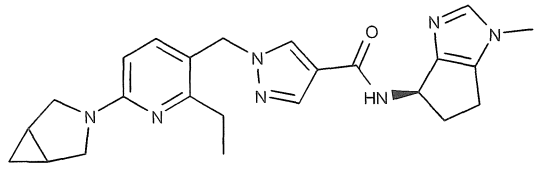
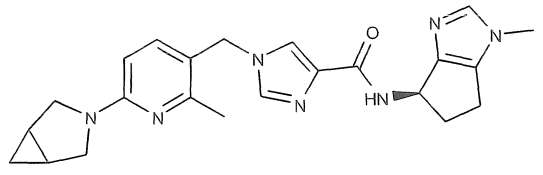
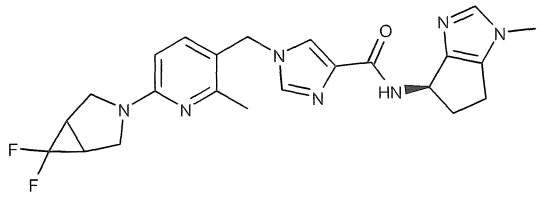
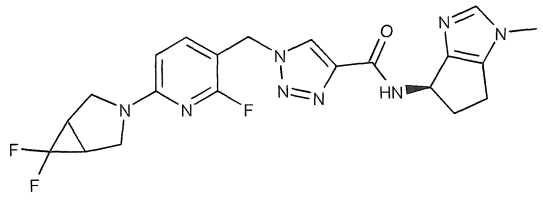
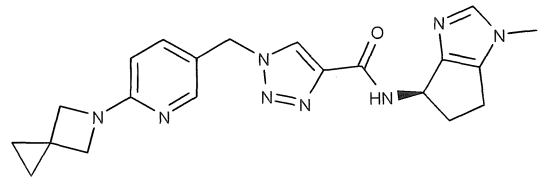
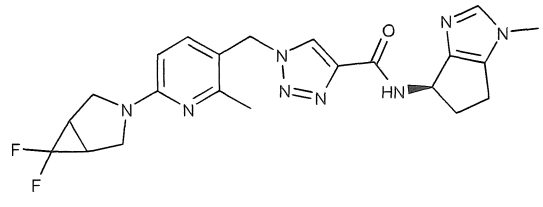
LC (phương pháp 1): t_R = 0,91 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 475 $[M+H]^+$.

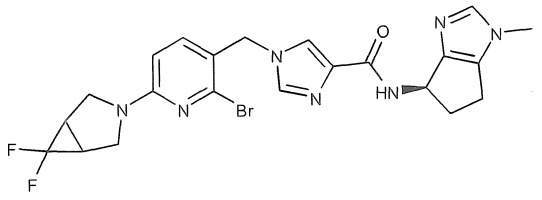
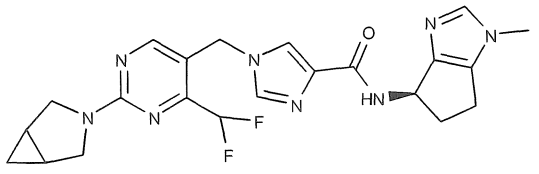
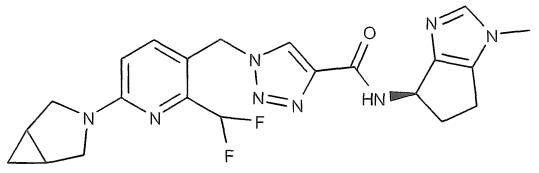
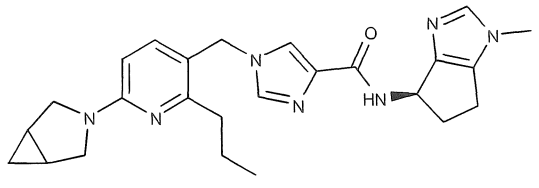
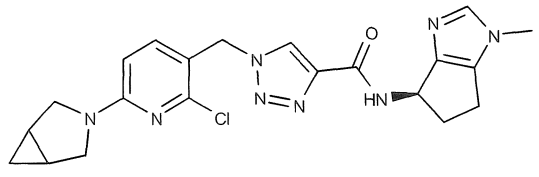
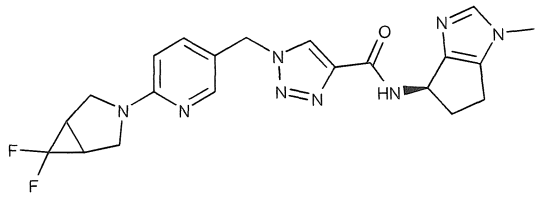
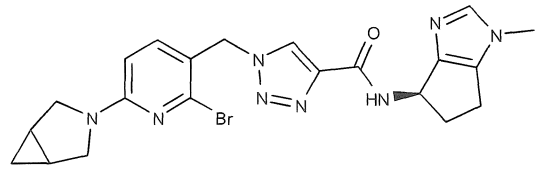
Các ví dụ 2 đến 213 được điều chế tương tự như ví dụ 1:

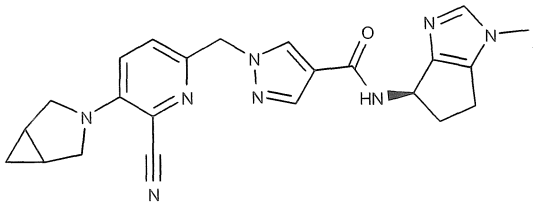
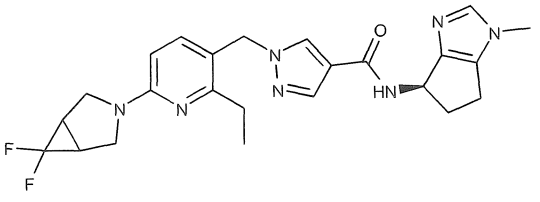
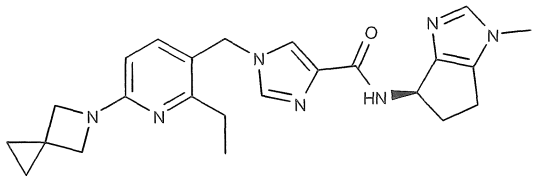
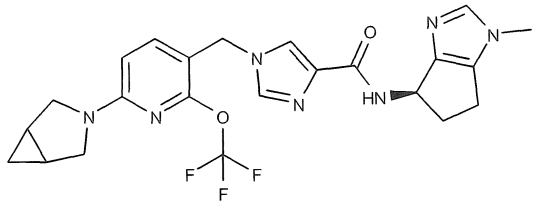
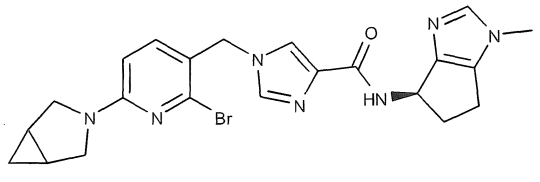
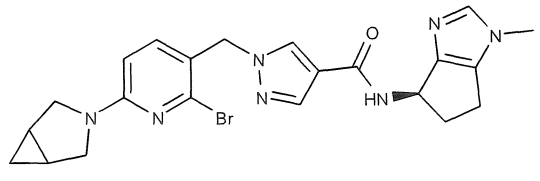
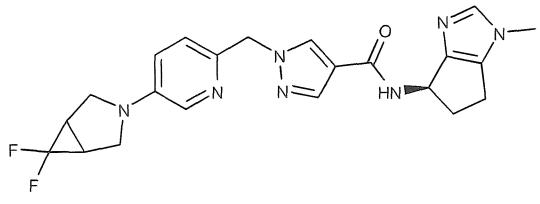
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
2		0,64	484	Phương pháp 2
3		0,62	404	Phương pháp 2
4		0,95	455	Phương pháp 1
5		0,78	439	Phương pháp 2
6		0,80	483	Phương pháp 2

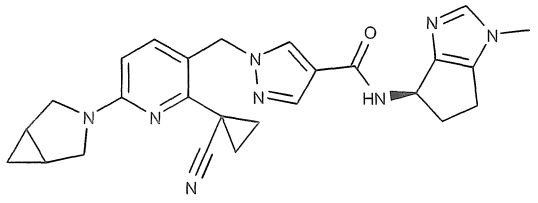
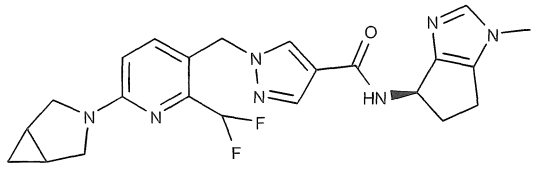
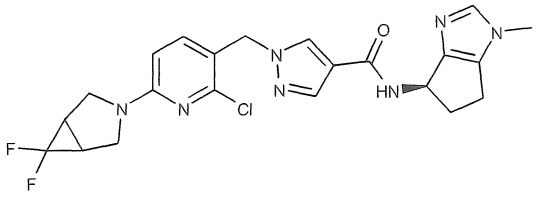
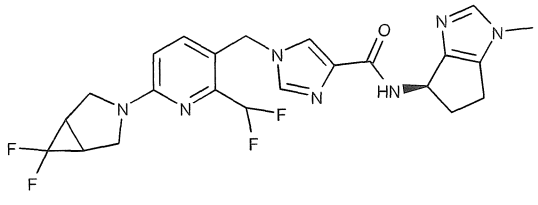
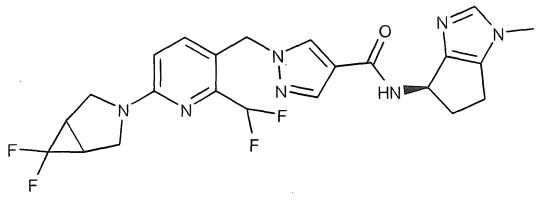
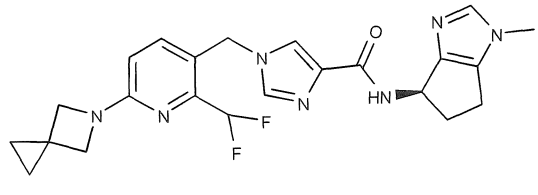
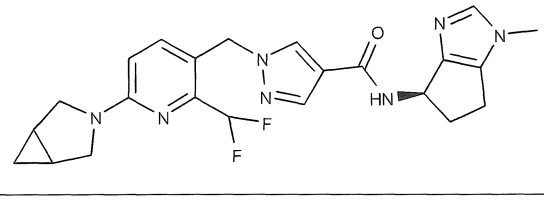
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
7		0,73	458	Phương pháp 2
8		0,64	405	Phương pháp 2
9		0,62	407	Phương pháp 2
10		0,77	423	Phương pháp 2
11		0,73	422	Phương pháp 2
12		0,77	422	Phương pháp 2
13		0,79	482	Phương pháp 2

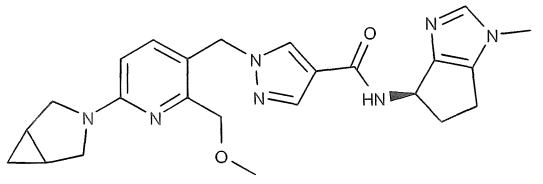
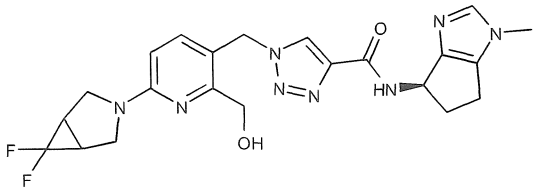
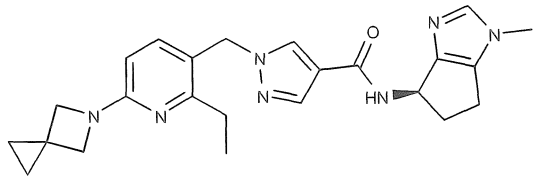
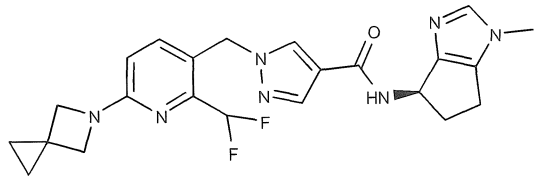
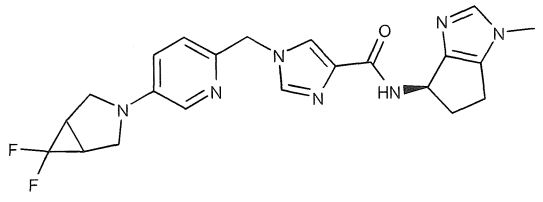
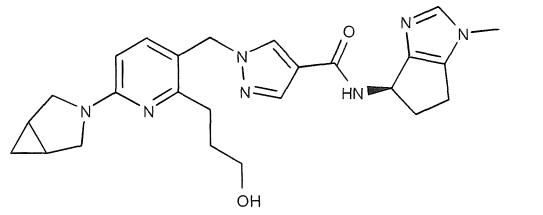
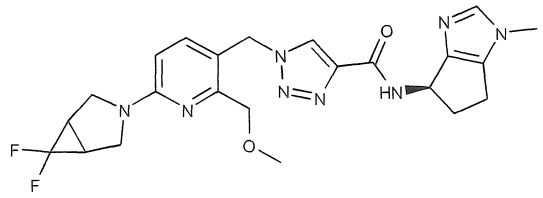
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
14		0,93	519	Phương pháp 1
15		0,92	518	Phương pháp 1
16		0,76	482	Phương pháp 2
17		0,78	423	Phương pháp 2
18		0,77	458	Phương pháp 2
19		0,64	404	Phương pháp 2
20		0,94	433	Phương pháp 1

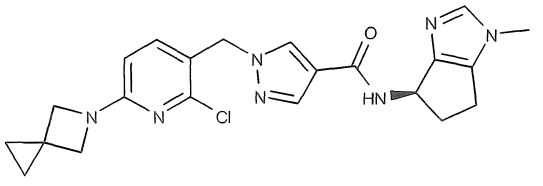
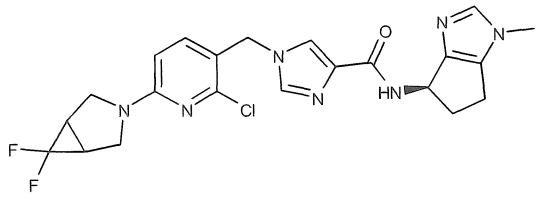
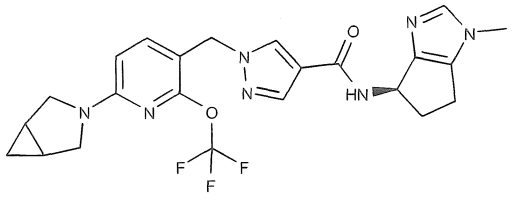
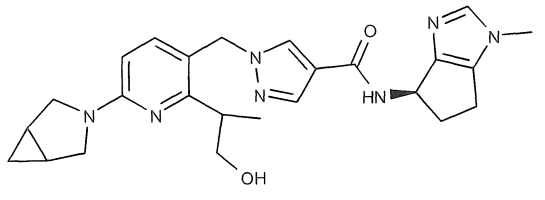
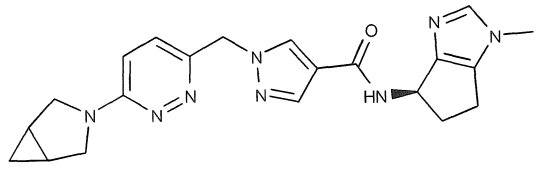
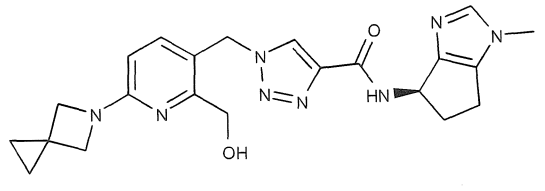
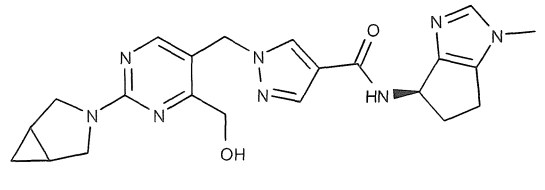
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
21		0,91	438	Phương pháp 1
22		0,96	432	Phương pháp 1
23		0,55	418	Phương pháp 2
24		0,89	454	Phương pháp 1
25		0,77	459	Phương pháp 2
26		0,59	405	Phương pháp 2
27		0,90	455	Phương pháp 1

