



(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

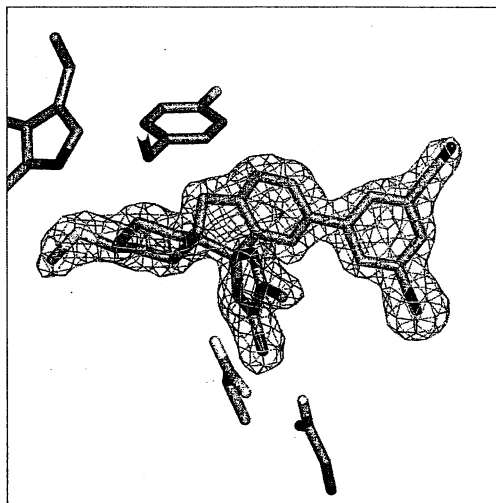
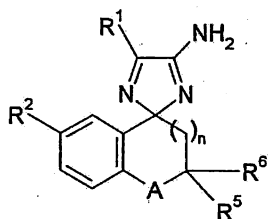
(11) 
1-0019492

(51)⁷ **C07D 491/107, A61K 31/4184, 31/4188, (13) B**
31/4439, 31/506, A61P 25/28, C07D
401/04, 235/02, 401/12, 403/12, 405/12,
491/20

- | | | | | | |
|------|---|---------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2013-02315 | (22) | 21.12.2011 | | |
| (86) | PCT/SE2011/051555 | 21.12.2011 | (87) | WO2012/087237 | 28.06.2012 |
| (30) | 61/425,852 | 22.12.2010 US | | | |
| | 61/529,620 | 31.08.2011 US | | | |
| (45) | 25.07.2018 | 364 | (43) | 25.10.2013 | 307 |
| (73) | ASTRAZENECA AB (SE)
S-151 85 Sodertalje, Sweden | | | | |
| (72) | CSJERNYIK, Gabor (HU), KARLSTROM, Sofia (SE), KERS, Annika (SE),
KOLMODIN, Karin (SE), NYLOF, Martin (SE), OHBERG, Liselotte (SE),
RAKOS, Laszlo (SE), SANDBERG, Lars (SE), SEHGELMEBLE, Fernando (SE),
SODERMAN, Peter (SE), SWAHN, Britt-Marie (SE), VON BERG, Stefan (SE) | | | | |
| (74) | Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES) | | | | |

(54) **HỢP CHẤT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH LIÊN QUAN ĐẾN AMYLOID BETA (ABETA)**

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và dược phẩm chứa chúng dùng trong các phương pháp trị liệu để điều trị và/hoặc phòng bệnh liên quan đến A β như hội chứng Down, bệnh mạch máu dạng tinh bột β chẳng hạn như nhưng không chỉ giới hạn trong số bệnh mạch máu não dạng tinh bột hoặc bệnh xuất huyết não di truyền, rối loạn liên quan đến suy giảm nhận thức chẳng hạn như nhưng không chỉ giới hạn trong số MCI ("suy giảm nhận thức thể nhẹ"), bệnh Alzheimer, mất trí nhớ, các triệu chứng suy giảm tập trung liên quan đến bệnh Alzheimer, chứng thoái hóa thần kinh liên quan đến các bệnh như bệnh Alzheimer hoặc bệnh sa sút trí tuệ bao gồm bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp có nguồn gốc mạch và thoái hóa, bệnh sa sút trí tuệ khởi phát sớm, bệnh sa sút trí tuệ tuổi già và bệnh sa sút trí tuệ liên quan đến bệnh Parkinson, liệt trên nhân tiến triển hoặc bệnh thoái hóa thần kinh vỏ não.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng, quy trình điều chế chúng, dược phẩm chứa chúng để điều trị và/hoặc phòng các bệnh khác nhau. Đặc biệt, sáng chế đề cập đến các hợp chất có tác dụng ức chế β -secretaza và do vậy có thể ức chế sự tạo thành peptit dạng tinh bột β ($A\beta$: amyloid β). Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị và/hoặc phòng các bệnh có liên quan đến $A\beta$ như bệnh Alzheimer, hội chứng Down và bệnh mạch máu dạng tinh bột β , chẳng hạn như nhưng không chỉ giới hạn trong số, bệnh mạch máu não dạng tinh bột, bệnh xuất huyết não di truyền, rối loạn liên quan đến suy giảm nhận thức, chẳng hạn như nhưng không chỉ giới hạn trong số bệnh MCI ("suy giảm nhận thức thể nhẹ: mild cognitive impairment"), bệnh Alzheimer, mất trí nhớ, các triệu chứng suy giảm tập trung liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa thần kinh liên quan đến các bệnh như bệnh Alzheimer hoặc bệnh sa sút trí tuệ bao gồm bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp có nguồn gốc mạch và thoái hóa, bệnh sa sút trí tuệ khởi phát sớm, bệnh sa sút trí tuệ tuổi già và bệnh sa sút trí tuệ liên quan đến bệnh Parkinson, liệt trên nhân tiến triển hoặc bệnh thoái hóa thần kinh vỏ não.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiện tượng về mặt bệnh học thần kinh chủ yếu giúp phân biệt bệnh Alzheimer (AD: Alzheimer's disease) là sự lắng đọng peptit dạng tinh bột β ($A\beta$: amyloid β) gồm từ 40 đến 42 axit amin ở nhu mô não và bình này não. Nhiều dữ liệu nghiên cứu về di truyền, sinh hóa và in vivo xác nhận vai trò chủ chốt của $A\beta$ trong dãy tiến trình bệnh học mà cuối cùng dẫn đến bệnh AD. Bệnh nhân thường biểu hiện các triệu chứng sớm (thường là mất trí nhớ) vào độ tuổi sáu mươi hoặc bảy mươi. Bệnh này tiến triển đồng thời với bệnh sa sút trí tuệ nặng lên và tăng lắng đọng $A\beta$. Đồng thời, protein tau liên kết với sợi thoi ở dạng được phosphoryl hóa ở nhiều vị trí tích tụ trong neuron, dẫn đến quá nhiều tác động có hại đến chức năng của neuron. Giả thuyết nghiên cứu về mối liên hệ

theo thời gian giữa bệnh do A β và tau ở các mô hình trên người và động vật về bệnh này chủ yếu cho rằng sự lắng đọng A β xảy ra trước khi tạo khối kết tụ. Về khía cạnh này, cần lưu ý là bản chất phân tử chính xác của A β , là chất làm trung gian cho chức năng bệnh học này, hiện đang là vấn đề được nghiên cứu tích cực. Rất có khả năng là các dạng gây độc là các phân tử có phạm vi liên tục từ oligome A β bậc thấp đến thể lắp ghép siêu phân tử như sợi A β nhỏ.

Peptit A β là mảnh thiết yếu của protein APP typ I (protein tiền chất của dạng tinh bột A β), là protein được biểu hiện nhiều nơi trong mô người. Vì A β hòa tan có thể được tìm thấy ở cả huyết tương và dịch não-tủy (CSF: cerebrospinal fluid), và trong môi trường các tế bào nuôi cấy, nên APP phải trải qua quá trình protein phân. Có ba dạng phân cắt APP liên quan đến sinh bệnh AD, được gọi là dạng phân cắt α , β , và γ . Dạng phân cắt α xảy ra khoảng phần giữa miền A β trong APP được thực hiện bởi các proteaza-kim loại ADAM10 hoặc ADAM17 (protease-kim loại sau này còn được gọi là TACE). Dạng phân cắt β , xảy ra ở đầu tận N của A β , được tạo ra do enzym phân cắt APP vị trí beta 1 (BACE1: Beta site APP Cleaving Enzyme1) là proteaza aspartyl xuyên màng. Dạng phân cắt γ , tạo ra đầu tận C của A β và sau đó giải phóng peptit này, được thực hiện bởi proteaza aspartyl đa tiểu phân tử được gọi là γ -secretaza. Sự phân cắt bằng ADAM10/17 tiếp đó là phân cắt bằng γ -secretaza dẫn đến giải phóng peptit p3 hòa tan, là mảnh A β bị cắt cụt đầu tận cùng N không tạo ra chất lắng đọng dạng tinh bột ở người. Quá trình protein phân này thường được gọi là quá trình không tạo dạng tinh bột. Quá trình phân cắt liên tiếp bằng BACE1 và γ -secretaza tạo ra phân tử peptit A β nguyên vẹn, nên quá trình này được gọi là quá trình thoái hoá tạo dạng tinh bột. Với kiến thức hiểu biết này, có thể xem xét hai hướng có thể thực hiện để làm giảm sản sinh A β , đó là: kích thích quá trình thoái hoá không tạo dạng tinh bột, hoặc ức chế hoặc điều biến quá trình thoái hoá tạo dạng tinh bột. Sáng chế này tập trung vào giải pháp theo hướng thứ hai này, tức là ức chế hoặc điều biến quá trình thoái hoá tạo dạng tinh bột.

Mảng vữa thoái hoá dạng tinh bột và bệnh mạch máu dạng tinh bột còn là đặc điểm của hiện tượng não bệnh nhân có Trisomy 21 (hội chứng bệnh down), bệnh xuất

huyết não di truyền với sự thoái hoá dạng tinh bột kiểu Hà lan (HCHWA-D: Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-type), và các rối loạn thoái hóa thần kinh khác. Rối loạn tơ thần kinh cũng xuất hiện trong các rối loạn thoái hóa thần kinh khác bao gồm rối loạn gây ra bệnh sa sút trí tuệ (Varghese, J., et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630). Chất lắng đọng dạng tinh bột β chủ yếu là khối kết tụ của peptit $A\beta$, mà khối kết tụ này là sản phẩm của quá trình protein phân protein tiền chất dạng tinh bột (APP: amyloid precursor protein). Cụ thể hơn, peptit $A\beta$ được tạo ra từ sự phân cắt APP ở đầu tận C bởi một hoặc nhiều γ -secretaza, và ở đầu tận N bởi enzym β -secretaza (BACE), còn được gọi là proteaza aspartyl hoặc Asp2 hoặc enzym phân cắt APP vị trí beta (BACE: Beta site APP Cleaving Enzyme), như là một phần của quá trình thoái hoá dạng tinh bột β .

Hoạt tính BACE có mối liên hệ trực tiếp với việc tạo ra peptit $A\beta$ từ APP (Sinha, et al, Nature, 1999, 402, 537-540), và các nghiên cứu ngày càng cho thấy rằng việc ức chế BACE sẽ ức chế sản sinh peptit $A\beta$ (Roberds, S. L., et al, Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324). BACE là protein gắn kết với màng typ 1 được tổng hợp như là tiền enzyme có hoạt tính một phần, và được biểu hiện dồi dào trong mô não. BACE được cho là thể hiện hoạt tính β -secretaza chủ yếu, và việc ức chế nó được xem như là bước giới hạn mức độ sản xuất peptit dạng tinh bột β ($A\beta$: amyloid- β -peptide).

Do đó, các thuốc có tác dụng làm giảm hoặc phong bế hoạt tính BACE sẽ làm giảm lượng $A\beta$ và lượng mảnh $A\beta$ trong não, hoặc ở bộ phận khác của cơ thể nơi mà ở đó $A\beta$ hoặc mảnh của nó lắng đọng, và do đó làm chậm sự tạo thành vùng hoại tử dạng tinh bột và tiến triển của bệnh AD hoặc các bệnh khác liên quan đến sự lắng đọng $A\beta$ hoặc mảnh của chúng. Do đó, BACE là enzym quan trọng để phát triển thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến $A\beta$ như hội chứng Down, bệnh mạch máu dạng tinh bột β chẳng hạn như nhưng không chỉ giới hạn trong số bệnh mạch máu não dạng tinh bột hoặc bệnh xuất huyết não di truyền, rối loạn liên quan đến suy giảm nhận thức chẳng hạn như nhưng không chỉ giới hạn trong số MCI ("suy giảm nhận thức thể nhẹ"), bệnh Alzheimer, bệnh mất trí nhớ, các triệu chứng suy giảm tập trung liên quan đến bệnh

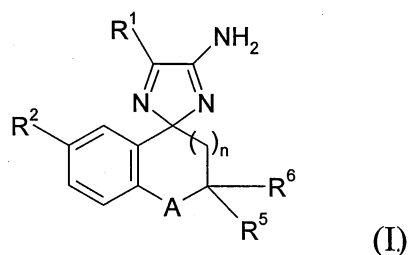
Alzheimer, chứng thoái hóa thần kinh liên quan đến các bệnh như bệnh Alzheimer hoặc bệnh sa sút trí tuệ bao gồm bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp có nguồn gốc mạch và thoái hóa, bệnh sa sút trí tuệ khởi phát sớm, bệnh sa sút trí tuệ tuổi già và bệnh sa sút trí tuệ liên quan đến bệnh Parkinson, liệt trên nhân tiến triển hoặc bệnh thoái hóa thần kinh vỏ não.

Do đó, việc ức chế BACE nhờ các chất ức chế như các hợp chất được nêu trong bản mô tả này có tác dụng ức chế sự lắng đọng A β và đoạn của chúng.

Do việc ức chế việc sự lắng đọng A β có tiềm năng trị liệu, nhiều nhóm nghiên cứu đã cố gắng tìm cách phân lập và đặc tả các enzym secretaza và nhận diện các chất ức chế tiềm năng của chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất đến hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A là -O- hoặc -CH₂-;

n bằng 0 hoặc 1;

R¹ là C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆haloalkyl;

R² là hydro, C₀₋₆alkylaryl, C₀₋₆alkylheteroaryl, C₂₋₆alkynyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyl, halogen, xyano, C₁₋₆haloalkyl, NHC(O)R⁹ hoặc OR⁸, trong đó C₀₋₆alkylaryl, C₀₋₆alkylheteroaryl, C₂₋₆alkynyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyl, hoặc C₁₋₆haloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ một đến ba R⁷;

R⁵ và R⁶ độc lập là hydro, heteroxycyl, C₃₋₆xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc C₁₋₆alkyl, trong đó heteroxycyl, C₃₋₆xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc C₁₋₆alkyl nêu trên tùy

ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, xyano, hoặc OR⁸;

hoặc R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhân B, là nhân đơn vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, hoặc nhân vòng đôi xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 9 đến 14 cạnh; và trong đó nhân B tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, xyano, hoặc OR⁸; và nhân B tùy ý được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl để tạo ra hệ có hai hoặc đa vòng;

R⁷ độc lập là C₁₋₆alkyl, halogen, xyano, C₀₋₆alkylC₃₋₆xycloalkyl, C₁₋₆haloalkyl, OC₁₋₆alkyl, OC₁₋₆haloalkyl, C₂₋₆alkynyl hoặc C₂₋₆alkenyl, trong đó nêu trên C₁₋₆alkyl, C₀₋₆alkylC₃₋₆xycloalkyl, C₁₋₆haloalkyl, OC₁₋₆alkyl, OC₁₋₆haloalkyl, C₂₋₆alkynyl hoặc C₂₋₆alkenyl tùy ý được thể bằng 1-3 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, xyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, OC₁₋₆alkyl, và OC₁₋₆haloalkyl;

R⁸ độc lập là hydro, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆haloalkyl, aryl hoặc heteroaryl; trong đó C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, aryl hoặc heteroaryl nêu trên tùy ý được thể bằng nhóm được chọn từ halogen, xyano, và C₁₋₆alkyl;

R⁹ là heteroaryl; trong đó heteroaryl nêu trên tùy ý được thể bằng halogen, xyano, OR⁸, C₁₋₆haloalkyl hoặc C₁₋₆alkyl;

dưới dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất nêu trên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1A thể hiện Chất đồng phân 1 của Ví dụ 20d liên kết với vị trí hoạt tính BACE ở độ dung giải 1,8 Å. Bản đồ 2Fo-Fc uốn cong ở 1,7 sigma.

FIG. 1B thể hiện Chất đồng phân 1 của Ví dụ 20d liên kết với vị trí hoạt tính BACE ở độ dung giải 1,8 Å. Bản đồ 2Fo-Fc uốn cong ở 1,7 sigma.

FIG. 2A thể hiện Chất đồng phân 1 của Ví dụ 48 liên kết với vị trí hoạt tính BACE ở độ dung giải 1,40 Å. Bản đồ 2Fo-Fc uốn cong ở 1,3 sigma.

FIG. 2B thể hiện Chất đồng phân 1 của Ví dụ 48 liên kết với vị trí hoạt tính BACE ở độ dung giải 1,40 Å. Bản đồ 2Fo-Fc uốn cong ở 1,3 sigma.

FIG. 3A thể hiện Chất đồng phân 8 của Ví dụ 48 liên kết với vị trí hoạt tính BACE ở độ dung giải 1,45 Å. Bản đồ 2Fo-Fc uốn cong ở 1,1 sigma.

FIG. 3B thể hiện Chất đồng phân 8 của Ví dụ 48 liên kết với vị trí hoạt tính BACE ở độ dung giải 1,45 Å. Bản đồ 2Fo-Fc uốn cong ở 1,1 sigma.

FIG. 4A thể hiện Chất đồng phân 7 của Ví dụ 48 liên kết với vị trí hoạt tính BACE ở độ dung giải 1,35 Å. Bản đồ 2Fo-Fc uốn cong ở 1,3 sigma.

FIG. 4B thể hiện Chất đồng phân 7 của Ví dụ 48 liên kết với vị trí hoạt tính BACE ở độ dung giải 1,35 Å. Bản đồ 2Fo-Fc uốn cong ở 1,3 sigma.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án của sáng chế, A là $-\text{CH}_2-$.

Theo một phương án của sáng chế, n bằng 0.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-3} alkyl. Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 là methyl hoặc etyl. Còn theo một phương án nữa, R^1 là methyl.

Theo một phương án của sáng chế, R^2 là aryl, heteroaryl, C_{2-6} alkynyl, halogen, NHC(O)R^9 hoặc OR^8 , trong đó aryl, heteroaryl hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ một đến ba R^7 . Theo một phương án khác của sáng chế, R^2 là aryl, heteroaryl, C_{2-6} alkynyl hoặc OR^8 , trong đó aryl, heteroaryl hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ một đến ba R^7 .

Theo một phương án của sáng chế, R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc heteroxyclyl trong đó heteroxyclyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc OR^8 .

Theo một phương án của sáng chế, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhân B, mà là nhân đơn vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, hoặc nhân vòng đôi xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 9 đến 14 cạnh;

và trong đó nhân B tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_{1-6} alkyl hoặc OR^8 ; và nhân B tùy ý được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl để tạo ra hệ có hai hoặc đa vòng.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhân B, là nhân đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 14 cạnh; và trong đó nhân B tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_{1-6} alkyl hoặc OR^8 . Còn theo một phương án nữa, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đính vào tạo thành nhân xyclohexyl, mà được thế bằng OR^8 .

Theo một phương án của sáng chế, R^7 độc lập là C_{1-6} alkyl, halogen, xyano, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl, hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl và OC_{1-6} haloalkyl. Theo một phương án khác của sáng chế, R^7 là halogen, xyano, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl, hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế độc lập được chọn từ OC_{1-6} alkyl và OC_{1-6} haloalkyl.