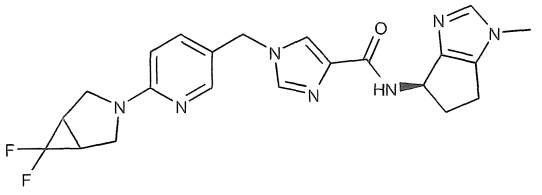
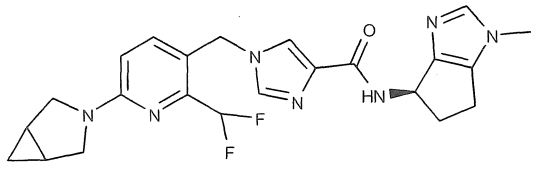
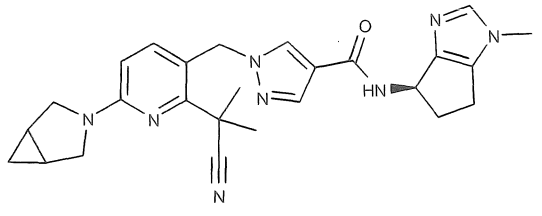
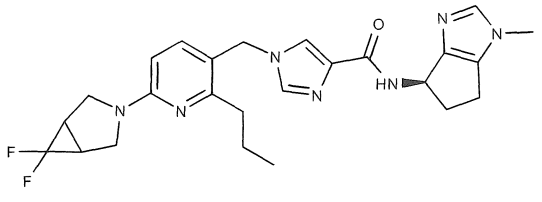
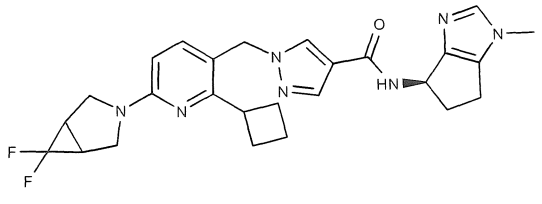
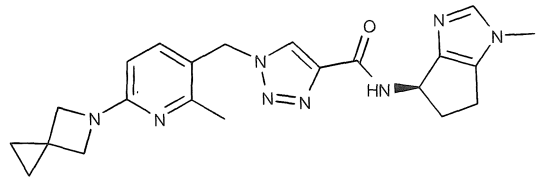
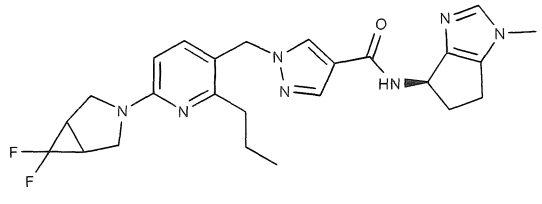
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
28		0,92	518	Phương pháp 1
29		0,74	455	Phương pháp 2
30		0,82	455	Phương pháp 2
31		0,95	447	Phương pháp 1
32		0,80	439	Phương pháp 2
33		0,58	441	Phương pháp 2
34		0,81	483	Phương pháp 2

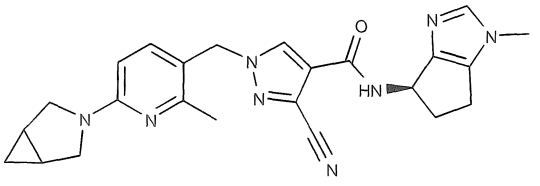
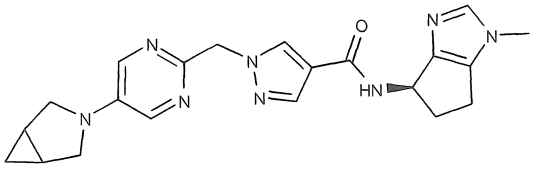
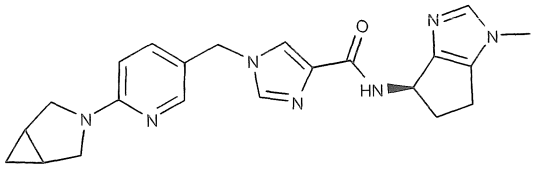
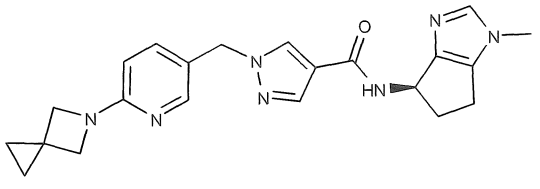
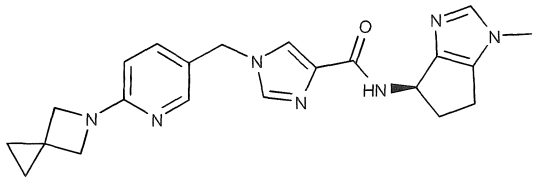
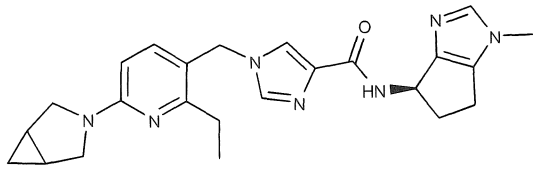
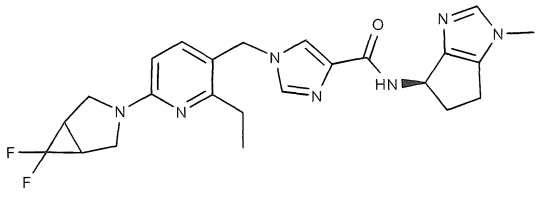
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
35		0,75	429	Phương pháp 2
36		0,64	468	Phương pháp 2
37		0,93	432	Phương pháp 1
38		0,84	488	Phương pháp 2
39		0,77	482	Phương pháp 2
40		0,81	482	Phương pháp 2
41		0,82	440	Phương pháp 1

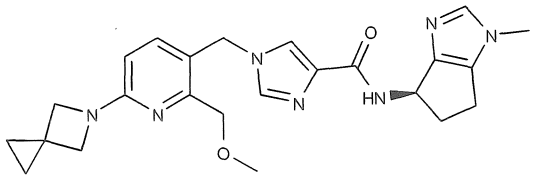
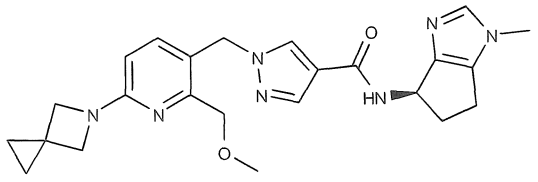
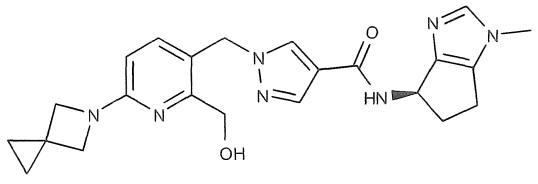
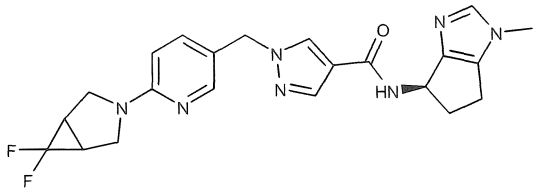
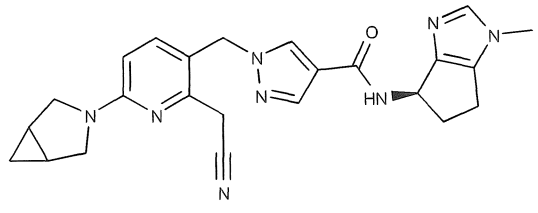
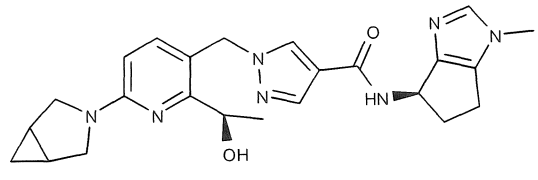
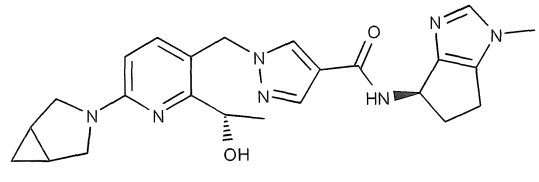
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
42		0,76	469	Phương pháp 2
43		0,95	454	Phương pháp 1
44		0,79	474	Phương pháp 2
45		0,93	490	Phương pháp 1
46		0,92	490	Phương pháp 1
47		0,93	454	Phương pháp 1
48		0,79	455	Phương pháp 2

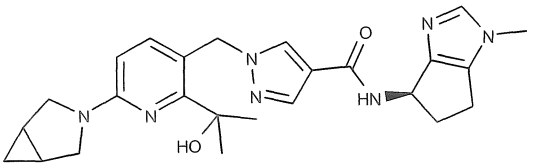
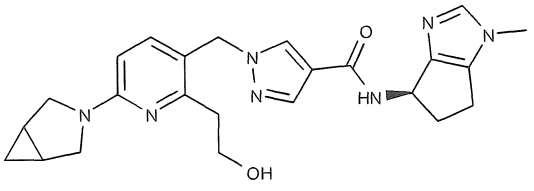
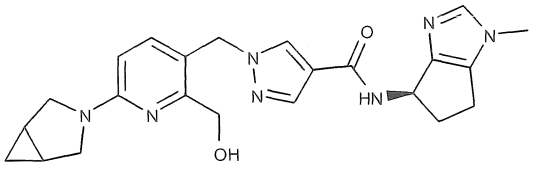
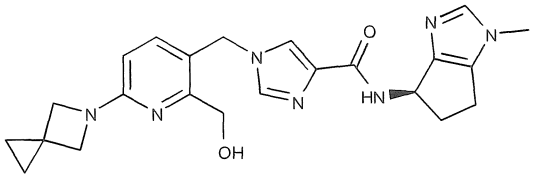
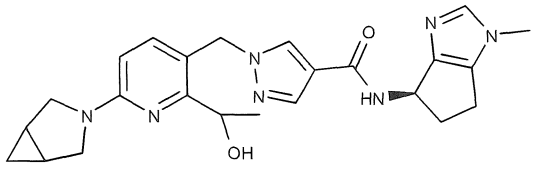
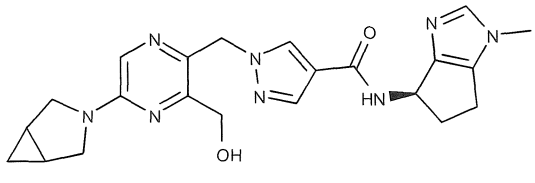
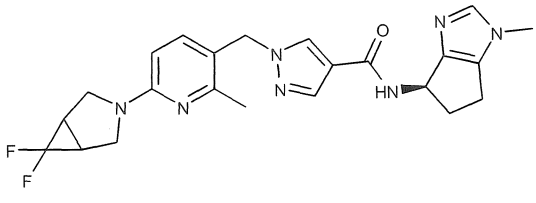
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
49		0,90	448	Phương pháp 1
50		0,84	471	Phương pháp 1
51		0,92	432	Phương pháp 1
52		0,78	454	Phương pháp 2
53		0,62	440	Phương pháp 2
54		0,67	462	Phương pháp 1
55		0,90	485	Phương pháp 1

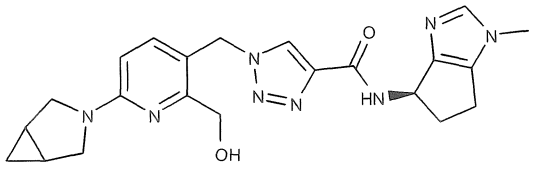
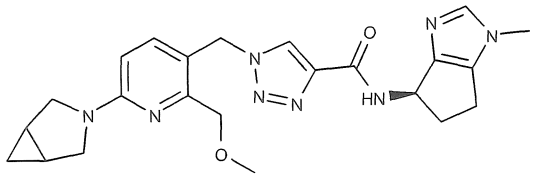
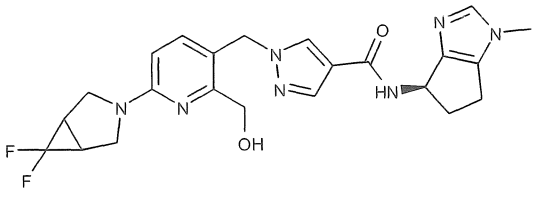
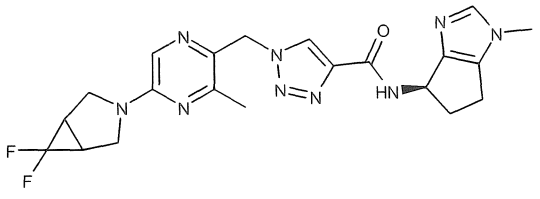
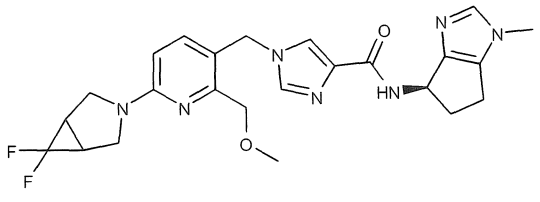
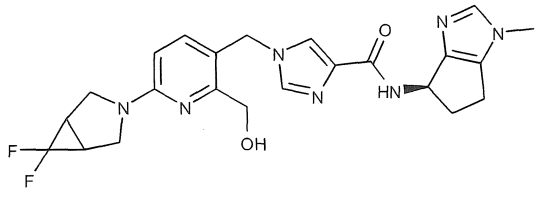
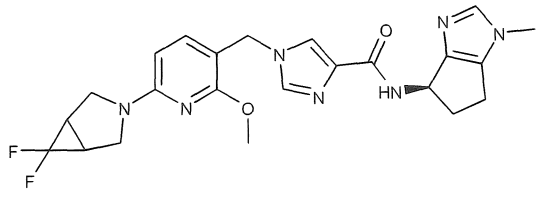
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
56		0,78	438	Phương pháp 2
57		0,91	474	Phương pháp 1
58		0,88	488	Phương pháp 2
59		0,90	462	Phương pháp 1
60		0,55	405	Phương pháp 2
61		0,59	435	Phương pháp 2
62		0,64	435	Phương pháp 2