Theo một phương án của sáng chế, R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl hoặc C_{1-6} haloalkyl. Theo một phương án khác của sáng chế, R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl.

Theo một phương án của sáng chế, R^9 là heteroaryl; trong đó heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, xyano, OR^8 , C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án của sáng chế,

A là -O- hoặc $-CH_2-$;

n bằng 0 hoặc 1;

R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^2 là C_{0-6} alkylaryl, C_{0-6} alkylheteroaryl, C_{2-6} alkynyl, halogen, $NHC(O)R^9$ hoặc OR^8 ; trong đó C_{0-6} alkylaryl, C_{0-6} alkylheteroaryl hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ một đến ba R^7 ;

R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl nêu trên, tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, xyano hoặc OR^8 ;

hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhân B, là nhân đơn vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, hoặc nhân vòng đôi xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 9 đến 14 cạnh; và trong đó nhân B tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_{1-6} alkyl hoặc OR^8 ; và nhân B tùy ý được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl để tạo ra hệ có hai hoặc đa vòng;

R^7 độc lập là C_{1-6} alkyl, halogen, xyano, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkynyl, trong đó nêu trên C_{1-6} alkyl, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl và OC_{1-6} haloalkyl;

R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl hoặc heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ halogen, xyano, hoặc C_{1-6} alkyl;

R^9 là heteroaryl, trong đó heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, xyano, OR^8 , C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án của sáng chế,

A là -O- hoặc -CH₂-;

n bằng 0 hoặc 1;

R^1 là C_{1-3} alkyl;

R^2 là aryl, heteroaryl, C_{2-6} alkynyl, halogen, $NHC(O)R^9$ hoặc OR^8 , trong đó aryl, heteroaryl hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ một đến ba R^7 ;

R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc heterocyclyl, trong đó heterocyclyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhân B, mà là nhân đơn vòng xycloalkyl hoặc heterocyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, hoặc nhân vòng đôi xycloalkyl hoặc heterocyclyl có từ 9 đến 14 cạnh; và trong đó nhân B tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_{1-6} alkyl hoặc OR^8 ; và nhân B tùy ý được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl để tạo ra hệ mạch vòng đôi;

R^7 độc lập là C_{1-6} alkyl, halogen, xyano, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên, tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl và OC_{1-6} haloalkyl;

R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl hoặc heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ halogen, xyano hoặc C_{1-6} alkyl; và

R^9 là heteroaryl, trong đó heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, xyano, OR^8 , C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án của sáng chế,

A là $-CH_2-$;

n bằng 0;

R^1 là metyl hoặc etyl;

R^2 là aryl, heteroaryl hoặc C_{2-6} alkynyl, trong đó aryl, heteroaryl hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ một đến ba R^7 ;

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đính vào tạo thành nhân xyclohexyl, nhân này được thế bằng OR^8 ;

R^7 độc lập là C_{1-3} alkyl, halogen, xyano hoặc C_{2-6} alkynyl;

R^8 là C_{1-3} alkyl.

Theo một phương án của sáng chế,

A là -CH₂-;

n bằng 0;

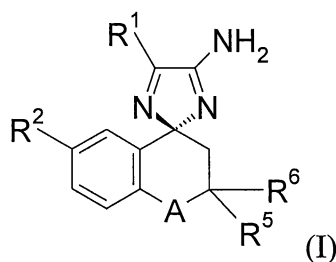
R¹ là metyl hoặc etyl;

R² là phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl hoặc pyridinyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai R⁷;

R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đính vào tạo thành nhân xyclohexyl, nhân này được thế bằng metoxy;

R⁷ độc lập là clo, flo, xyano hoặc prop-1-yn-1-yl.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có công thức sau:



Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

- 6-(3,5-điclophenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(5-clopyridin-3-yl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(3,5-điflophenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(3,5-đimetylphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2,5-đimetoxyphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2,3-điflophenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2,5-đimetylphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(5-flo-2-metoxyphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;

- 6-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2-methoxy-5-methylphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2-fluoro-5-methylphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-clo-pyridin-2-carboxamit;
- N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-carboxamit;
- N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-nhung-2-yloxy-pyridin-2-carboxamit;
- N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-nhung-2-yloxy-pyrazin-2-carboxamit;
- N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-methyl-thiophen-2-carboxamit;
- N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-3,5-diclo-pyridin-2-carboxamit;
- 6'-bromo-4-(difluoromethoxy)-5''-methyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-bromo-4-methoxy-5''-methyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-methoxy-5''-methyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-methoxy-5''-methyl-6'-[4-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;

- 5-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)benzen-1,3-đicacbonitril;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(5-flopyridin-3-yl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 5-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-flobenzonitril;
- 6'-(3,3-đimetylbut-1-yn-1-yl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- N-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-bromopyrimidin-2-carboxamit;
- N-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit;
- N-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clo-3-metyl-1-benzofuran-2-carboxamit;
- N-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-3,5-điclopyridin-2-carboxamit;
- N-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clopyridin-2-carboxamit;
- 4-metoxy-5"-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;

- 4-metoxo-5"-metyl-6'-(3,3,3-triflopropoxy)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(3-flopropoxy)-4-metoxo-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-bromo-5-metyl-2",3",5",6"-tetrahydro-3'H-dispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4"-pyran]-4-amin;
- 6'-(3-clophenyl)-5-metyl-2",3",5",6"-tetrahydro-3'H-dispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4"-pyran]-4-amin;
- 6'-(3-clo-4-flophenyl)-5-metyl-2",3",5",6"-tetrahydro-3'H-dispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4"-pyran]-4-amin;
- 6'-bromo-4,4-diflo-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-4,4-diflo-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- N-(4"-amino-4,4-diflo-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clopyridin-2-carboxamit;
- 5'-bromo-4-metoxo-5"-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin;
- 5'-(3-clophenyl)-4-metoxo-5"-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-bromo-5-metyl-5",6"-dihydro-4"H-dispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3"-pyran]-4-amin;
- 6'-(3-clophenyl)-5-metyl-5",6"-dihydro-4"H-dispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3"-pyran]-4-amin;
- 6'-(3-clo-4-flophenyl)-5-metyl-5",6"-dihydro-4"H-dispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3"-pyran]-4-amin;

- 6-bromo-5'-metyl-2-tetrahydropyran-3-yl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(3-clophenyl)-5'-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-2,3-dihydrospiro[chromen-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-bromo-2-(2,2-dimetyltetrahydropyran-4-yl)-5'-metyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(3-clophenyl)-2-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5'-metyl-2,3-dihydrospiro[chromen-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- N-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-clo-3-metylpyridin-2-carboxamit;
- N-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-flopyridin-2-carboxamit;
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-[2-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-4-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-[3-(prop-1-yn-1-yl)phenyl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(5-bromopyridin-3-yl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4,4-diflo-5''-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 5'-(5-clopyridin-3-yl)-4-metoxy-5''-metyl-dispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxy-5''-metyl-5'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-dispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2''-imidazol]-4''-amin;
- 7'-bromo-5-metyl-3',4'-dihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphtalen]-4-amin;

- 7'-(5-clopyridin-3-yl)-5-metyl-3',4'-dihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphtalen]-4-amin;
- 5-metyl-7'-(5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-yl)-3',4'-dihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphtalen]-4-amin;
- 6'-bromo-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclobutan-1, 2'-inden-1', 2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 5''-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(xyclopropyletynyl)-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclobutan-1, 2'-inden-1', 2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(3, 3-dimetylbut-1-yn-1-yl)-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclobutan-1, 2'-inden-1', 2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-[4-metyl-5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-bromo-5''-etyl-4-metoxy-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-5''-etyl-4-metoxy-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 5''-etyl-4-metoxy-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-

- 1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 5-(4''-amino-5''-etyl-4-metoxy-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)pyridin-3-cacbonitril;
- 3-(4''-amino-5''-etyl-4-metoxy-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)benzonitril;
- 6'-[5-(but-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4''-amino-5''-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4-ol;
- 3-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-metylbenzonitril;
- 3-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril;
- 6-bromo-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclopropan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 3-(4''-amino-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclopropan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril;
- 4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-cacbonitril;
- 4-metoxy-6'-[3-(metoxymetyl)phenyl]-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-[3-flo-5-(metoxymetyl)phenyl]-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-{5-[(2,2,2-trifloetoxy)metyl]pyridin-3-yl}-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;

- 4-metoxy-5"-metyl-6'-(5-metylpyridin-3-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-metoxy-5"-metyl-6'-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(triflometyl)benzonitril;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(diflometyl)benzonitril;
- 5-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-flo-3-metoxybenzonitril;
- 6'-(3,5-diflophenyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(2-flo-3-metoxyphenyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-metoxy-5"-metyl-6'-phenyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-metoxybenzonitril;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-bromobenzonitril;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-etylbenzonitril;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(metoxymetyl)benzonitril;
- 6'-(2-flo-5-metoxyphenyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;

- 6'-(2,5-điflophenyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 5-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-3-clo-2-flobenzonitril;
- 6'-(2,3-điflophenyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-4-flobenzonitril;
- 6'-(2,4-điflophenyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(2,3-điclophenyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-(điflometoxy)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril;
- 3-(4"-amino-4-(điflometoxy)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-metoxybenzonitril;
- 4-(điflometoxy)-5"-metyl-6'-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-(điflometoxy)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril;
- 4-(điflometoxy)-6'-(3,5-điflophenyl)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 5-(4"-amino-4-(điflometoxy)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-flo-3-metoxybenzonitril;
- 4-metoxy-4,5"-đimetyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;

- 6'-(xyclobutyletynyl)-4-metoxo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxo-5''-metyl-6'-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxo-5''-metyl-6'-{5-[(²H₃)prop-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 3-(4''-amino-5''-metyl-4-oxođispiro[xyclohexan-1,2'-[1H]inden-1'(3'H),2''-[2H]imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril;
- 4-metoxo-5''-metyl-6'-(3-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-bromo-5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 3-(4''-amino-5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-[5-(điflometyl)pyridin-3-yl]-4-metoxo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxo-5''-metyl-6'-(3-metyl-1H-indol-5-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-[2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)phenyl]-4-metoxo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-bromo-5''-metyl-4-(triflometyl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;

- 3-(4"-amino-5"-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril;
- 6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 5-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-flo-3-(metoxymetyl)benzonitril;
- 6'-bromo-4-(điflometyl)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-4-(điflometyl)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-etoxy-5"-metyl-6'-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(điflometyl)benzonitril; và
- 4-etoxy-5"-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin,

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ nêu trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

- 4-metoxi-5"-metyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril; và
- 4-metoxi-5"-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin,

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ nêu trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-clobenzonitril; và
- (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin,

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ nêu trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-[(1r,1'R,4R)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-clobenzonitril; và
- (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (chất đồng phân 1);

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ nêu trên.