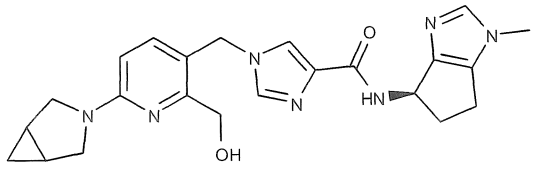
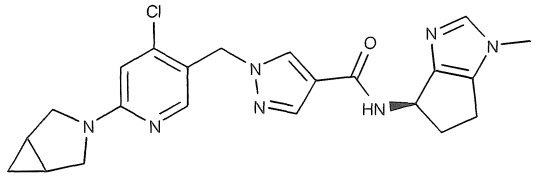
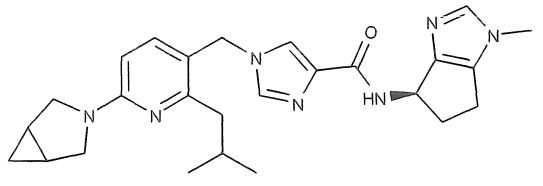
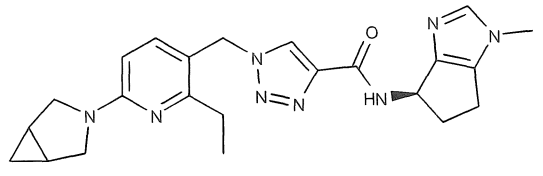
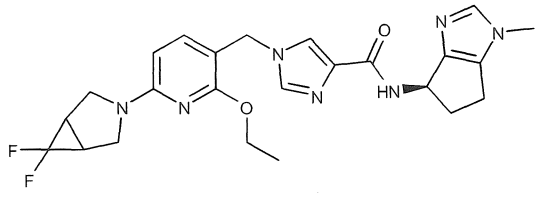
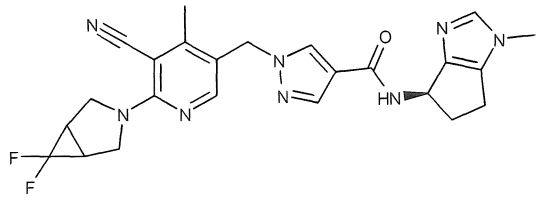
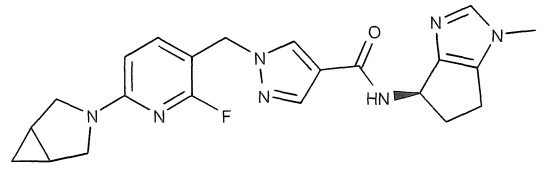
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
63		0,58	440	Phương pháp 4
64		0,95	454	Phương pháp 1
65		1,00	471	Phương pháp 1
66		0,98	482	Phương pháp 1
67		1,02	494	Phương pháp 1
68		0,87	419	Phương pháp 1
69		0,98	482	Phương pháp 1

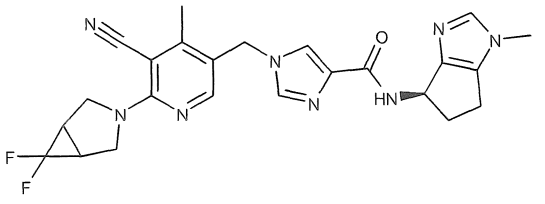
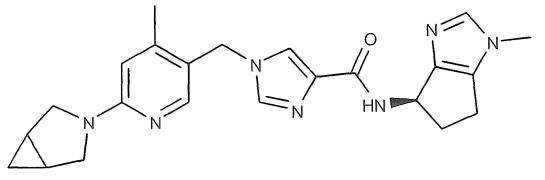
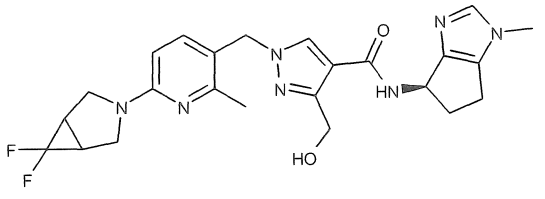
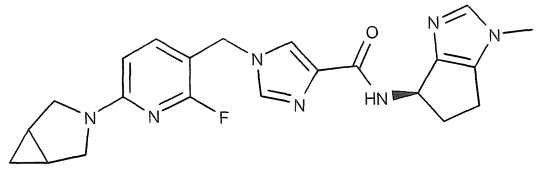
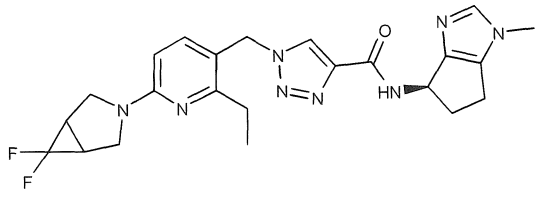
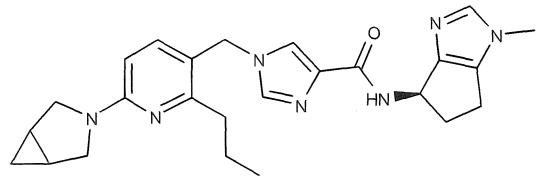
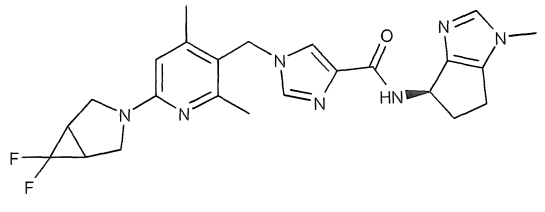
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
70		0,97	443	Phương pháp 1
71		0,79	405	Phương pháp 1
72		0,87	404	Phương pháp 1
73		0,86	404	Phương pháp 1
74		0,86	404	Phương pháp 1
75		0,60	432	Phương pháp 2
76		0,60	468	Phương pháp 2

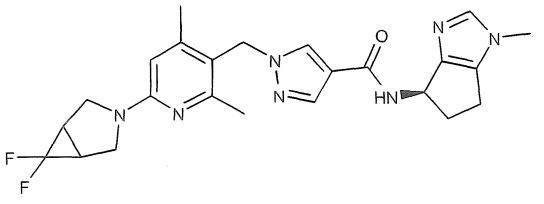
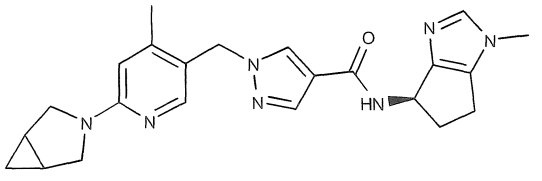
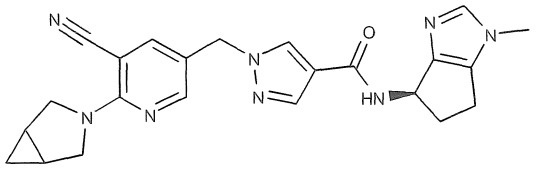
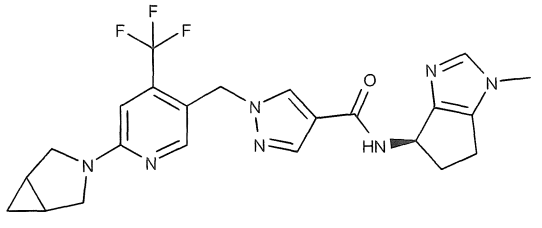
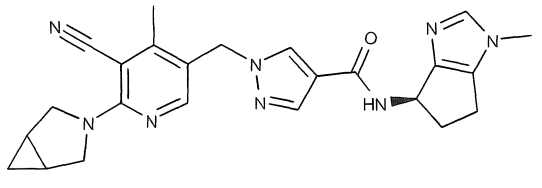
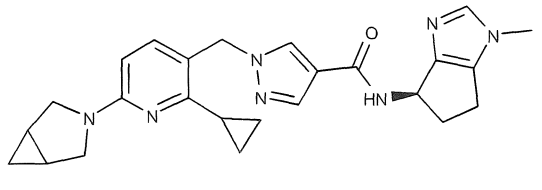
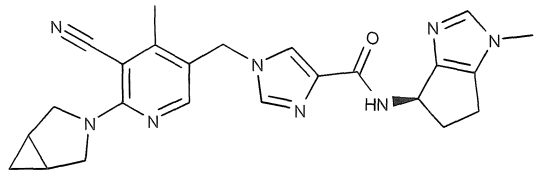
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
77		0,63	448	Phương pháp 5
78		0,62	448	Phương pháp 5
79		0,58	434	Phương pháp 5
80		0,58	440	Phương pháp 5
81		0,89	443	Phương pháp 1
82		0,89	448	Phương pháp 1
83		0,89	448	Phương pháp 1

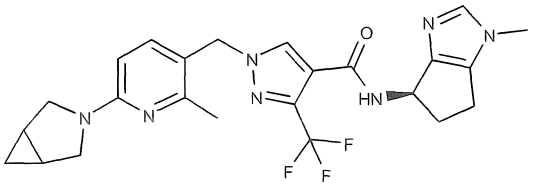
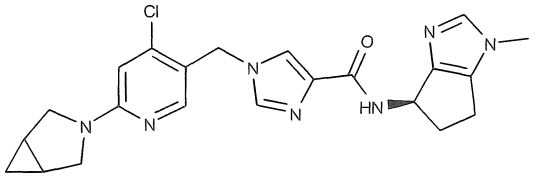
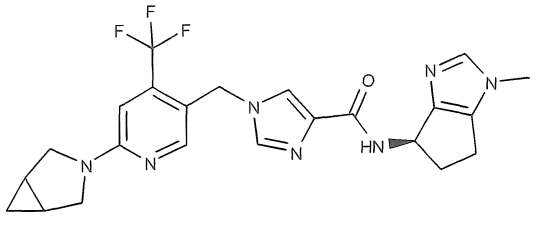
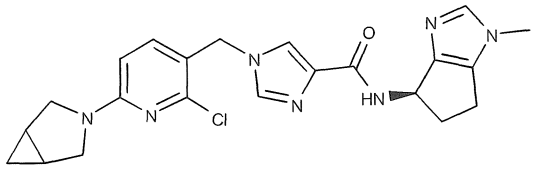
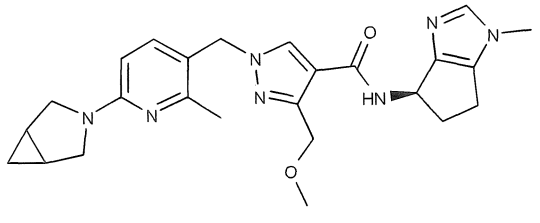
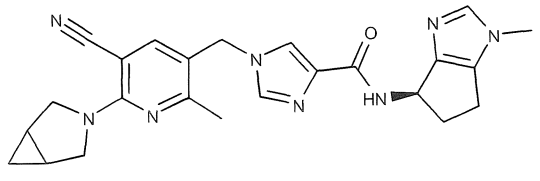
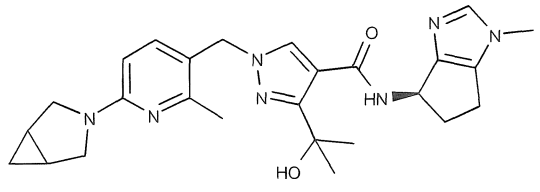
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
84		0,61	462	Phương pháp 2
85		0,85	448	Phương pháp 1
86		0,85	434	Phương pháp 1
87		0,52	434	Phương pháp 5
88		0,89	448	Phương pháp 1
89		0,69	435	Phương pháp 2
90		0,62	454	Phương pháp 2

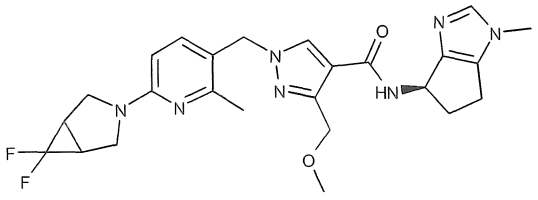
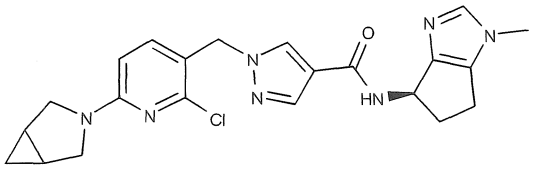
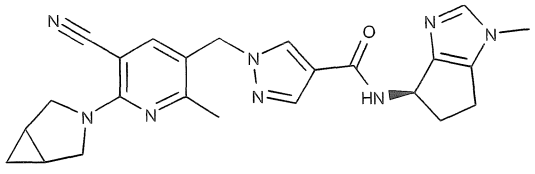
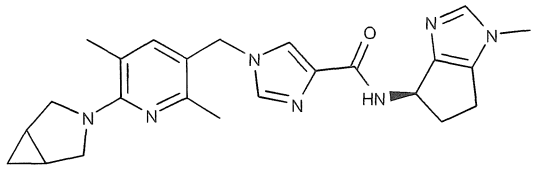
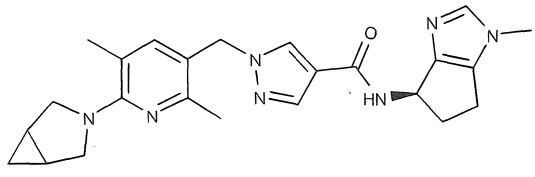
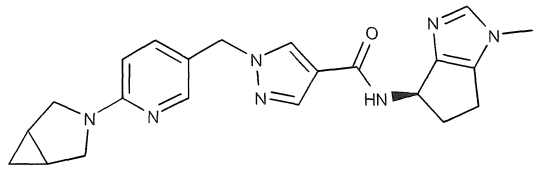
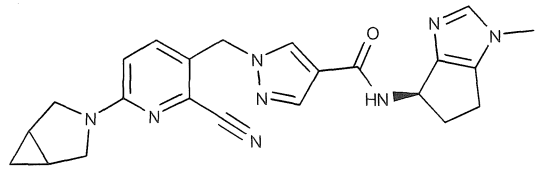
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
91		0,86	435	Phương pháp 1
92		0,93	449	Phương pháp 1
93		0,60	470	Phương pháp 2
94		0,76	456	Phương pháp 2
95		0,64	484	Phương pháp 2
96		0,59	470	Phương pháp 2
97		0,73	470	Phương pháp 5

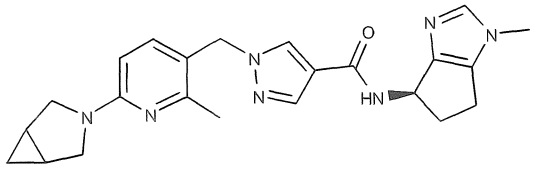
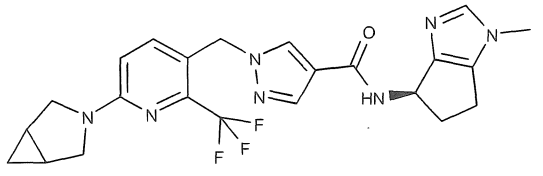
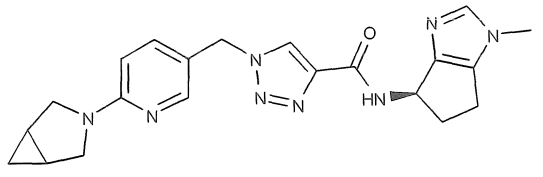
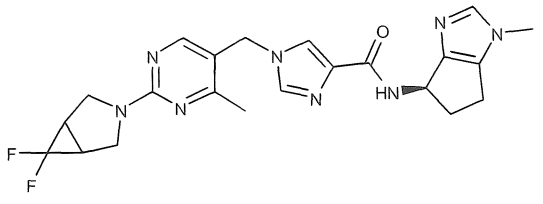
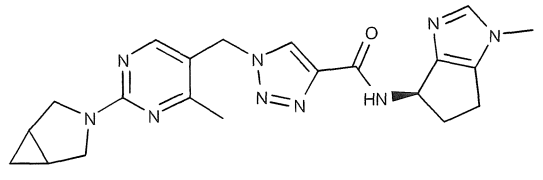
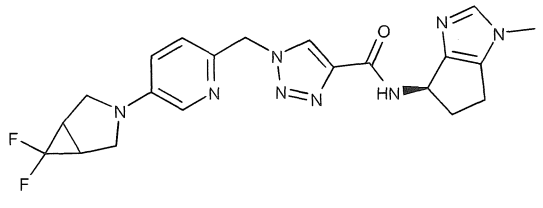
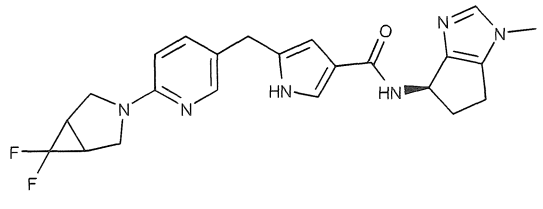
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
98		0,88	434	Phương pháp 1
99		0,89	438	Phương pháp 1
100		0,65	460	Phương pháp 2
101		0,99	433	Phương pháp 1
102		0,83	484	Phương pháp 2
103		0,88	479	Phương pháp 1
104		0,78	422	Phương pháp 2