Còn theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, với điều kiện là hợp chất này không phải là hợp chất bất kỳ thuộc các Ví dụ cụ thể.

Do đó, theo một phương án khác sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, với điều kiện là hợp chất này không phải là 4-metoxi-5"-metyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin.

Theo một phương án khác nữa sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, với điều kiện là hợp chất này không phải là 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril.

Theo một phương án khác nữa sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, với điều kiện là hợp chất này không phải là 4-metoxi-5"-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây cũng như các muối này của chúng. Các muối để sử dụng trong dược phẩm sẽ là các muối dược dụng, nhưng các muối khác này có thể là hữu ích trong quá trình sản xuất hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng ở dạng tiền dược chất mà sẽ bị phân hủy ở cơ thể người hoặc động vật để tạo ra hợp chất có công thức (I). Ví dụ về các tiền dược chất bao gồm este có thể thủy phân in vivo để tạo ra hợp chất có công thức (I). Este có thể thủy phân (hoặc phân cắt) in vivo của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm carboxy hoặc nhóm hydroxy là, ví dụ, este dược dụng mà được thủy phân ở cơ thể người hoặc động vật để tạo ra axit hoặc rượu gốc. Các dạng khác nhau của tiền dược chất là đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các định nghĩa được nêu trong đơn này được dự định để làm rõ các thuật ngữ được dùng trong suốt đơn này. Thuật ngữ "trong bản mô tả này" dùng để chỉ toàn bộ bản mô tả.

Nhiều hợp chất trong sáng chế có thể tồn tại ở dạng đồng phân hình học hoặc dạng đồng phân lập thể nhất định. Sáng chế tính đến tất cả các hợp chất như vậy, bao gồm chất đồng phân hỗn biến, chất đồng phân cis và trans, các chất đồng phân đối ảnh R và S, các chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân (D), chất đồng phân (L), hỗn hợp racemic của chúng, và các hỗn hợp khác của chúng, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Nguyên tử cacbon không đối xứng bổ sung có thể có mặt ở phần tử thể như nhóm alkyl. Tất cả chất đồng phân như vậy, cũng như các hỗn hợp của chúng, được dự định là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể có các tâm không đối xứng. Các hợp chất theo sáng chế chứa nguyên tử được thể bất đối có thể được phân tách ở dạng có hoạt tính quang học hoặc dạng triệt quang. Trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết cách thức điều chế dạng có hoạt tính quang học, như bằng cách dung giải dạng triệt quang, bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu có hoạt tính quang học, hoặc tổng hợp bằng cách sử dụng chất phản ứng có hoạt tính quang học. Khi cần thiết, có thể tách chất liệu triệt quang bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nhiều chất đồng phân hình học của olefins, mỗi liên kết đôi C=N, và các dạng tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và tất cả chất đồng phân bền như vậy được tính đến trong sáng chế. Các đồng phân hình học cis và trans của hợp chất theo sáng chế được tính đến và có thể được phân tách dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân hoặc dạng chất đồng phân riêng biệt. Tất cả dạng không đối xứng, đồng phân không đối quang, dạng triệt quang và tất cả các dạng đồng phân hình học của các cấu trúc đều được tính đến, trừ khi dạng hoá học lập thể hoặc dạng đồng phân cụ thể được chỉ ra rõ ràng.

Khi một liên kết với phần tử thể được thể hiện là gạch qua một liên kết nối hai nguyên tử ở trong nhân, thì phần tử thể này có thể liên kết với nguyên tử bất kỳ trên nhân. Khi một phần tử thể được liệt kê mà không chỉ ra nguyên tử mà phần tử thể này được liên kết qua đó với phần còn lại của hợp chất trong công thức nêu ra, thì phần tử thể

này có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trong phân tử thể như vậy. Kết hợp của phân tử thể, vị trí của phân tử thể và/hoặc các biến chỉ là được phép nếu như các kết hợp này tạo ra hợp chất bền.

Như được sử dụng trong đơn này, thuật ngữ "tùy ý được thể" có nghĩa là việc thay thế là tùy ý và do đó nguyên tử hoặc nhóm được chỉ ra có thể là không được thể.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, "alkyl", khi được dùng đơn lẻ hoặc như là hậu tố hoặc tiếp đầu ngữ, được dự định để bao gồm cả nhóm hydrocarbon béo bão hoà mạch nhánh và mạch thẳng có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon hoặc nếu số nguyên tử cacbon được chỉ ra cụ thể thì số cụ thể đó là số nguyên tử cacbon dự định. Ví dụ "C₀₋₆alkyl" dùng để chỉ alkyl có 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, và hexyl. Trong trường hợp mà trong đó chỉ số dưới là số nguyên 0 (zero) thì nhóm mà chỉ số dưới dòng chỉ đến biểu thị là nhóm này có thể vắng mặt, tức là có liên kết trực tiếp giữa các nhóm này.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, "alkenyl" khi được dùng đơn lẻ hoặc như là hậu tố hoặc tiếp đầu ngữ được dự định để bao gồm cả nhóm hydrocarbon béo chứa alken hoặc olefin mạch nhánh và mạch thẳng có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon hoặc nếu số nguyên tử cacbon được chỉ ra cụ thể thì số cụ thể đó là số nguyên tử cacbon dự định. Ví dụ "C₂₋₆alkenyl" dùng để chỉ alkenyl có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số vinyl, allyl, 1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methylbut-2-enyl, 3-methylbut-1-enyl, 1-pentenyl, 3-pentenyl và 4-hexenyl.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, "alkynyl" khi được dùng đơn lẻ hoặc như là hậu tố hoặc tiếp đầu ngữ được dự định để bao gồm cả nhóm hydrocarbon mạch nhánh và mạch thẳng chứa alkynyl hoặc olefin béo có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon hoặc nếu số nguyên tử cacbon được chỉ ra cụ thể thì số cụ thể đó là số nguyên tử cacbon dự định. Ví dụ bao gồm etynyl, propynyl (ví dụ 1-propynyl, 2-propynyl), 3-butylnyl, pentynyl, hexynyl và 1-methylpent-2-ynyl.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, "thơm" dùng để chỉ nhóm hydrocarbonyl có một hoặc nhiều nhân cacbon không bão hoà có đặc tính thơm, (ví dụ $4n + 2$ điện tử không ở vị trí nhất định) và chứa lên đến 14 nguyên tử cacbon. Ngoài ra "dị vòng thơm" dùng để chỉ nhóm có một hoặc nhiều nhân không bão hoà chứa cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại như nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh có đặc tính thơm, (ví dụ $4n + 2$ điện tử không ở vị trí nhất định)

Như được sử dụng ở bản mô tả này, thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ cấu trúc nhân thơm được tạo ra từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon. Các cấu trúc nhân chứa 5, 6, 7 và 8 nguyên tử cacbon sẽ là các nhóm thơm một nhân, ví dụ, phenyl. Các cấu trúc nhân chứa 8, 9, 10, 11, 12, 13, hoặc 14 nguyên tử cacbon sẽ là đa vòng, ví dụ naphthyl. Nhân thơm có thể được thể ở một hoặc nhiều vị trí trong nhân bằng phần tử thể như đã nêu trên. Thuật ngữ "aryl" còn bao gồm hệ nhân đa vòng có hai hoặc nhiều nhân mạch vòng trong đó có hai hoặc nhiều nguyên tử cacbon chung cho hai nhân liền nhau (các nhân này là "nhân ngưng tụ") trong đó ít nhất một trong số các nhân này là thơm, ví dụ, các nhân của mạch vòng kia có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl và/hoặc heteroxycyl. Ví dụ về các nhân đa vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin và 2,3-dihydro-1-benzofuran.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, các thuật ngữ "xycloalkyl" hoặc "carboxycyl" được dự định để bao gồm các nhóm nhân bão hoà, có số nguyên tử cacbon nhất định. Thuật ngữ này có thể bao gồm hệ đa vòng được ngưng tụ hoặc có cầu nối. Các xycloalkyl có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon cấu trúc nhân của chúng. Theo một phương án, các xycloalkyl có 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon trong cấu trúc nhân. Ví dụ, " C_{3-6} xycloalkyl" dùng để chỉ các nhóm như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, thuật ngữ "xycloalkenyl" được dự định để bao gồm các nhóm nhân không bão hoà, có số nguyên tử cacbon nhất định. Các chất này có thể bao gồm các hệ đa vòng được ngưng tụ hoặc có cầu nối. Các xycloalkenyl có thể có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong cấu trúc nhân của chúng. Theo một phương án, các xycloalkenyl có 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon trong cấu trúc nhân. Ví dụ, " C_{3-6} xycloalkenyl" dùng để chỉ các nhóm như xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, hoặc xyclohexenyl.