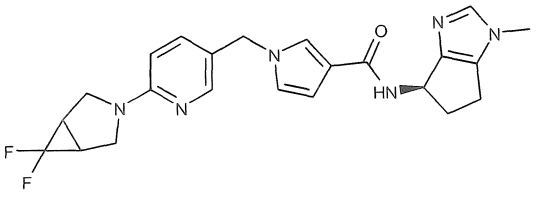
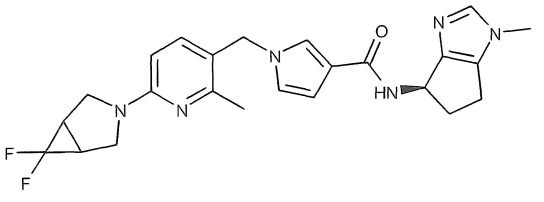
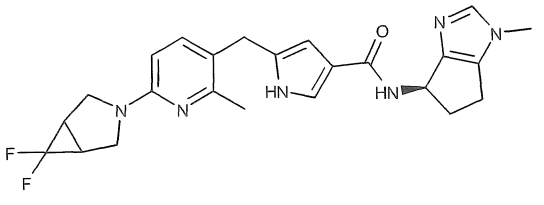
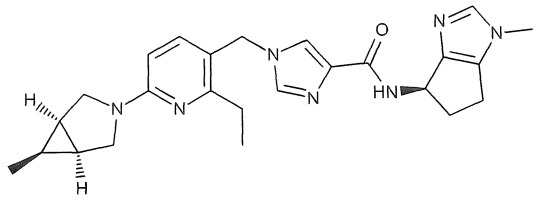
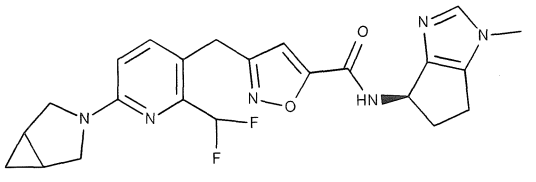
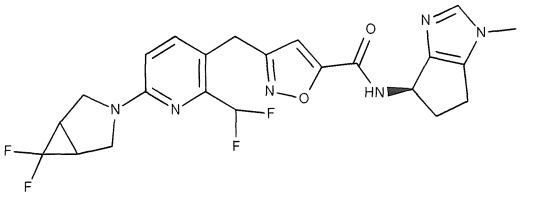
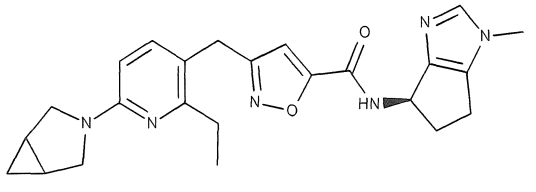
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
105		0,87	479	Phương pháp 1
106		0,87	418	Phương pháp 1
107		0,88	484	Phương pháp 1
108		0,74	422	Phương pháp 2
109		0,96	469	Phương pháp 1
110		0,62	446	Phương pháp 2
111		0,62	468	Phương pháp 2

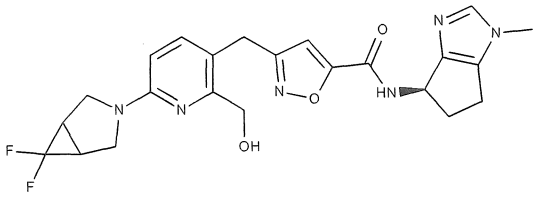
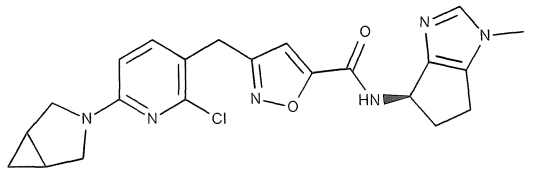
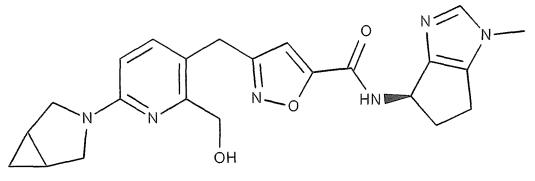
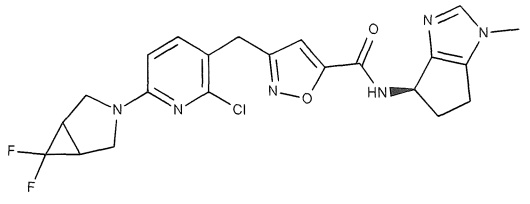
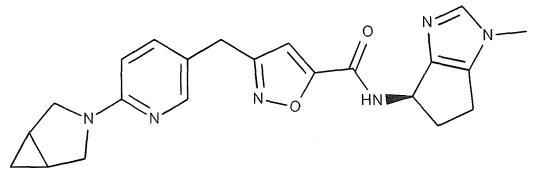
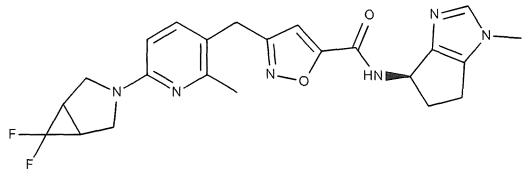
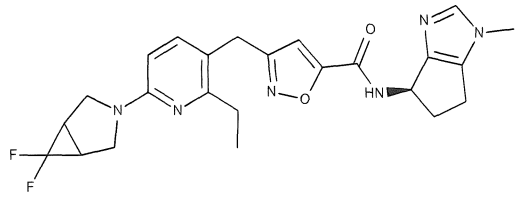
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
112		0,64	468	Phương pháp 2
113		0,63	418	Phương pháp 4
114		0,75	429	Phương pháp 2
115		0,93	472	Phương pháp 1
116		0,76	443	Phương pháp 2
117		0,66	444	Phương pháp 2
118		0,74	443	Phương pháp 2

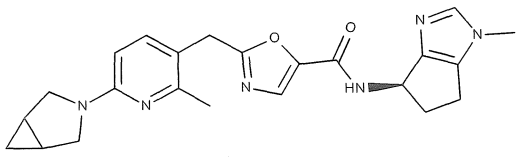
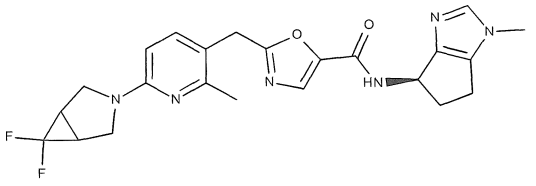
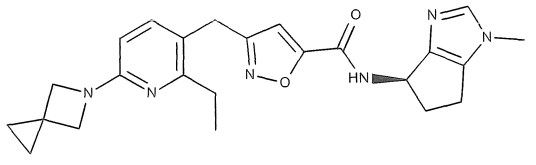
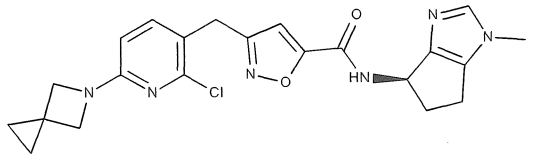
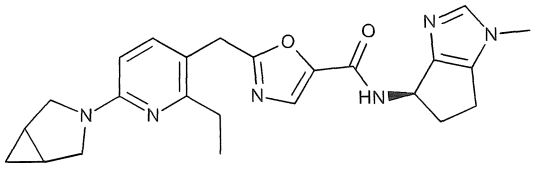
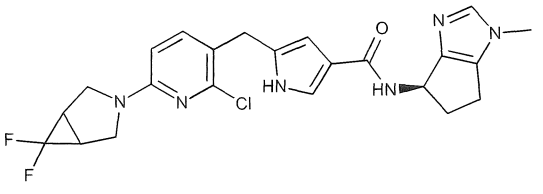
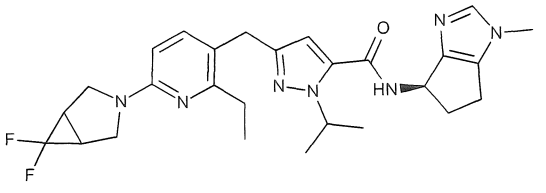
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
119		0,81	486	Phương pháp 5
120		0,89	438	Phương pháp 1
121		0,93	472	Phương pháp 1
122		0,77	437	Phương pháp 2
123		0,94	462	Phương pháp 1
124		0,77	443	Phương pháp 2
125		0,97	476	Phương pháp 1

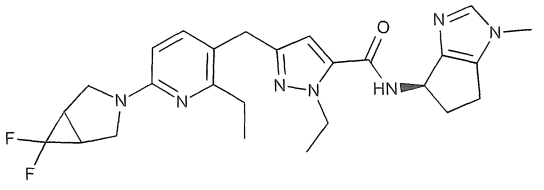
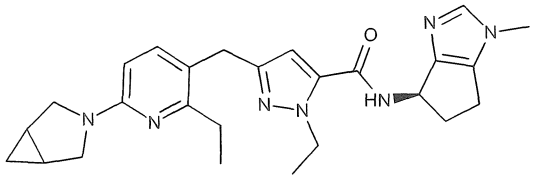
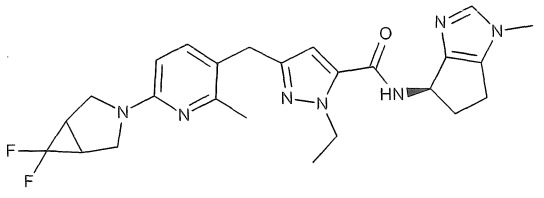
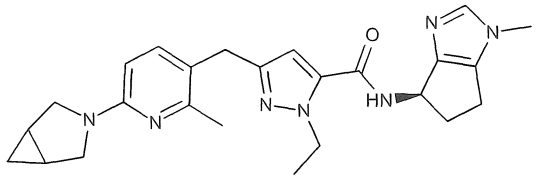
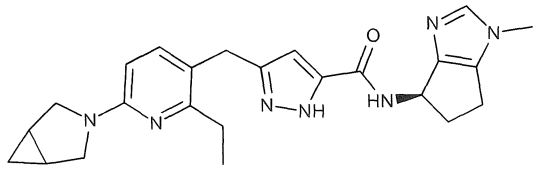
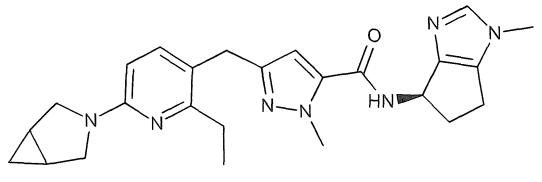
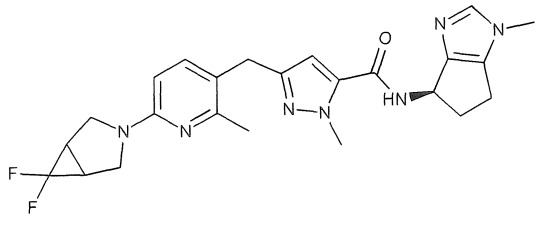
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
126		0,93	498	Phương pháp 1
127		0,92	438	Phương pháp 1
128		0,93	443	Phương pháp 1
129		0,97	432	Phương pháp 1
130		0,97	432	Phương pháp 1
131		0,59	404	Phương pháp 5
132		0,67	429	Phương pháp 5

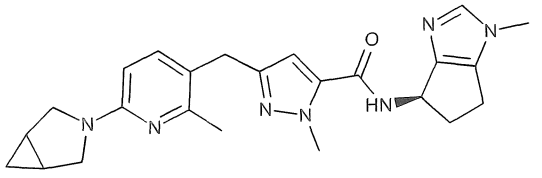
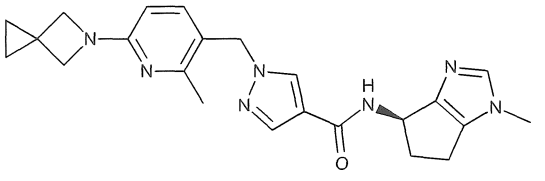
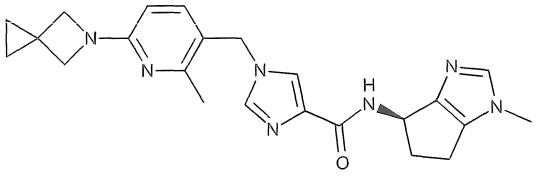
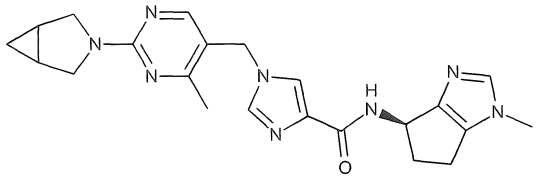
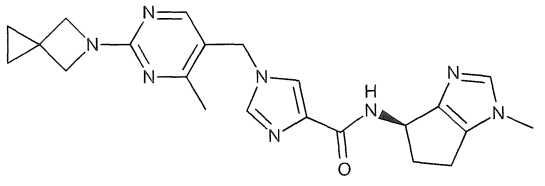
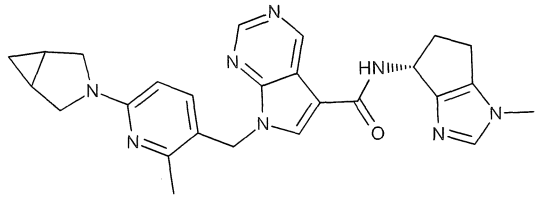
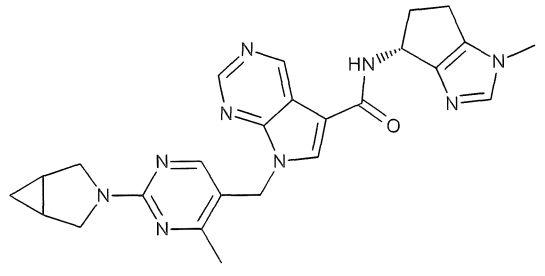
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
133		0,89	418	Phương pháp 1
134		0,80	472	Phương pháp 5
135		0,61	405	Phương pháp 5
136		0,69	455	Phương pháp 2
137		0,86	420	Phương pháp 1
138		0,64	441	Phương pháp 2
139		0,60	439	Phương pháp 2

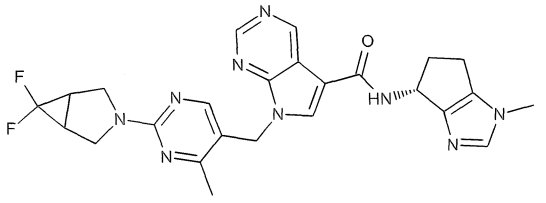
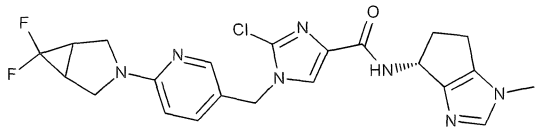
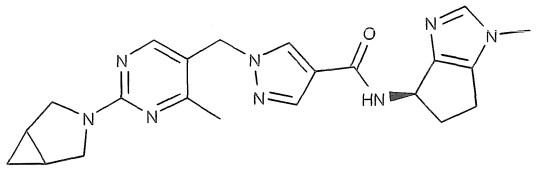
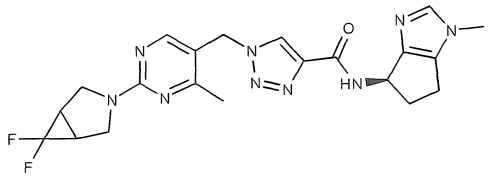
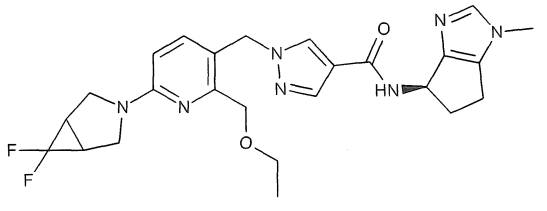
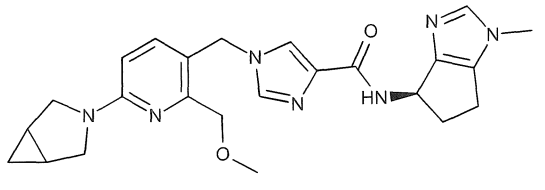
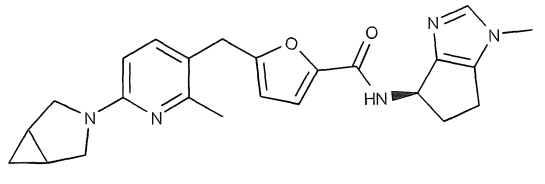
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
140		0,60	439	Phương pháp 2
141		0,62	453	Phương pháp 2
142		0,63	453	Phương pháp 2
143		1,02	446	Phương pháp 1
144		1,01	455	Phương pháp 1
145		0,98	491	Phương pháp 1
146		1,03	433	Phương pháp 1