"xycloalkenyl" dùng để chỉ các nhóm như xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, hoặc xyclohexenyl.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, "halo" hoặc "halogen" dùng để chỉ flo, clo, bromo, và iôđo.

"Ion đối ứng" được sử dụng để chỉ nhóm có điện tích dương hoặc âm nhỏ như clorua, bromua, hydroxit, axetat, sulfat, tosylat, benzensulfonat, amoni, ion lithi và ion natri và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "nhóm dị vòng" hoặc "dị vòng" dùng để chỉ nhân đơn vòng, mạch vòng đôi hoặc mạch vòng ba bão hoà, không bão hoà hoặc bão hoà một phần (trừ khi được quy định khác đi) chứa từ 3 đến 20 nguyên tử trong đó 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử ở nhân được chọn từ nguyên tử nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy, mà có thể, trừ khi có quy định khác, được liên kết với nguyên tử cacbon hoặc nitơ, trong đó nhóm $-CH_2-$ tuỳ ý được thay bằng $-C(O)-$; và trong đó trừ khi được quy định ngược lại nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử lưu huỳnh ở trong nhân tuỳ ý được oxy hoá để tạo ra N-oxit hoặc S-oxit hoặc nguyên tử nitơ trong nhân tuỳ ý được thế bốn lần trong đó $-NH$ trong nhân tuỳ ý được thế bằng axetyl, formyl, metyl hoặc mesyl; và nhân tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Cần hiểu rằng khi tổng số các nguyên tử S và O trong heteroxyclyl lớn hơn 1, thì các nguyên tử khác loại này không nằm cạnh nhau. Nếu nhóm heteroxyclyl nêu trên là mạch vòng đôi hoặc mạch vòng ba thì ít nhất một trong số các nhân này có thể tuỳ ý là dị vòng thơm hoặc nhân thơm với điều kiện là ít nhất một trong số các nhân này không phải là dị vòng thơm. Nếu nhóm heteroxyclyl nêu trên là đơn vòng thì nhóm này phải là nhóm thơm. Ví dụ về các heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số piperidinyl, N-axetylpiperidinyl, N-metylpiperidinyl, N-formylpiperazinyl, N-mesylpiperazinyl, homopiperazinyl, piperazinyl, azetidiny, oxetanyl, morpholinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, indolinyl, tetrahydropyranyl, dihydro-2H-pyranyl, tetrahydrofuranly, tetrahydro-thiopyranyl, tetrahydro-thiopyran 1-oxit, tetrahydro-thiopyran 1,1-dioxit, 1H-pyridin-2-on, và 2,5-dioximidazolidinyl.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, "heteroaryl" dùng để chỉ dị vòng dị vòng thơm có ít nhất một thành phần nhân chứa nguyên tử khác loại như nguyên tử lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Các nhóm bao gồm hệ đơn vòng và đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 nhân ngưng tụ). Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridyl (tức là pyridinyl), pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl (tức là furanyl), quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrol, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, aza-benzoxazolyl imidazothiazolyl, benzo[1,4]dioxinyl, benzo[1,3]dioxolyl và ... tương tự. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, và theo các phương án tiếp theo có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl chứa từ 3 đến 14, từ 4 đến 14, từ 3 đến 7, hoặc từ 5 đến 6 nguyên tử tạo nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có từ 1 đến 4, từ 1 đến 3, hoặc từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 1 nguyên tử khác loại.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, "haloalkyl", khi được dùng đơn lẻ hoặc như là hậu tố hoặc tiếp đầu ngữ, được dự định để bao gồm cả nhóm hydrocacbon béo bão hoà mạch nhánh và mạch thẳng, có ít nhất một phần tử thế halogen và có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon hoặc nếu số nguyên tử cacbon được chỉ ra cụ thể thì số cụ thể đó là số dự định. ví dụ "C₀₋₆haloalkyl" dùng để chỉ alkyl có 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số flometyl, diflometyl, triflometyl, cloflometyl, 1-floetyl, 3-flopropyl, 2-clopropyl, 3,4-diflobutyl.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, cụm từ "nhóm bảo vệ" dùng để chỉ phần tử thế tạm thời có vai trò bảo vệ nhóm chức có thể dễ phản ứng khỏi phản ứng hóa học không mong muốn. Ví dụ về các nhóm bảo vệ như vậy bao gồm lần lượt este của axit carboxylic, các ete silyl của rượu, và axetal và ketal của aldehyd và keton. Xem xét lĩnh vực hóa học về nhóm bảo vệ (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999).

Như được sử dụng ở bản mô tả này, "được dụng" được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các hợp chất, chất liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng phân liều mà, trong phạm vi đánh giá y học đúng đắn, là thích hợp để dùng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không độc tính, tẩy rất, đáp ứng dị ứng quá đáng hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, "muối được dụng" dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách tạo các muối axit hoặc bazơ của chúng. Ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số các muối của axit vô cơ hoặc hữu cơ của gốc kiềm như amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của gốc axit như các axit carboxylic; và các muối tương tự. Các muối được dụng này bao gồm các muối không độc hoặc các muối amoni thế bốn lần của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc tính. Ví dụ, các muối không gây độc như vậy bao gồm các muối thu được từ các axit vô cơ như axit clohydric.

Có thể tổng hợp các muối được dụng theo sáng chế từ hợp chất gốc chứa nhóm kiềm hoặc axit bằng phương pháp hóa học thông thường. Thông thường, có thể điều chế các muối như vậy bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng theo hệ số tỷ lượng của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm hai chất này; thông thường sử dụng môi trường không phải là nước như diethyl ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril.

Sáng chế còn bao gồm tất cả các dạng đồng phân hữ biến của các hợp chất theo sáng chế.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, "chất đồng phân hữ biến" dùng để chỉ các chất đồng phân cấu trúc khác mà tồn tại ở trạng thái cân bằng tạo ra từ sự dịch chuyển nguyên tử hydro. Ví dụ, chất đồng phân hữ biến keto-enol là chất trong đó hợp chất thu

được có cả đặc tính của keton và rượu không bão hoà. Các ví dụ khác về về hiện tượng đồng phân hỗ biến bao gồm 2H-imidazol-4-amin và chất đồng phân hỗ biến của nó

1,2-đihydroimidazol-5-imin, và 2H-imidazol-4-thiol và chất đồng phân hỗ biến của nó 1,2-đihydroimidazol-5-thion. Cần hiểu rằng trong trình bày hợp chất trong bản mô tả này, chỉ một trong số các chất đồng phân hỗ biến của hợp chất được thể hiện hoặc được nêu tên.

Như được sử dụng ở bản mô tả này "hợp chất bền" và "cấu trúc bền" dùng để chỉ hợp chất mà đủ bền để phân lập đến mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và chế phẩm thành tác nhân trị liệu có hiệu quả.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các hydrat và các solvat.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế. Hợp chất được đánh dấu "đồng vị" hoặc được đánh dấu "phóng xạ" là hợp chất theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay hoặc được thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng thường gặp trong tự nhiên (tức là có trong tự nhiên). Các nguyên tố đồng vị thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn trong số ^2H (còn được ký hiệu là D cho đơteri), ^3H (còn được ký hiệu là T cho triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Đồng vị phóng xạ mà được kết hợp vào hợp chất được đánh dấu phóng xạ theo sáng chế sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được đánh dấu phóng xạ. Ví dụ, với thử nghiệm đánh dấu thụ thể và cạnh tranh in vitro, các hợp chất mà kết hợp ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I hoặc ^{35}S will thường là hữu ích nhất. Đối với ứng dụng làm hiện hình ảnh phóng xạ ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br sẽ thường là hữu ích nhất.

Cần hiểu rằng "hợp chất được đánh dấu phóng xạ" là hợp chất kết hợp ít nhất một đồng vị phóng xạ. Theo một số phương án, đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br .

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, qua má, qua âm đạo, đường trực tràng, bằng cách hít, bơm, đặt dưới lưỡi, qua cơ, dưới da, khu trú, trong mũi, trong màng bụng, trong ngực, tĩnh mạch, ngoài màng cứng, trong vỏ, trong não thất và bằng cách tiêm vào khớp nối.

Liều lượng dùng sẽ phụ thuộc vào đường dùng, mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi tác và cân nặng của bệnh nhân và các yếu tố thông thường khác thường được thầy thuốc điều trị xét đến, khi xác định từng chế độ và mức liều lượng là thích hợp nhất cho mỗi bệnh nhân cụ thể.

Lượng hợp chất được cấp sẽ thay đổi tùy thuộc vào bệnh nhân được điều trị và sẽ thay đổi nằm trong khoảng từ 100 ng/kg thể trọng đến 100 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Chẳng hạn, có thể xác định một cách dễ dàng liều lượng bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả và kiến thức trong lĩnh vực kỹ thuật này. Do đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể quyết định một cách dễ dàng lượng hợp chất và các chất phụ gia, tá dược lỏng, và/hoặc chất mang tùy chọn trong chế phẩm và sẽ được cấp theo phương pháp theo sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, dùng để làm thuốc, ví dụ để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến A β bệnh liên quan đến A β .

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến A β .

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến A β ở động vật có vú, như người, bao gồm việc cho động vật có vú cần sử dụng dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng với lượng hữu hiệu trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế, và các muối được dụng của chúng, được dùng trong phương pháp điều trị bệnh liên quan đến A β , như, nhưng không chỉ giới hạn trong số, bệnh Alzheimer, hội chứng Down, bệnh mạch máu dạng tinh bột β , bệnh mạch máu não dạng tinh bột, bệnh xuất huyết não di truyền, rối loạn liên quan đến suy giảm nhận thức, bệnh MCI ("suy giảm nhận thức thể nhẹ"), mất trí nhớ, các triệu chứng suy giảm tập

trung liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa thần kinh liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp có nguồn gốc mạch, bệnh sa sút trí tuệ có nguồn gốc thoái hóa, bệnh sa sút trí tuệ khởi phát sớm, bệnh sa sút trí tuệ tuổi già, bệnh sa sút trí tuệ liên quan đến bệnh Parkinson, thương tổn não chấn thương liệt trên nhân tiền triển và bệnh thoái hóa thân nền vỏ não.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hoạt chất là lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, cùng với ít nhất một tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế hoạt tính BACE bằng cách dùng hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến A β ở động vật có vú, như người, bao gồm việc cho bệnh nhân nêu trên dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất tăng nhận thức, chất làm tăng trí nhớ, hoặc chất ức chế cholin esteraza, trong đó bệnh liên quan đến A β nêu trên là bệnh Alzheimer.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (i) hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, (ii) tác nhân trị liệu bổ sung, hoặc muối dược dụng của chúng, và (iii) tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (i) hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, (ii) ít nhất một tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm chất tăng nhận thức, chất làm tăng trí nhớ và chất ức chế cholin esteraza, và (iii) tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Việc điều trị bệnh liên quan đến A β được xác định trong bản mô tả này có thể được dùng như phép trị liệu đơn lẻ hoặc có thể liên quan đến, ngoài hợp chất theo sáng chế, kết hợp với điều trị bằng phép trị liệu thông thường có tác dụng điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh được nêu trong trong bản mô tả này. Phép trị liệu thông thường như vậy có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm tác nhân sau đây: các chất ức chế axetyl cholinesteraza, chất chống viêm, chất làm tăng nhận thức và/hoặc trí nhớ hoặc chống loạn

tâm thần không điển hình. Chất tăng nhận thức, chất làm tăng trí nhớ và chất ức chế axetyl cholin esterase bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số, donepezil (ARICEPT), galantamine (REMINYL hoặc RAZADYNE), rivastigmine (EXELON), tacrine (COGNEX) và memantine (NAMENDA, AXURA hoặc EBIXA). Chất chống loạn tâm thần không điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số, olanzapine (được lưu hành trên thị trường dưới tên ZYPREXA), aripiprazole (được lưu hành trên thị trường dưới tên ABILIFY), risperidone (được lưu hành trên thị trường dưới tên RISPERDAL), quetiapine (được lưu hành trên thị trường dưới tên SEROQUEL), clozapine (được lưu hành trên thị trường dưới tên CLOZARIL), ziprasidone (được lưu hành trên thị trường dưới tên GEODON) và olanzapine/fluoxetine (được lưu hành trên thị trường dưới tên SYMBYAX).

Các điều trị kết hợp như vậy có thể được thực hiện bằng cách dùng liều đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ hợp phần riêng lẻ để điều trị. Các sản phẩm kết hợp như vậy sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Phép trị liệu thông thường như vậy có thể bao gồm một hoặc nhiều loại tác nhân sau đây:

(i) các chất chống trầm cảm như agomelatine, amitriptyline, amoxapine, bupropion, citalopram, clomipramine, desipramine, doxepin, duloxetine, elzasonan, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, gepirone, imipramine, ipsapirone, maprotiline, nortriptyline, nefazodone, paroxetine, phenelzine, protriptyline, ramelteon, reboxetine, robalzotan, sertraline, sibutramine, thionisoxetine, tranlycypromaine, trazodone, trimipramin, venlafaxine và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có được tính của chúng.

(ii) chất chống loạn thần kinh không điển hình bao gồm ví dụ quetiapine và chất đồng phân và chất chuyển hoá có được tính của chúng.

(iii) chống loạn thần kinh bao gồm ví dụ amisulpride, aripiprazole, asenapine, benxisoxidil, bifeprunox, carbamazepine, clozapine, chlorpromazine, debenzapine, divalproex, duloxetine, eszopiclone, haloperidol, iloperidone, lamotrigine, loxapine, mesoridazine, olanzapine, paliperidone, perlapine, perphenazine, phenothiazine,

phenylbutylpiperidin, pimozone, prochlorperazine, risperidone, sertindole, sulpiride, suproclone, suriclone, thioridazine, trifluoperazine, trimetozine, valproate, axit valproic, zopiclone, zotepine, ziprasidone và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

(iv) thuốc giải lo âu bao gồm ví dụ alnespirone, azapirone, benzodiazepine, barbiturates như adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirone, clonazepam, clorazepate, chlórdiazepoxide, cyprazepam, diazepam, diphenhydramine, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamate, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolate, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

(v) chất chống co giật bao gồm ví dụ carbamazepine, clonazepam, ethosuximide, felbamate, fosphenytoin, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, rufinamide, topiramate, valproate, vigabatrin, zonisamide và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

(vi) chất có tác dụng trị liệu bệnh Alzheimer bao gồm ví dụ donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

(vii) chất có tác dụng trị liệu bệnh Parkinson bao gồm ví dụ deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex, các chất ức chế MAOB như selegiline và rasagiline, các chất ức chế COMT như Tasmar, các chất ức chế A-2, các chất ức chế tái hấp thu dopamine, các chất đối kháng NMDA, các chất chủ vận nicotin, các chất chủ vận Dopamine và các chất ức chế synthase nitric oxide của neuron và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

(viii) chất có tác dụng trị liệu bệnh nhức nửa đầu bao gồm ví dụ almotriptan, amantadine, bromocriptin, butalbital, cabergoline, dichloralphenazone,

dihydroergotamine, eletriptan, frovatriptan, lisuride, naratriptan, pergolide, pizotiphen, pramipexole, rizatriptan, ropinirole, sumatriptan, zolmitriptan, zomitriptan, và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

(ix) chất có tác dụng trị liệu chứng đột quỵ bao gồm ví dụ phép trị liệu gây tan cục huyết khối bằng chẳng hạn activase và desmoteplase, abciximab, citicoline, clopidogrel, eptifibatide, minocycline, và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

(x) chất có tác dụng trị liệu mất tự chủ tiểu tiện bao gồm ví dụ darafenacin, falvoxate, oxybutynin, propiverine, robalzotan, solifenacin, tolterodine và và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

(xi) chất có tác dụng trị liệu đau thần kinh bao gồm ví dụ lidocain, capsaicin, và chất chống co giật như gabapentin, pregabalin, và các chất chống trầm cảm như duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, klomipramine, và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

(xii) chất có tác dụng trị liệu đau cảm thu đau như paracetamol, NSAIDS và coxibs, như celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, valdecoxib, parecoxib, diclofenac, loxoprofen, naproxen, ketoprofen, ibuprofen, nabumeton, meloxicam, piroxicam và opioid như morphin, oxycodone, buprenorfin, tramadol, và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

(xiii) chất có tác dụng trị liệu chứng mất ngủ bao gồm ví dụ agomelatine, allobarbitol, alonimid, amobarbital, benzoctamine, butabarbital, capuride, chloral, cloperidone, clorethate, dexclamol, ethchlorvynol, etomidate, glutethimide, halazepam, hydroxyzine, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, methaqualone, midaflur, nisobamate, pentobarbital, phenobarbital, propofol, ramelteon, roletamide, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

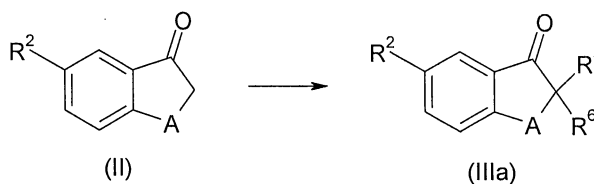
(xiv) chất làm ổn định cảm xúc bao gồm ví dụ carbamazepine, divalproex, gabapentin, lamotrigine, lithi, olanzapine, quetiapine, valproate, axit valproic, verapamil, và chất tương đương và chất đồng phân và chất chuyển hoá có dược tính của chúng.

Các sản phẩm kết hợp như vậy sử dụng hợp chất theo sáng chế trong khoảng liều lượng được mô tả trong bản mô tả này và được chất hoặc các hợp chất khác trong khoảng liều lượng được phê chuẩn và/hoặc liều lượng như được mô tả trong tài liệu công bố tham khảo.