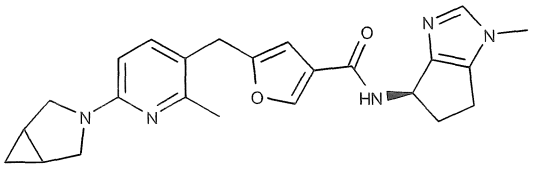
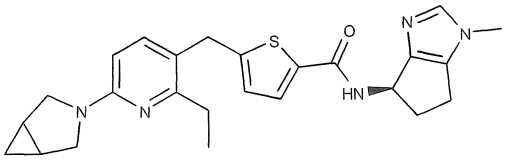
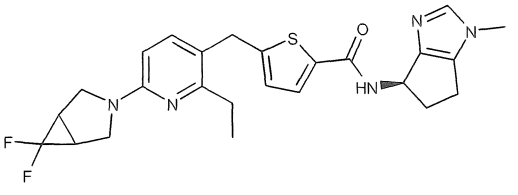
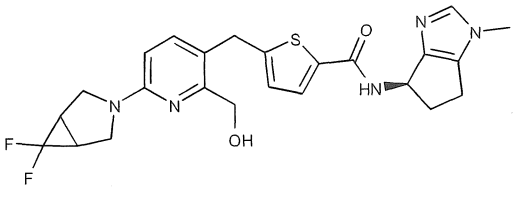
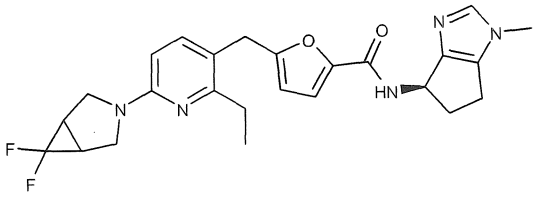
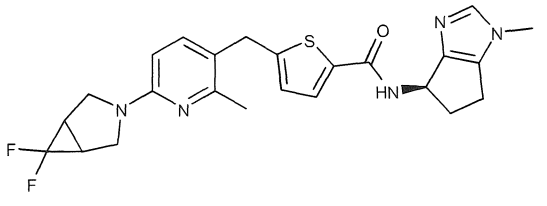
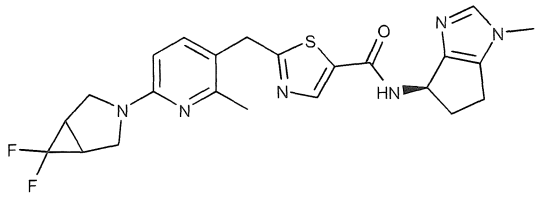
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
147		0,88	471	Phương pháp 1
148		0,98	439	Phương pháp 1
149		0,91	435	Phương pháp 1
150		0,96	475	Phương pháp 1
151		0,88	405	Phương pháp 1
152		0,94	455	Phương pháp 1
153		1,06	469	Phương pháp 1

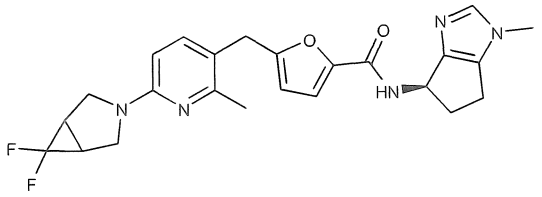
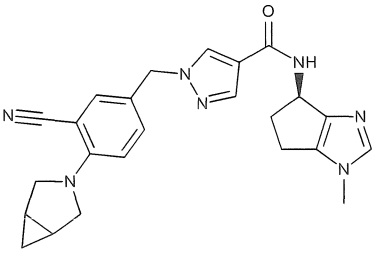
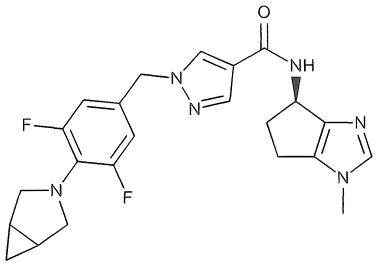
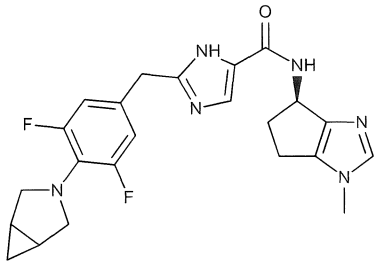
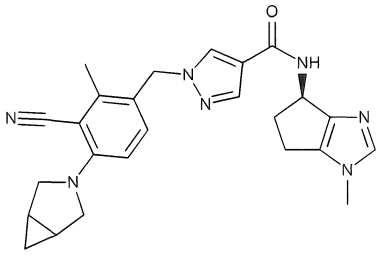
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
154		0,91	419	Phương pháp 1
155		0,89	455	Phương pháp 1
156		0,97	433	Phương pháp 1
157		0,95	439	Phương pháp 1
158		0,78	433	Phương pháp 5
159		0,82	473	Phương pháp 2
160		1,07	510	Phương pháp 1

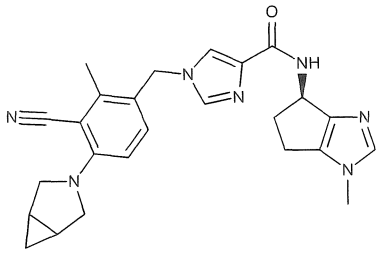
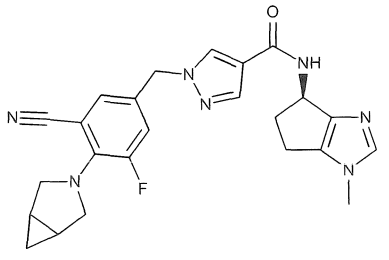
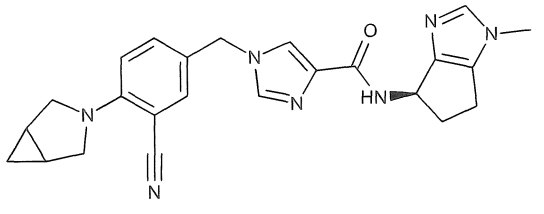
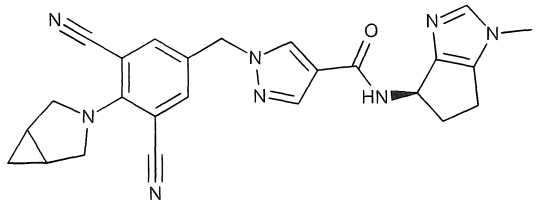
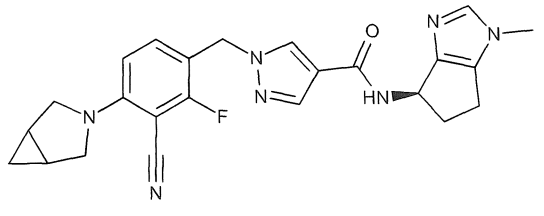
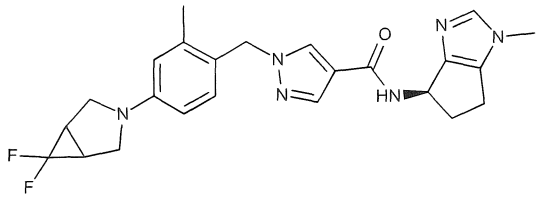
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
161		1,03	496	Phương pháp 1
162		1,05	460	Phương pháp 1
163		0,97	482	Phương pháp 1
164		0,98	446	Phương pháp 1
165		0,96	432	Phương pháp 1
166		0,66	446	Phương pháp 2
167		0,94	468	Phương pháp 1

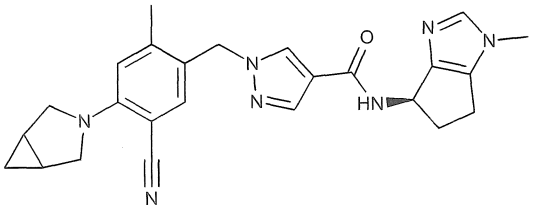
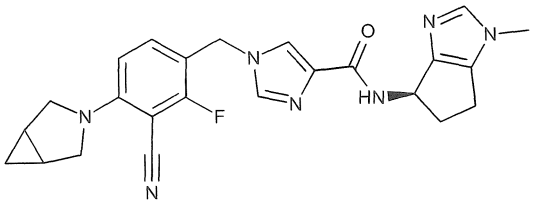
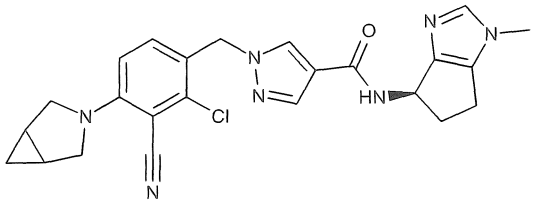
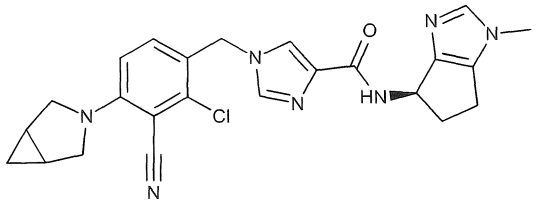
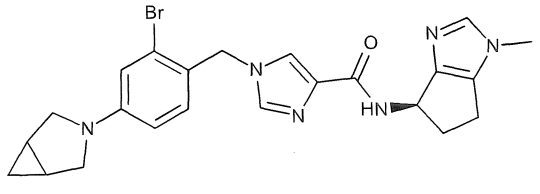
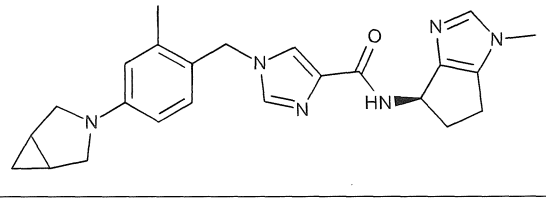
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
168		0,96	432	Phương pháp 1
169		0,62	418	Phương pháp 5
170		0,62	418	Phương pháp 5
171		0,59	419	Phương pháp 5
172		0,55	419	Phương pháp 5
173		0,71	469	Phương pháp 5
174		0,64	470	Phương pháp 5

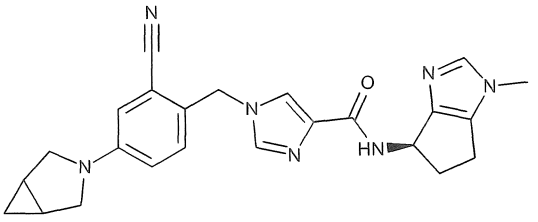
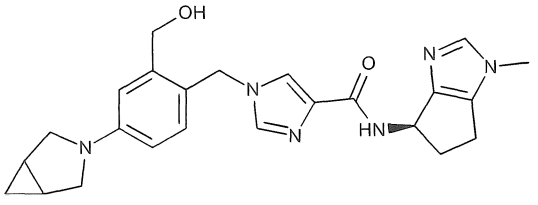
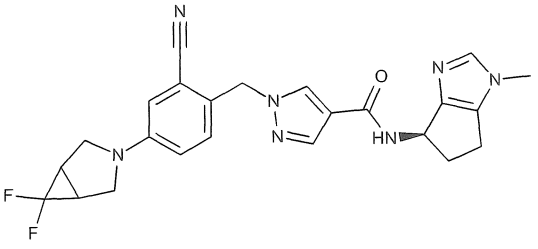
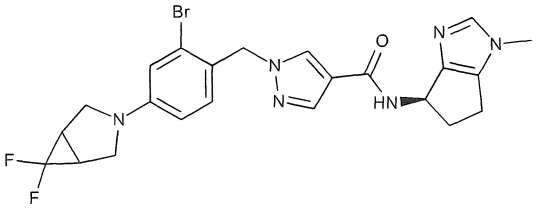
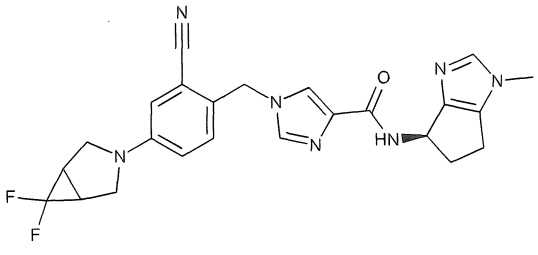
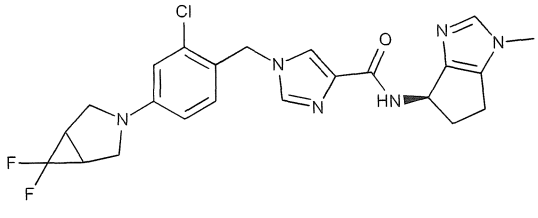
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
175		0,63	506	Phương pháp 5
176		0,66	474	Phương pháp 5
177		0,59	419	Phương pháp 5
178		0,62	456	Phương pháp 5
179		0,92	498	Phương pháp 1
180		0,90	448	Phương pháp 1
181		0,63	418	Phương pháp 2

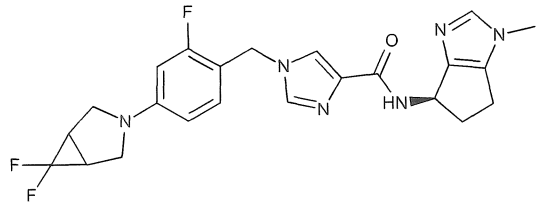
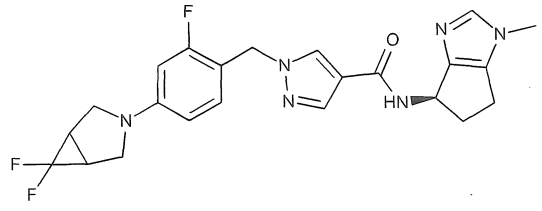
Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
182		0,63	418	Phương pháp 2
183		1,08	448	Phương pháp 1
184		0,69	484	Phương pháp 2
185		0,65	486	Phương pháp 2
186		0,67	468	Phương pháp 2
187		0,67	470	Phương pháp 2
188		0,66	471	Phương pháp 2

Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
189		0,66	454	Phương pháp 2
190		0,80	428	Phương pháp 2
191		0,98	439	Phương pháp 5
192		0,98	439	Phương pháp 1
193		0,92	442	Phương pháp 1

Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
194		0,92	442	Phương pháp 1
195		0,83	446	Phương pháp 2
196		0,78	428	Phương pháp 2
197		0,79	453	Phương pháp 2
198		0,59	446	Phương pháp 5
199		0,84	453	Phương pháp 2

Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
200		0,72	442	Phương pháp 5
201		0,67	446	Phương pháp 4
202		0,83	462	Phương pháp 2
203		0,54	462	Phương pháp 5
204		0,82	481/483 (Br)	Phương pháp 2
205		0,78	417	Phương pháp 2

Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
206		0,69	428	Phương pháp 1
207		0,87	433	Phương pháp 1
208		0,90	464	Phương pháp 1
209		0,95	517/519 (Br)	Phương pháp 1
210		0,65	464	Phương pháp 5
211		0,74	473	Phương pháp 5

Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
212		0,70	457	Phương pháp 4
213		0,81	457	Phương pháp 2

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
2	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
3	1-[(5-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
4	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
5	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
6	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
7	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
8	1-[(5-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
9	1-[(5-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
10	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
11	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
12	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
13	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
14	1-[(2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
15	1-[(2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
16	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
17	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
18	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
19	1-[(5-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-2-yl)-metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
20	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
21	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
22	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
23	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
24	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
25	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
26	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
27	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
28	1-[(2-Bromo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-bromo-6-{6,6-diflo-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
29	1-[(2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(diflometyl)-pyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(diflometyl)pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
30	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
31	1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
32	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
33	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
34	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
35	1-[(5-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-6-xyanopyridin-2-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-6-xyanopyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
36	1-[(6-{6,6-Diflo-3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
37	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
38	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
39	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
40	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
41	1-[(5-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
42	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-cyanocyclopro-pyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-xyanoxyclopropyl)pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
43	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
44	1-[(2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
45	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
46	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
47	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
48	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
49	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
50	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]-imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
51	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
52	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
53	1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
54	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(3-hydroxypropyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(3-hydroxypropyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
55	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
56	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
57	1-[(2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
58	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(triflometoxy)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
59	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-hydroxypropan -2-yl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
60	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridazin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridazin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
61	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
62	1-[(2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(hydroxymetyl)-pyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(hydroxymetyl)pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
63	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
64	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
65	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-xyano-1-metyletyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-xyano-1-metyletyl)pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
66	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
67	1-[(2-Xyclobutyl-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-xyclobutyl-6-{6,6-diflo-3-aza-bixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
68	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
69	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
70	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-xyano-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-xyano-1H-pyrazol-4-carboxylic acid
71	1-[(5-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyrimidin-2-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyrimidin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
72	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
73	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Trifloaxetat của axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
74	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Trifloaxetat của axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]hexan-5-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
75	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
76	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
77	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(metoxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-(metoxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
78	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(metoxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-(metoxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
79	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
80	1-[(6-{6,6-diflo-3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Trifloaxetat của axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
81	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(xyanometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(xyanometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
82	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1R)-1-hydroxy-ethyl]pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
83	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1S)-1-hydroxy-ethyl]pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-[(1S)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
84	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(2-hydroxypropan -2-yl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
85	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(2-hydroxyetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
86	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
87	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro-[2.3]hexan-5-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
88	1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-hydroxyetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
89	1-[(5-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-(hydroxymetyl)-pyrazin-2-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3-(hydroxymetyl)pyrazin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
90	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
91	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
92	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
93	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
94	1-[(5-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-metylpyrazin-2-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-metylpyrazin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
95	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
96	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
97	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metoxypyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metoxypyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
98	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
99	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
100	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(2-metylpropyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(2-metylpropyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
101	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
102	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etoxypyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H - xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etoxypyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
103	1-[(5-xyano-6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-xyano-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
104	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)-metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
105	1-[(5-Xyano-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-xyano-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
106	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
107	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(hydroxymetyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
108	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
109	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-ethyl-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
110	1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-propylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
111	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-di-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
112	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,4-di-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
113	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
114	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyanopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyanopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
115	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(triflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Muối lithi của axit 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
116	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-4-metyl-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
117	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyclopropyl-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyclopropylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
118	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-4-metyl-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-4-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
119	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
120	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
121	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(triflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
122	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
123	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(metoxymetyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(metoxy-metyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
124	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metyl-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
125	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
126	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(metoxymetyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(metoxymetyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic
127	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
128	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metyl-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
129	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,5-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2,5-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
130	1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2,5-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2,5-dimetylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
131	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
132	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyanopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyanopyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
133	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
134	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(triflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
135	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
136	1-[(2-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
137	1-[(2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
138	1-[(5-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclo-penta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(5-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}pyridin-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
139	5-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrol-3-carboxamit	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylic
140	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrol-3-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylic
141	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H - xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrol-3-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]-1H-pyrol-3-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
142	5-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrol-3-carboxamit	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylic
143	1-({2-Etyl-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl]pyridin-3-yl}metyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-({2-etyl-6-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl]pyridin-3-yl}-metyl)-1H-imidazol-4-carboxylic
144	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic
145	3-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(diflometyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic
146	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic
147	3-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic
148	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
149	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic
150	3-[(2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic
151	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic
152	3-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic
153	3-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic
154	2-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,3-oxazol-5-carboxamit	Axit 2-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxylic
155	2-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,3-oxazol-5-carboxamit	Axit 2-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxylic
156	3-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamitf	Axit 3-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
157	3-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,2-oxazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-clopyridin-3-yl)metyl]-1,2-oxazol-5-carboxylic
158	2-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,3-oxazol-5-carboxamit	Axit 2-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1,3-oxazol-5-carboxylic
159	5-[(2-Clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrol-3-carboxamit	Axit 5-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrol-3-carboxylic
160	3-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylic
161	3-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic
162	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic
163	3-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic
164	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic acid

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
165	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-5-carboxylic
166	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic
167	3-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic
168	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit	Axit 3-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic
169	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
170	1-[(6-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{5-azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
171	1-[(2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
172	1-[(2-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-{5-Azaspiro[2.3]-hexan-5-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
173	7-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit	Axit 7-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic
174	7-[(2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit	Axit 7-[(2-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic
175	7-[(2-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit	Axit 7-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)-metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic
176	2-clo-1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 2-clo-1-[(6-{6,6-diflo-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)-metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
177	1-[(2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
178	1-[(2-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)-metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic
179	1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(etoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(etoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
180	1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)-pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
181	5-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]furan-2-carboxamit	5-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-2-carboxylic
182	5-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]furan-3-carboxamit	Axit 5-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]furan-3-carboxylic
183	5-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]thiophen-2-carboxamit	Axit 5-[(6-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-thiophen-2-carboxylic
184	5-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]thiophen-2-carboxamit	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)-metyl]thiophen-2-carboxylic
185	5-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]thiophen-2-carboxamit	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-pyridin-3-yl)-metyl]thiophen-2-carboxylic
186	5-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]furan-2-carboxamit	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-etylpyridin-3-yl)metyl]-furan-2-carboxylic
187	5-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]imidazol-4-yl]thiophen-2-carboxamit	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]thiophen-2-carboxylic

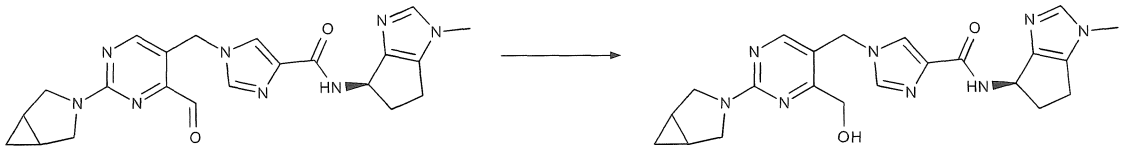
Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
188	2-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1,3-thiazol-5-carboxamit	Axit 2-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic
189	5-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H -xyclopenta[d]imidazol-4-yl]furan-2-carboxamit	Axit 5-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)-metyl]furan-2-carboxylic
190	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
191	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
192	2-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 2-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-diflophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
193	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
194	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
195	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-5-flophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-5-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
196	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
197	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-dixyanophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3,5-dixyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
198	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
199	1-[(4-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
200	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylphenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-5-xyano-2-metylphenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
201	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-3-xyano-2-flophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
202	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyanophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyanophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
203	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyanophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-clo-3-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
204	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-bromophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
205	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylphenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
206	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyanophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-xyanophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
207	1-[(4-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)-phenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
208	1-[(2-Xyano-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-xyano-4-{6,6-diflo-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
209	1-[(2-Bromo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-bromo-4-{6,6-diflo-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic
210	1-[(2-Xyano-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-xyano-4-{6,6-diflo-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
211	1-[(2-Clo-4-{6,6-diflo-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(2-clo-4-{6,6-diflo-3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}phenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
212	1-[(4-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-1H-imidazol-4-carboxylic
213	1-[(4-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit 1-[(4-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

Ví dụ 214

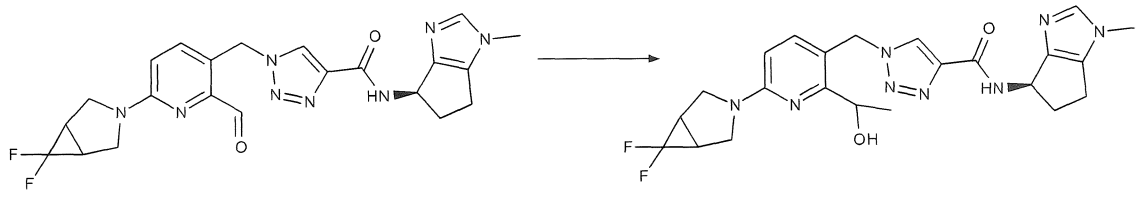
1-[(2-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-(hydroxymetyl)pyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit



Bổ sung $NaBH_4$ vào hỗn hợp gồm 1-[(2-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-formylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-imidazol-4-carboxamit (24 mg) trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được xử lý bằng dung dịch nước HCl (1 M, 500 µL). Sau khi khuấy trong 10 phút dung dịch nước NaOH (1 M, 500 µL) được bổ sung. Hỗn hợp được pha loãng bằng MeOH và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 0,78 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 435 $[M+H]^+$.

Ví dụ 215

1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



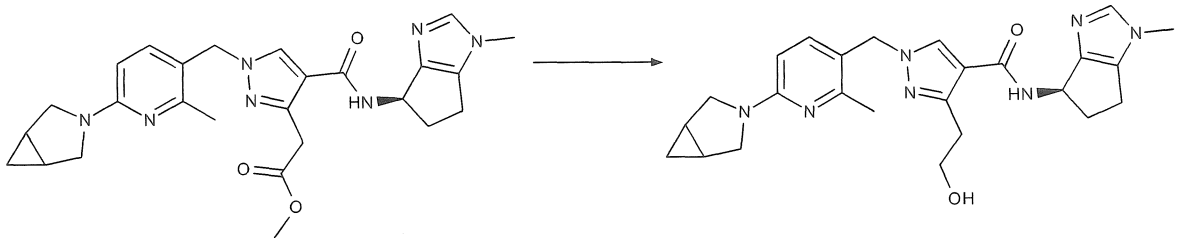
CH_3MgBr (3 M trong THF, 92 µL) được bổ sung nhỏ giọt trong môi trường argon vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng đá gồm 1-[(6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-formylpyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-

1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (13 mg) trong THF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 12 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo hỗn hợp được làm phân bố giữa dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được cô đặc trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, water) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,88 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 485 $[M+H]^+$.

Ví dụ 216

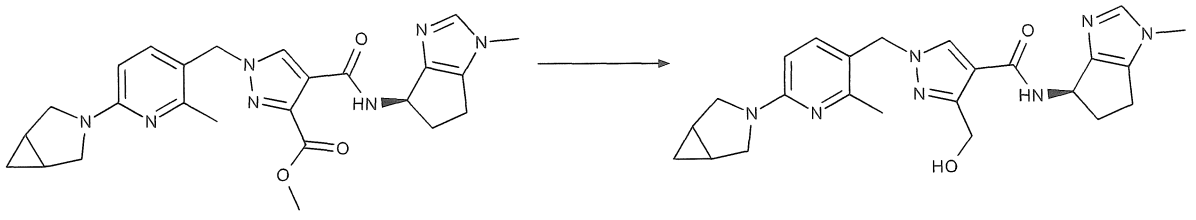
1-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(2-hydroxyetyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit



$LiAlH_4$ (1 M trong THF, 200 µL) được bổ sung nhỏ giọt trong môi trường argon vào hỗn hợp được làm lạnh ở -78°C gồm metyl 2-{1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-4-{[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]carbamoyl}-1H-pyrazol-3-yl}axetat (90 mg) trong THF (1 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 12 h trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung lần lượt nước (14 µL), dung dịch nước NaOH (4 M, 14 µL) và bổ sung tiếp nước (14 µL) vào hỗn hợp. Sau khi khuấy mạnh trong 15 phút hỗn hợp được lọc qua Celite và bánh lọc được rửa bằng THF. Dịch lọc kết hợp được cô đặc trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,66 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 462 $[M+H]^+$.

Ví dụ 217

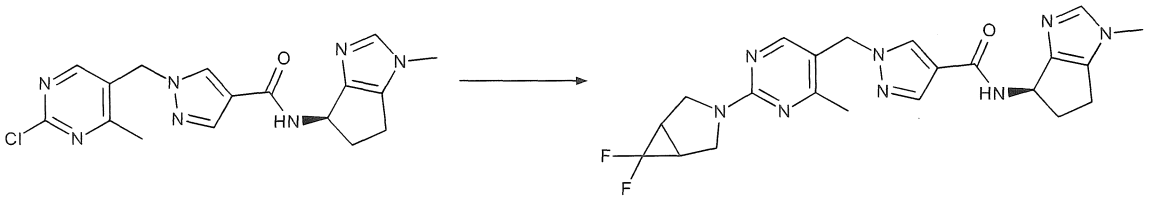
1-[(6-{3-Aabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-3-(hydroxymetyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit



$LiAlH_4$ (1 M trong THF, 200 µL) được bổ sung nhỏ giọt trong môi trường argon vào hỗn hợp đã được làm lạnh bằng đá gồm metyl 1-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metylpyridin-3-yl)metyl]-4-{[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]carbamoyl}-1H-pyrazol-3-carboxylat (25 mg) trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Bổ sung lần lượt nước (50 µL) và dung dịch nước NaOH (4 M, 25 µL) vào hỗn hợp. Sau khi khuấy mạnh trong 15 phút hỗn hợp được lọc qua Celite và bánh lọc được rửa bằng THF. Dịch lọc kết hợp được cô đặc trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 1): t_R = 0,89 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ví dụ 218

1-[(2-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit



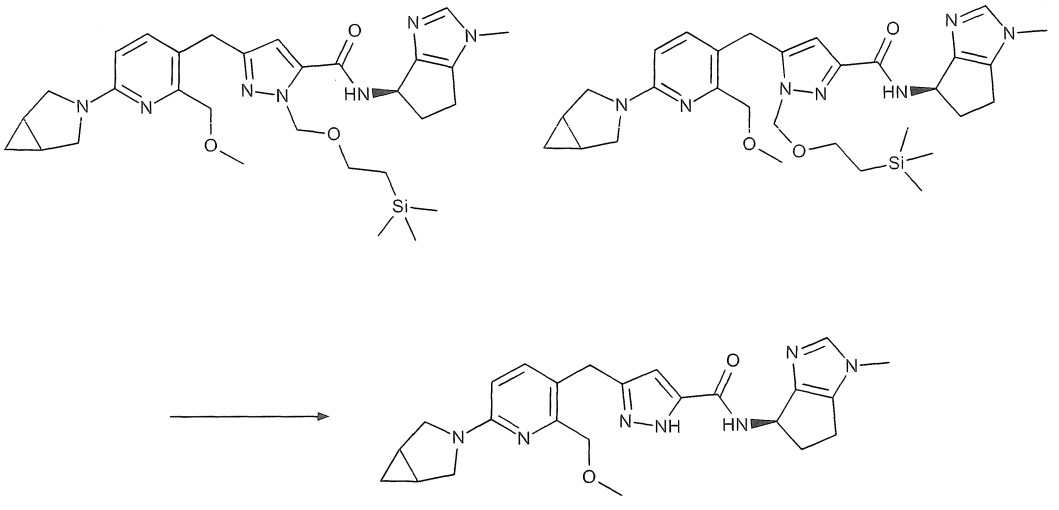
Hỗn hợp gồm 1-[(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (33 mg), 6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (27 mg) và DIPEA (75 µL) trong DMSO

(1 mL) được khuấy trong 8 h ở 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng DMSO và được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,86 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 454 $[M+H]^+$.

Ví dụ 219

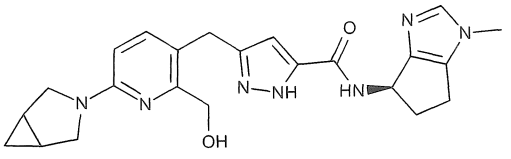
3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit



3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl}-1H-pyrazol-5-carboxamit và 5-[(6-{3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl}-2-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-3-carboxamit (hỗn hợp gồm các chất đồng phân) (20 mg) được hòa tan trong DCM (3 mL). Axit trifloaxetic (1 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được cô đặc trong chân không, được hòa tan trong MeOH (1 mL) và được xử lý bằng NH_3 (7 M trong MeOH, 3 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt trong 12 h đến 80°C trong lọ vi sóng có đậy nắp. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

LC (phương pháp 1): t_R = 0,91 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 448 $[M+H]^+$.

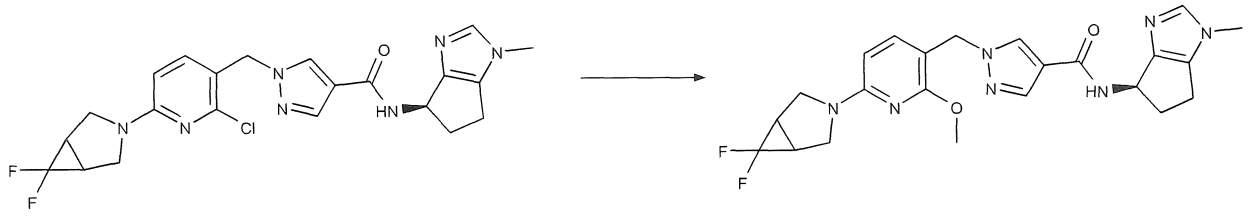
Ví dụ 220 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 219:

Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
220		0,87	434	Phương pháp 1

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
220	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-5-carboxamit	3-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl}-1H-pyrazol-5-carboxamit và 5-[(6-{3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl}-1H-pyrazol-3-carboxamit (hỗn hợp gồm các chất đồng phân)

Ví dụ 221

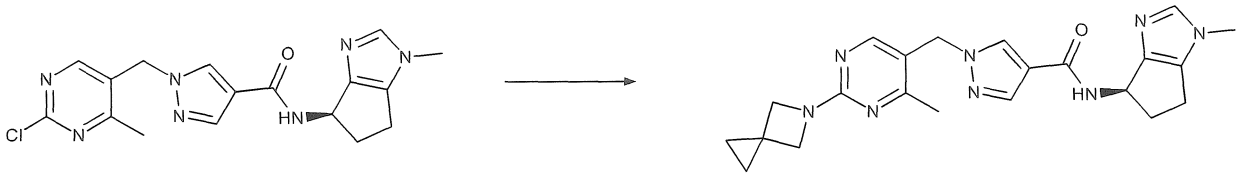
1-[(6-{6,6-Diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-2-metoxypyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit



Hỗn hợp gồm 1-[(2-clo-6-{6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}pyridin-3-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (50 mg) và $NaOCH_3$ (1 M trong MeOH, 2 mL) được gia nhiệt trong lọ dùng cho lò vi sóng có đậy nắp đến 165°C trong 6 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 2): t_R = 0,86 phút; Phổ khối (ESI+): m/z = 470 $[M+H]^+$.

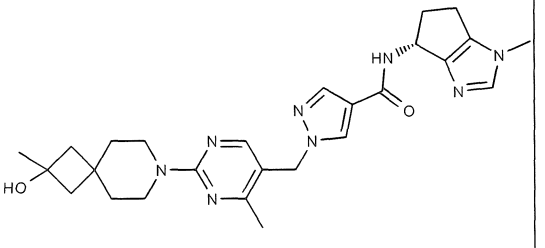
Ví dụ 222

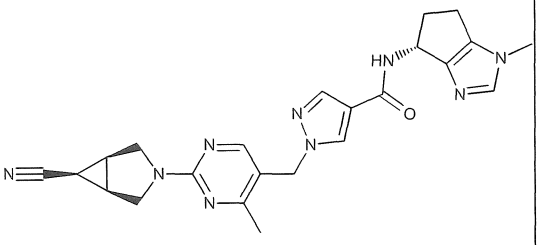
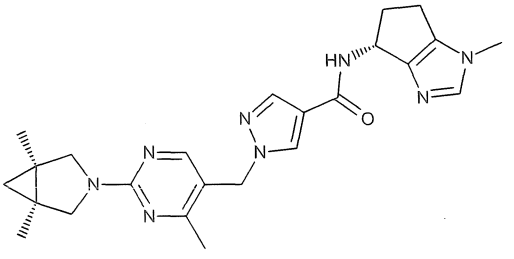
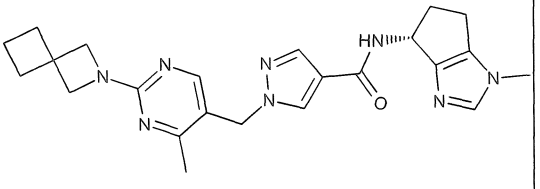
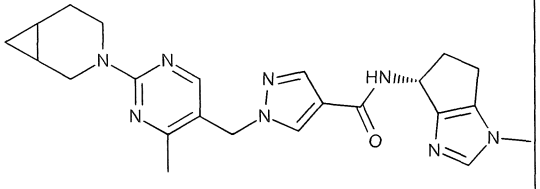
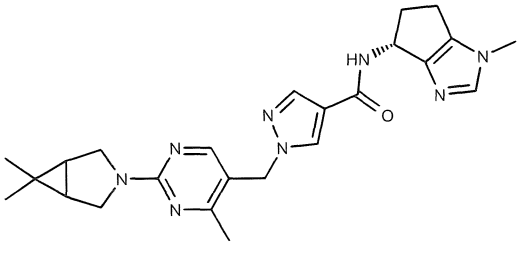
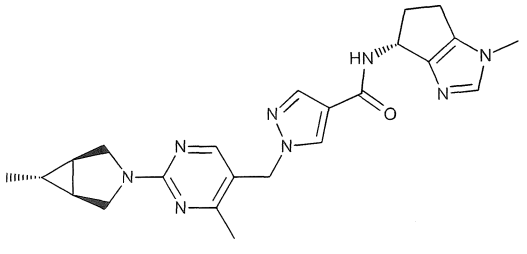
1-[(2-{5-Azaspiro[2.3]hexan-5-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit

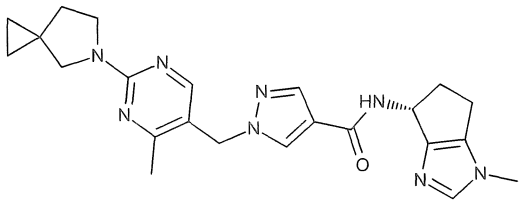
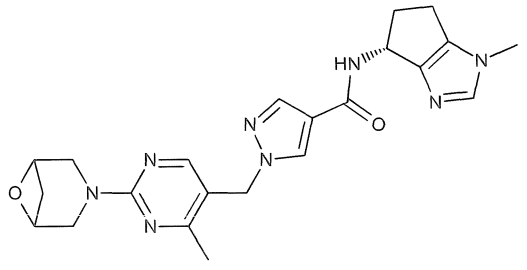
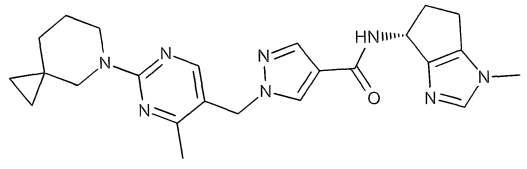
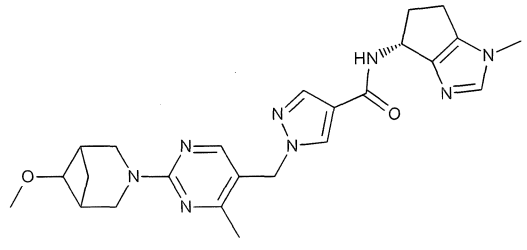
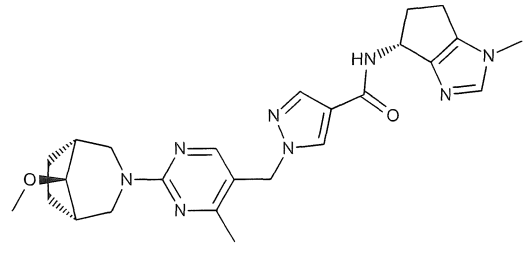
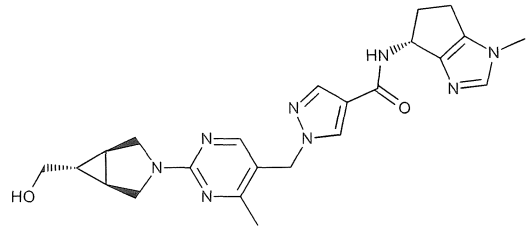


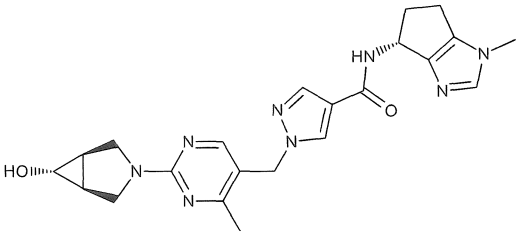
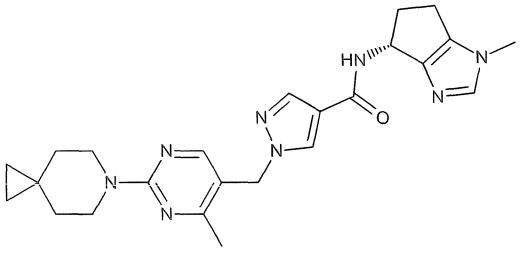
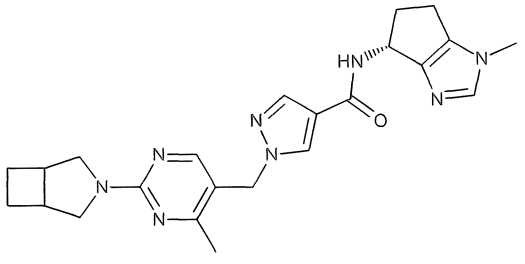
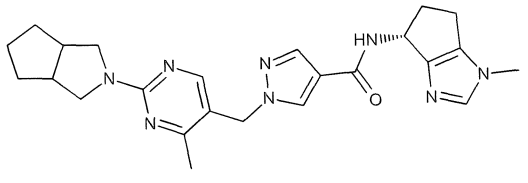
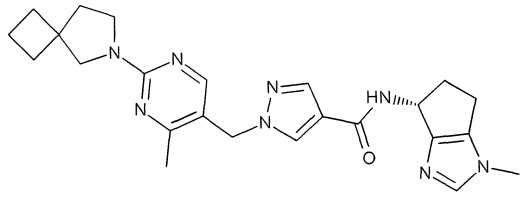
Hỗn hợp gồm 1-[(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (40 mg), DIPEA (100 µL) và 5-azaspiro[2.3]hexan; trifloaxetat (32 mg) trong DMSO (2 mL) được khuấy ở 60°C trong 16 h. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC trên pha đảo (ACN, nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. LC (phương pháp 5): t_R = 0,56 phút; Phổ khối (ESI^+): m/z = 419 $[M+H]^+$.

Các ví dụ 223 đến 240 được điều chế tương tự như ví dụ 222:

Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
223		0,58	491	Phương pháp 5

Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
224		0,51	444	Phương pháp 5
225		0,73	447	Phương pháp 5
226		0,62	433	Phương pháp 5
227		0,69	433	Phương pháp 5
228		0,72	447	Phương pháp 5
229		0,67	433	Phương pháp 5

Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
230		0,65	433	Phương pháp 5
231		0,46	435	Phương pháp 5
232		0,75	447	Phương pháp 5
233		0,61	463	Phương pháp 5
234		0,67	477	Phương pháp 5
235		0,44	449	Phương pháp 5

Ví dụ	Công thức cấu tạo	t_R	Phổ khối (ESI+): m/z $[M+H]^+$	Phương pháp LC
236		0,42	435	Phương pháp 5
237		0,76	447	Phương pháp 5
238		0,67	433	Phương pháp 5
239		0,71	447	Phương pháp 5
240		0,71	447	Phương pháp 5

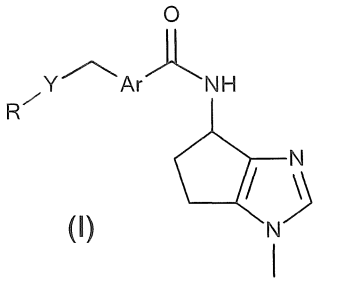
Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
223	1-[(2-{2-Hydroxy-2-metyl-7-azaspiro[3.5]-nonan-7-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	2-Metyl-7-azaspiro[3.5]-nonan-2-ol hydroclorua
224	1-({2-[(1R,5S,6S)-6-Cyano-3-azabixyclo-[3.1.0] hexan-3-yl]-4-metylpyrimidin-5-yl}metyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d] imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	(1R,5S,6S)-3-Azabixyclo-[3.1.0] hexan-6-carbonitril hydroclorua
225	1-({2-[(1R,5S)-1,5-Dimetyl-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl]-4-metylpyrimidin-5-yl}metyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	(1R,5S)-1,5-Dimetyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua
226	1-[(2-{2-Azaspiro[3.3]heptan-2-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Axit bis(2-azaspiro[3.3]-heptan) oxalic
227	1-[(2-{3-Azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	3-Azabixyclo[4.1.0]heptan hydroclorua
228	1-[(2-{6,6-Dimetyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	6,6-Dimetyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
229	N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]-imidazol-4-yl]-1-({4-metyl-2-[(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl]pyrimidin-5-yl}metyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit	(1R,5S,6R)-6-metyl-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan hydroclorua (Thu được bằng cách tách các chất đồng phân không đối quang của tert-butyl 6-metyl-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-carboxylat bằng sắc ký RP tiêu chuẩn và tách loại nhóm bảo vệ bằng HCl trong EtOAc)
230	1-[(2-{5-Azaspiro[2.4]heptan-5-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	5-Azaspiro[2.4]heptan hydroclorua
231	N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1-[(4-metyl-2-{6-oxa-3-azabixyclo[3.1,1]heptan-3-yl}pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	6-Oxa-3-azabixyclo-[3.1,1]heptan; Axit 4-metylbenzen-1-sulfonic
232	1-[(2-{5-Azaspiro[2.5]octan-5-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	5-Azaspiro[2.5]octan
233	1-[(2-{6-Metoxy-3-azabixyclo[3.1,1]heptan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	6-Metoxy-3-azabixyclo [3.1,1]heptan hydroclorua
234	1-({2-[(1R,5S,8R)-8-Metoxy-3-azabixyclo-[3.2.1]octan-3-yl]-4-metylpyrimidin-5-yl}metyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	(1R,5S,8S)-8-Metoxy-3-azabixyclo[3.2.1]octan hydroclorua

Ví dụ	Tên	Tên của nguyên liệu khởi đầu
235	1-({2-[(1R,5S,6S)-6-(Hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]-hexan-3-yl]-4-metylpyrimidin-5-yl}metyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	[(1R,5S,6S)-3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl]metanol
236	1-({2-[(1R,5S,6S)-6-Hydroxy-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-3-yl]-4-metylpyrimidin-5-yl}metyl)-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	(1R,5S,6S)-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-6-ol hydroclorua
237	1-[(2-{6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)-metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	6-Azaspiro[2.5]octan hydroclorua
238	1-[(2-{3-Azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)-metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	3-Azabixyclo[3.2.0]heptan hydroclorua
239	N-[(4R)-1-Metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta-[d]imidazol-4-yl]-1-[(4-metyl-2-{octahydroxyclopenta[c]pyrrol-2-yl}pyrimidin-5-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	Octahydroxyclopenta[c]-pyrol
240	1-[(2-{6-Azaspiro[3.4]octan-6-yl}-4-metylpyrimidin-5-yl)-metyl]-N-[(4R)-1-metyl-1H,4H,5H,6H-xyclopenta[d]imidazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit	6-Azaspiro[3.4]octan