Điều chế hợp chất

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng bazơ tự do hoặc muối được dùng của chúng theo quy trình được mô tả sau đây. Trong suốt bản mô tả sau đây của các quy trình như vậy cần hiểu rằng, khi thích hợp, các nhóm bảo vệ thích hợp sẽ được bổ sung vào, và sau đó được loại bỏ khỏi các chất phản ứng và các hợp chất trung gian khác nhau theo cách thức được hiểu một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này tổng hợp hữu cơ. Các quy trình thông thường sử dụng các nhóm bảo vệ như vậy cũng như ví dụ về các nhóm bảo vệ thích hợp là, ví dụ, như được mô tả trong *Protective Groups in Organic Synthesis* by T.W. Greene, P.G.M Wutz, 3rd Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999. Hiểu rằng theo cách khác có thể sử dụng vi sóng (MW) để gia nhiệt hỗn hợp phản ứng. Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng, trong đó, trừ khi được quy định khác đi, R^1 - R^9 , n và A được xác định như cho công thức (I) nêu trên, hoặc là các nhóm mà có thể được chuyển hoá thành R^1 - R^9 , hoặc A trong các biến đổi sau đó. Hợp chất có công thức (XI) có thể tương đương với hợp chất có công thức (I). LG là nhóm rời chuyển như halogen (như clo, brom hoặc iot) hoặc alkyl-, aryl- hoặc haloalkyl-sulfonat (như triflat) và PG là nhóm bảo vệ. Quy trình nêu trên bao gồm:

Phương pháp (i): Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (IIIa):

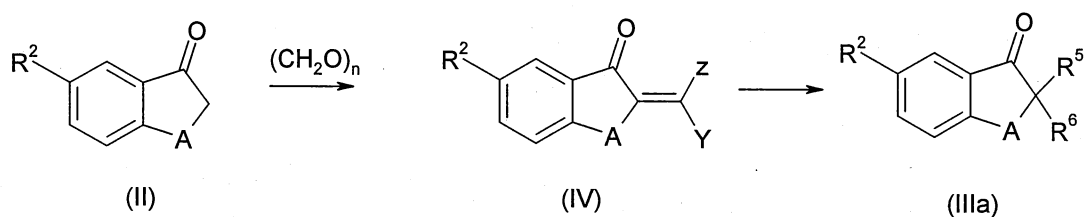


Sơ đồ 1

Xử lý keton có công thức (II) bằng bazơ thích hợp như natri hydrua, KOtBu, hoặc LDA trong sự có mặt của alkyl halogenua (được thế hai vị trí), triflat hoặc mesylat để tạo ra hợp chất có công thức (IIIa) (Sơ đồ 1). Phản ứng nêu trên có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 °C đến +50 °C, trong dung môi thích hợp, như

tetrahydrofuran hoặc dimetylformamit. Các phản ứng alkyl hóa có thể được thực hiện theo cách liên tiếp với các hợp chất trung gian được phân tách và được tinh chế hoặc theo kiểu từng bước trong một bình phản ứng. Nếu các phản ứng này tạo ra sản phẩm được thể bằng olefin, xyano, sulfon hoặc gốc tương tự, nó tùy ý có thể được cho phản ứng tiếp bằng phản ứng đóng mạch vòng Dieckman, RCM, phản ứng thế ưa nhân hoặc phản ứng cộng mạch vòng để tạo ra các hợp chất trung gian mạch vòng xoắn được thể cao.

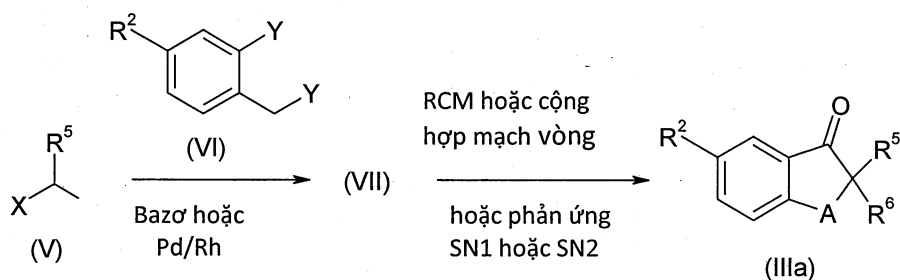
Phương pháp (ii): Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (IIIa):



Sơ đồ 2

Cho keton có công thức (II) phản ứng với aldehyt hoặc keton như formaldehyt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến +100 °C trong sự có mặt của axit cho proton bất kỳ như axit boronic (như $\text{PhB}(\text{OH})_2$), hoặc với sự có mặt của N-metylanilinium trifloaxetat, trong dung môi thích hợp như benzen hoặc toluen (Sơ đồ 2). Hợp chất trung gian (IV), trong đó Z và Y được xác định như là ví dụ hydro hoặc alkyl, có thể được cho phản ứng với các dien khác nhau bằng cách sử dụng phản ứng Diels-Alder ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến +220 °C tùy ý trong ống kín. Phản ứng này có thể được thực hiện ở dạng nguyên chất hoặc trong dung môi thích hợp như benzen, toluen hoặc THF. Axit Lewis hoặc các tác nhân bất kỳ khác mà có thể trợ giúp phản ứng này có thể được thêm vào để tạo ra các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang được làm giàu. Nhân mạch vòng xoắn thu được có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều phần tử thế mà có thể được chuyển hóa tiếp bằng cách biến đổi nhóm chức đã biết.

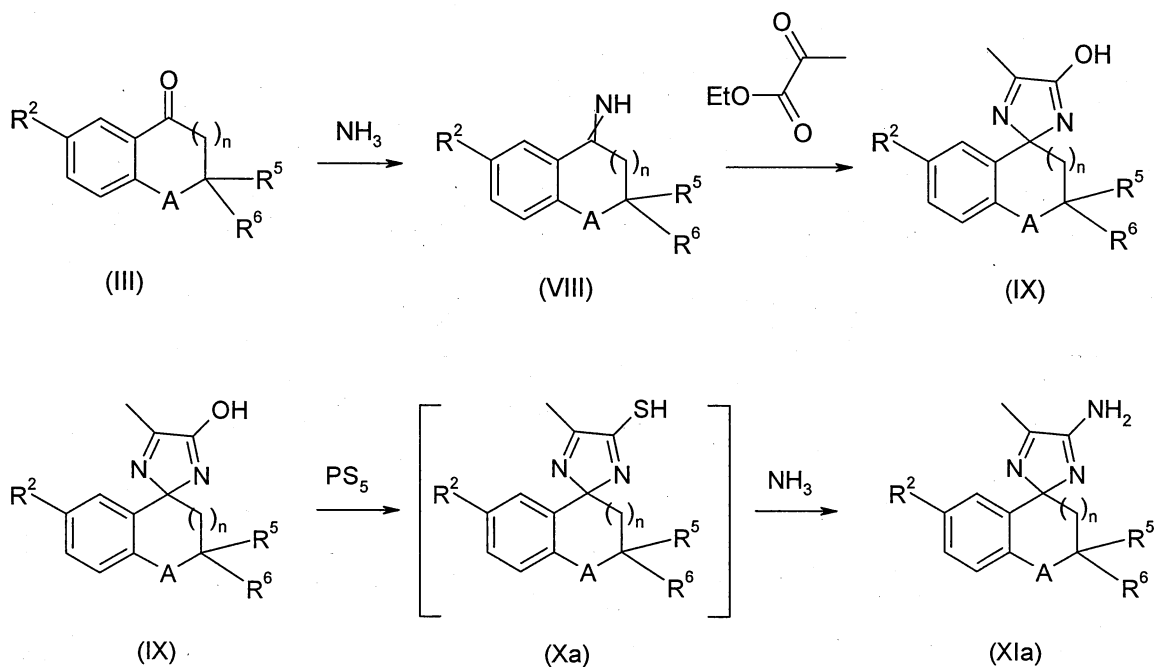
Phương pháp (iii): Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (IIIa):



Sơ đồ 3

Dẫn xuất alkyl hoặc xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl (V) chứa các nhóm X rút điện tử như xyano, axit carboxylic hoặc alkyleste có thể được alkyl hoá bằng ortho-halo benzyl bromua hoặc clorua tùy ý được thế (VI) (Y = halogen như bromo hoặc clo) (Sơ đồ 3). Phản ứng nêu trên được trợ giúp bằng bazơ như LDA, NaH hoặc LiHMDS trong dung môi như benzen, THF hoặc toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 80°C . Hợp chất trung gian được alkyl hoá (VII) có thể được phân tách và được xử lý tiếp bằng bazơ như BuLi hoặc LDA trong các dung môi như THF để thực hiện phản ứng đóng mạch vòng nhân. Theo cách khác, cũng có thể sử dụng phương pháp hóa học kim loại chuyển tiếp như các chất chelat hoá chứa Pd, Cu hoặc Rh như các dẫn xuất phosphin hoặc amin trong các dung môi như DMF, THF hoặc toluen với sự có mặt của bazơ như triethylamin hoặc natri cacbonat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến $+100^\circ\text{C}$. Trong trường hợp trong đó sản phẩm (VII) từ phản ứng này chứa phần tử thế như olefin, sulfon, xyano, và các nhóm tương tự, thì các sản phẩm này có thể được xử lý tiếp (Sơ đồ 3) bằng RCM, phản ứng cộng mạch vòng, phản ứng thế ưa nhân hoặc phản ứng đã biết bất kỳ khác để tạo ra các hợp chất (IIIa) mạch vòng xoắn được thế cao.