YÊU CẦU BẢO HỘ

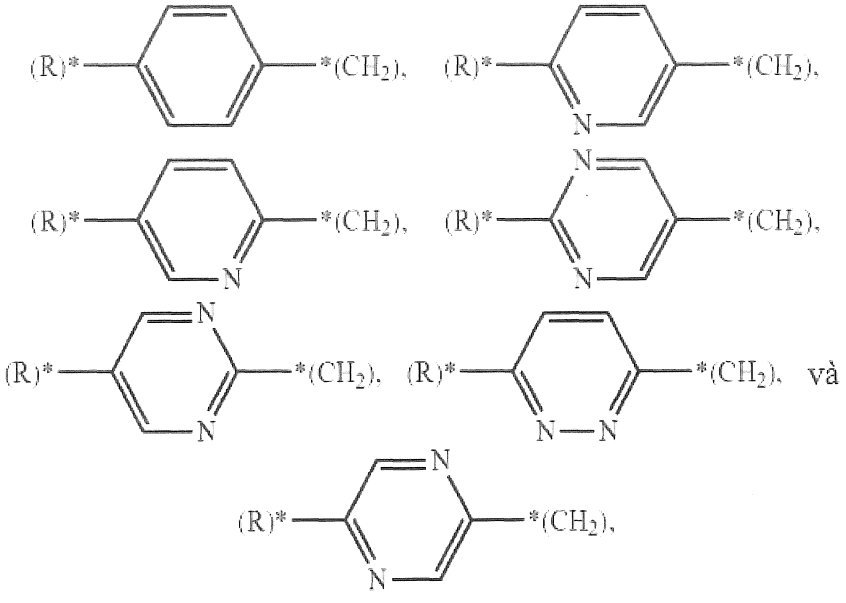
1. Hợp chất có công thức (I)



(I),

trong đó:

Y được chọn từ nhóm gồm



mỗi trong chúng được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập R^1, và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị biểu thị vị trí gắn của R và nhóm CH_2 trong công thức (I);

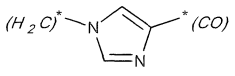
R được chọn từ nhóm gồm

5-azaspiro[2.3]hexan, 2-azaspiro[3.3]heptan, 5-azaspiro[2.4]heptan, 6-azaspiro[3.4]octan, 3-azabixyclo[3.1.0]hexan, 3-azabixyclo[3.2.0]heptan, octahydroxyclopenta[c]pyrole, 6-azaspiro[2.5]octan, 5-azaspiro[2.5]octan, 7-azaspiro[3.5]nonan, 3-azabixyclo[4.1.0]heptan, 3-azabixyclo[3.1.1]heptan, 6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan, và 3-azabixyclo[3.2.1]octan,

mỗi nhóm trong chúng được gắn thông qua nguyên tử N với nhóm Y trong công thức (I) và mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm F, CH_3, CN, CH_2OH, OH, và OCH_3, và

mỗi trong chúng tùy ý được thế bằng một phần tử thế khác được chọn từ nhóm gồm F và CH_3;

Ar được chọn từ nhóm gồm



,

tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế R^3, và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và dấu ngoặc đơn biểu thị vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I);

R^1 được chọn từ nhóm gồm

H, halogen, C_{1-4}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F, C_{3-4}-xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 nhóm CH_3, CN hoặc OH, CN, O-C_{1-3}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 F, C_{1-3}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ nhóm gồm CN, OH, và O-C_{1-3}-alkyl; và

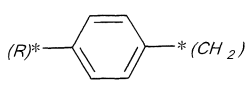
R^3 được chọn từ nhóm gồm

F, Cl, Br, CN, C_{1-3}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 F, HO-C_{1-4}-alkylen, C_{1-2}-alkyl-O-C_{1-2}-alkylen, và O-C_{1-2}-alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 F;

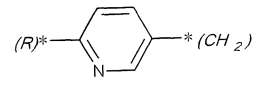
hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1,

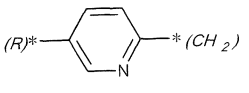
trong đó Y được chọn từ nhóm gồm



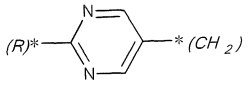
,



,



, và



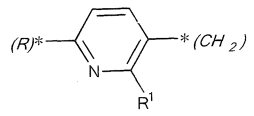
,

mỗi trong chúng được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập R^1 và

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và dấu ngoặc đơn biểu thị vị trí gắn của R và nhóm CH_2 của công thức (I);

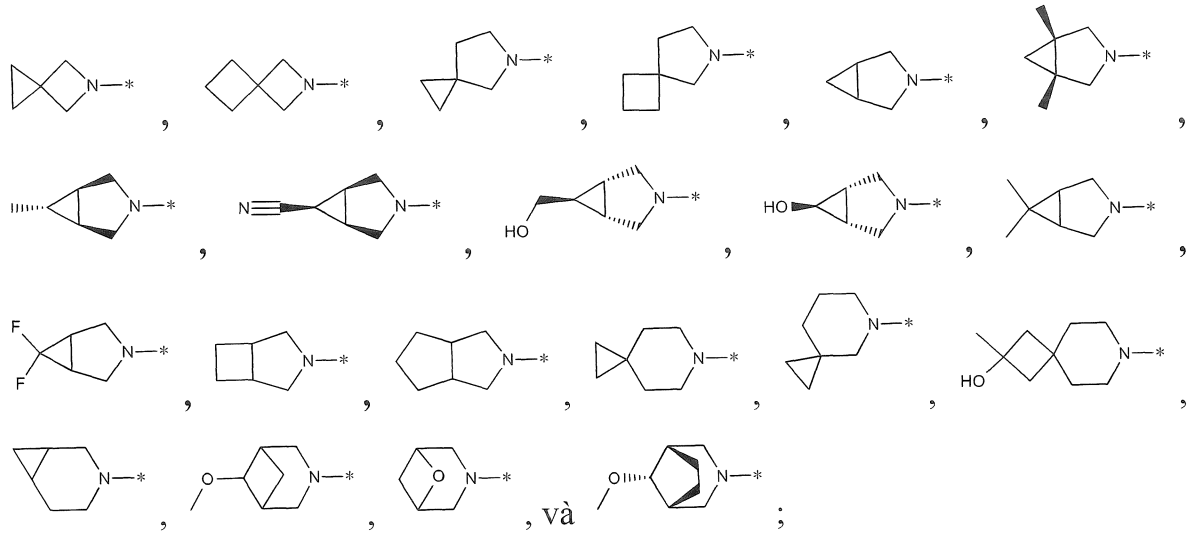
hoặc muối của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2,
trong đó Y được chọn từ nhóm gồm



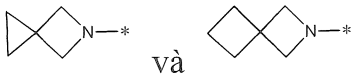
mà tùy ý được thế bằng một phần tử thế khác R^1 và
trong đó các liên kết với dấu hoa thị và dấu ngoặc đơn biểu thị vị trí gắn của R và nhóm CH_2 của công thức (I);
hoặc muối của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,
trong đó R được chọn từ nhóm gồm



hoặc muối của nó.

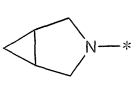
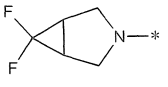
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4,
trong đó R được chọn từ nhóm gồm



hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4,

trong đó R được chọn từ nhóm gồm

 và  ;

hoặc muối của nó.

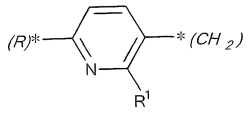
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6,
trong đó R^1 được chọn từ nhóm gồm
H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, xyclopropyl, xyclobutyl, CHF_2, CF_3, CN, 1-xyanoxycloprop-1-yl, CH_2CN, $C(CH_3)_2CN$, CH_2OH, CH_2CH_2OH, $CH(OH)CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $C(OH)(CH_3)_2$, CH_2OCH_3, $CH_2OCH_2CH_3$, O-CH_3, O-CH_2CH_3, và O-CF_3;
hoặc muối của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6,
trong đó R^1 được chọn từ nhóm gồm
H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CN, CH_2OH, và CH_2OCH_3;
hoặc muối của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8,
trong đó R^3 được chọn từ nhóm gồm
Cl, CN, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CH_2OH, CH_2CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, và CH_2OCH_3;
hoặc muối của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8,
trong đó R^3 được chọn từ nhóm gồm Cl và CN;
hoặc muối của nó.

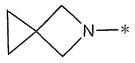
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:
Y là



,

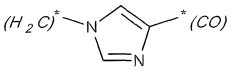
trong đó các liên kết với dấu hoa thị và dấu ngoặc đơn biểu thị vị trí gắn của R và nhóm CH_2 của công thức (I);

R là



.

Ar là

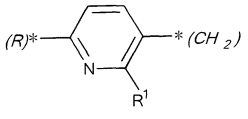


,

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và dấu ngoặc đơn biểu thị vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I); và

R^1 được chọn từ nhóm gồm H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CN, CH_2OH, và CH_2OCH_3;
hoặc muối của nó.

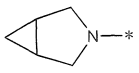
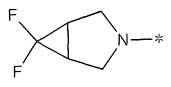
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:
Y là



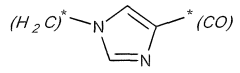
,

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và dấu ngoặc đơn biểu thị vị trí gắn của R và nhóm CH_2 của công thức (I);

R được chọn từ nhóm gồm

 và  ;

Ar là

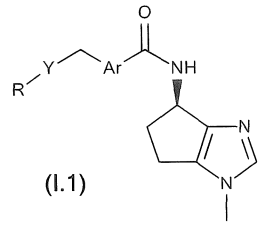


,

trong đó các liên kết với dấu hoa thị và dấu ngoặc đơn biểu thị vị trí gắn của các nhóm C=O và CH_2 của công thức (I); và

R^1 được chọn từ nhóm gồm H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CN, CH_2OH, và CH_2OCH_3;
hoặc muối của nó.

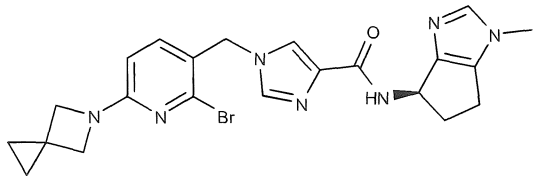
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12,
trong đó hóa học lập thể của hợp chất là theo công thức (I.1)



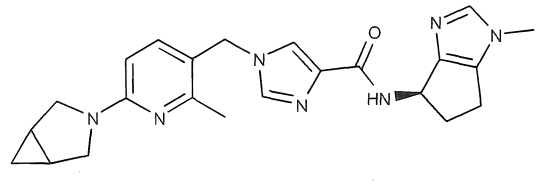
(I.1)

hoặc muối của nó.

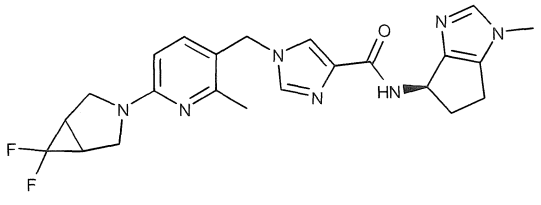
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:



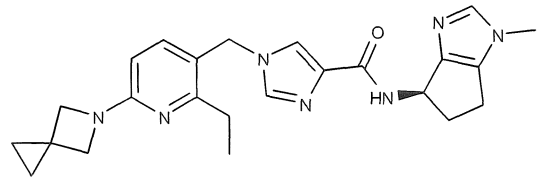
,



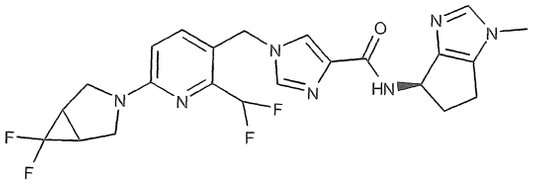
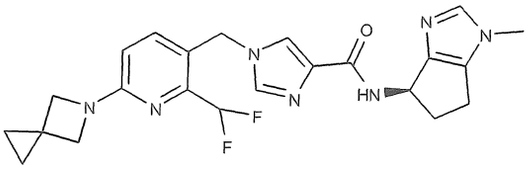
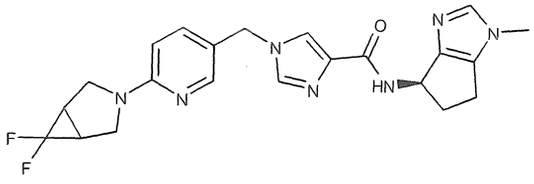
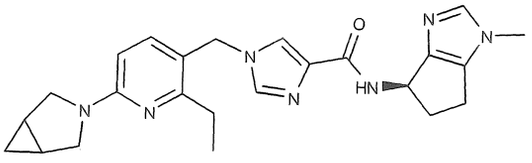
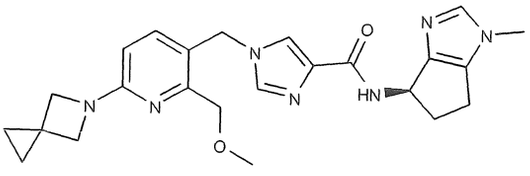
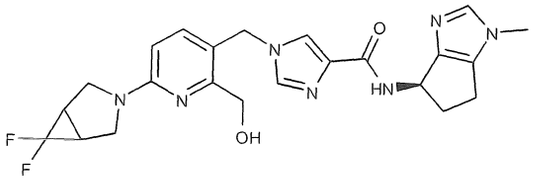
,



,



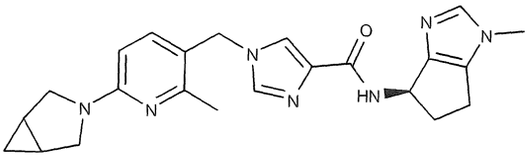
,


,

,

,

,


;

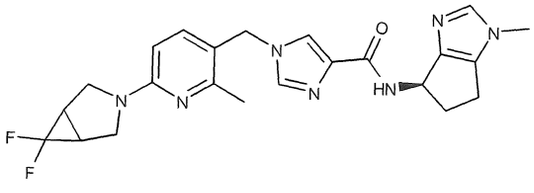
và

hoặc muối của nó.

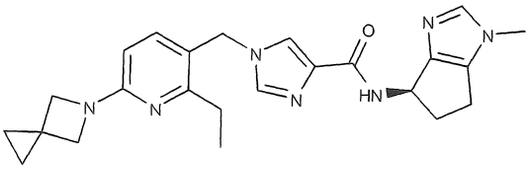
15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này là


.

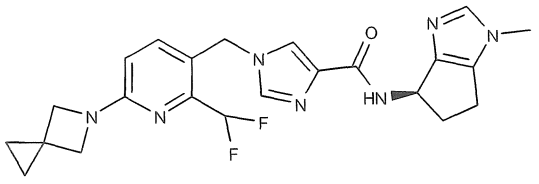
16. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này là


.

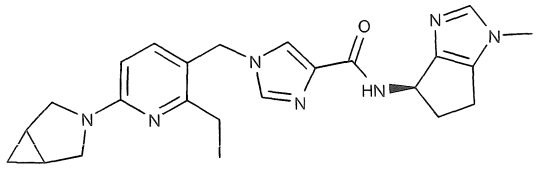
17. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này là


.

18. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này là



19. Hợp chất theo điểm 14, trong đó hợp chất này là



20. Muối dược dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19.

21. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trơ.

22. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều chất trị liệu khác, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trơ.

23. Dược phẩm theo điểm 22, trong đó một hoặc nhiều chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm tác nhân chống tiểu đường, tác nhân để điều trị thừa cân và/hoặc béo phì, tác nhân để điều trị huyết áp cao, suy tim và/hoặc xơ vữa động mạch và tác nhân để điều trị các bệnh về mắt.