Phương pháp (iv:) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (XIa):

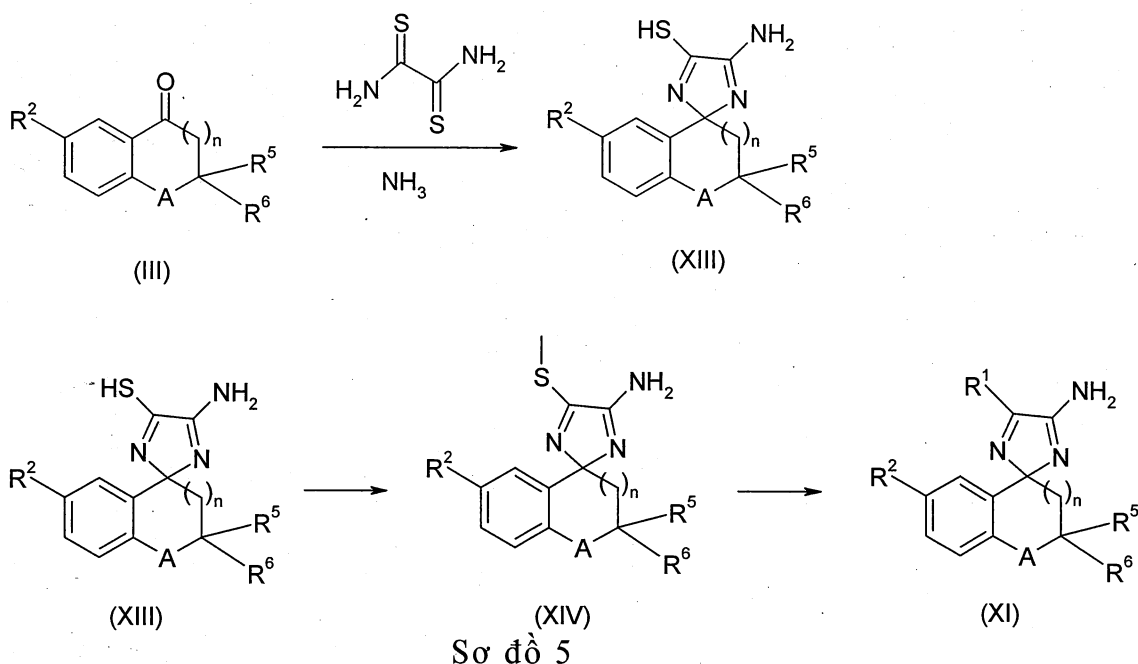


Sơ đồ 4

Cho keton có công thức (III) phản ứng với amoniac để tạo ra hợp chất trung gian (VIII) (Sơ đồ 4). Hợp chất có công thức (VIII) tùy ý có thể không được phân tách và có thể được đưa tới bước tiếp theo ngay trong hệ thống một bình. Hợp chất (VIII) được cho phản ứng tiếp với etyl 2-oxopropanoat để tạo ra hợp chất imidazol có công thức (IX). Phản ứng nêu trên có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến $+160\text{ }^{\circ}\text{C}$, trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc rượu isopropylic.

Sau đó, có thể thu được hợp chất amino imidazol (XIa) bằng cách tạo ra hợp chất trung gian (Xa), bằng phản ứng giữa rượu có công thức (IX), với chất phản ứng lưu huỳnh hóa như phospho pentasulfua với sự có mặt của bazơ như pyridin (Sơ đồ 4). Có thể thực hiện sự biến đổi thành hợp chất có công thức (XIa) bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian có công thức (Xa) với amoniac, tùy ý với sự có mặt của tác nhân oxy hoá, như tert-butyl hydroperoxit.

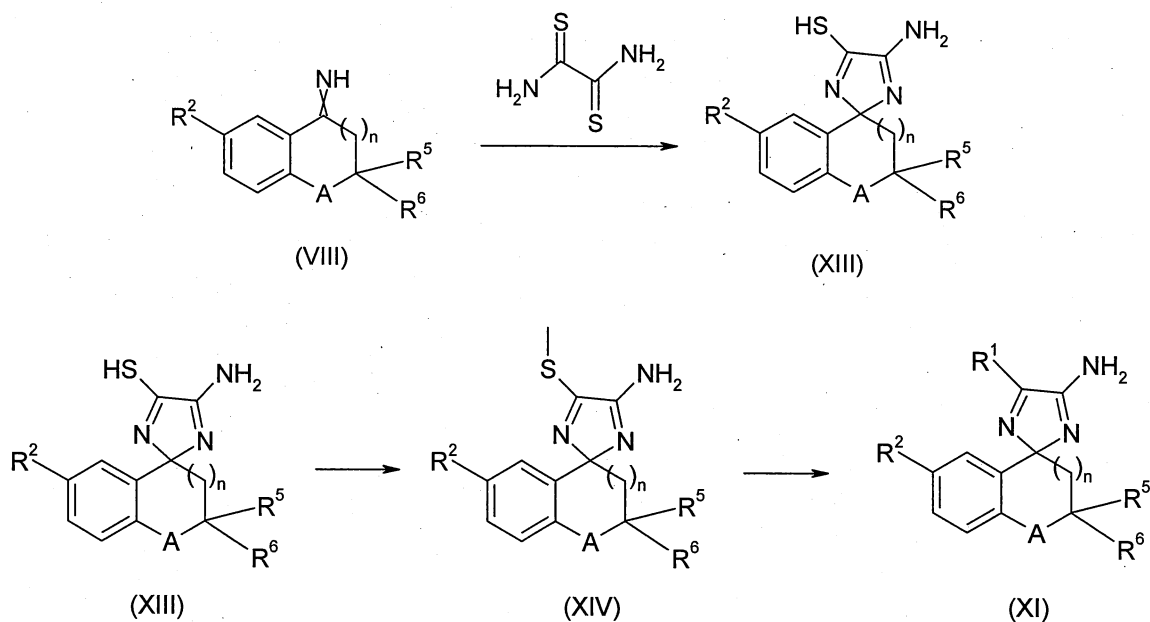
Phương pháp (v): Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (XI):



Cho keton có công thức (III) phản ứng với etanbis(thioamit) trong sự có mặt của amoniac để tạo ra hợp chất có công thức (XIII) (Sơ đồ 5). Phản ứng nêu trên có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến $+180^{\circ}\text{C}$, trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc rượu isopropylic.

Cho tác nhân alkyl hóa, như metyl iodua và a thioimidazol có công thức (XIII) phản ứng để tạo ra hợp chất có công thức (XIV) (Sơ đồ 5). Hợp chất nêu trên (XIV) có thể được cho chuyển hóa tiếp thành hợp chất có công thức (XI), trong đó R^1 là nhóm alkyl như metyl hoặc etyl, bằng cách cho nó phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại, như metylmagie bromua hoặc etylmagie bromua, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, như [1,3-bis(diphenylphosphino)propan]niken(II) clorua. Theo cách khác, cũng có thể thu được hợp chất có công thức (XI) (R^1 là alkyl như metyl hoặc etyl) bằng cách cho hợp chất có công thức (XIV) phản ứng với hỗn hợp gồm kẽm iodua và chất phản ứng Grignard như metylmagie bromua, hoặc etylmagie bromua, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua trong dung môi thích hợp như THF, 2-metyl-tetrahydrofuran hoặc toluen.

Phương pháp (vi) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (XI):

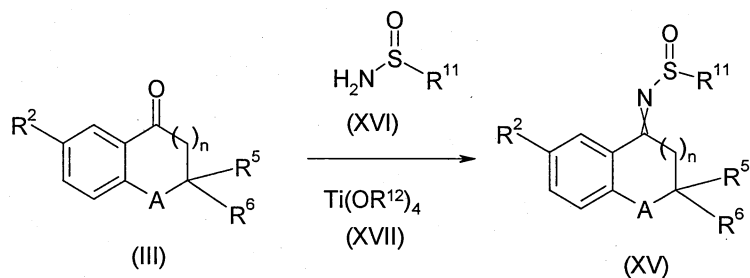


Sơ đồ 6

Cho imin có công thức (VIII) phản ứng với etanbis(thioamit) để tạo ra hợp chất có công thức (XIII) (Sơ đồ 6). Phản ứng nêu trên có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ +120 °C đến +180 °C, trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc rượu isopropylic.

Cho tác nhân alkyl hóa, như metyl iodua và thioimidazol có công thức (XIII) phản ứng để tạo ra hợp chất có công thức (XIV) (Sơ đồ 6). Hợp chất (XIV) nêu trên có thể được cho chuyển hóa tiếp thành hợp chất có công thức (XI), trong đó R¹ là nhóm alkyl như metyl hoặc etyl, bằng cách cho nó phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại, như metylmagie bromua hoặc etylmagie bromua, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, như [1,3-bis(diphenylphosphino)propan]niken(II) clorua. Theo cách khác, cũng có thể thu được hợp chất có công thức (XI) (R¹ là alkyl như metyl hoặc etyl) bằng cách cho hợp chất có công thức (XIV) phản ứng với hỗn hợp gồm kẽm iodua và chất phản ứng Grignard như metylmagie bromua, hoặc etylmagie bromua, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua trong dung môi thích hợp như THF, 2-metyl-tetrahydrofuran hoặc toluen.

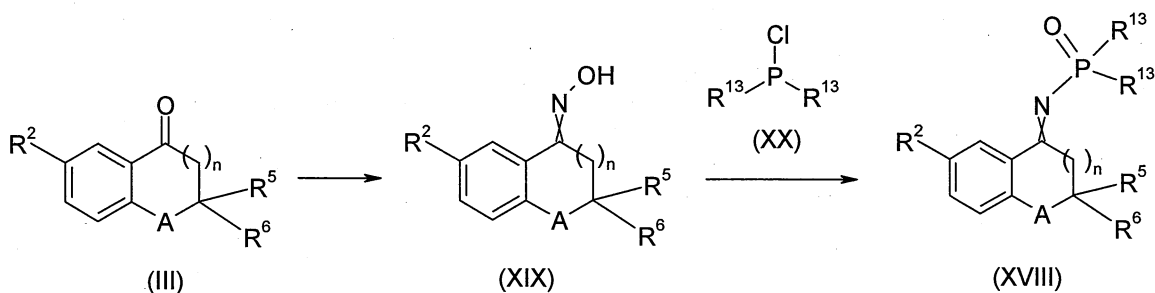
Phương pháp (vii) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (XV):



Sơ đồ 7

Có thể thu được hợp chất có công thức (XV) bằng cách cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với hợp chất có công thức (XVI) (Sơ đồ 7), trong đó R^{11} là alkyl (như ví dụ tert-butyl). Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của axit Lewis thích hợp, như hợp chất có công thức (XVII), trong đó R^{12} là alkyl (như etyl hoặc isopropyl). Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp (như điclorometan, 2-metyl-tetrahydrofuran hoặc tetrahydrofuran) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu, tùy ý nhưng cần đáng phí để tách loại rượu được tạo ra trong phản ứng này.

Phương pháp (viii) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (XVIII):

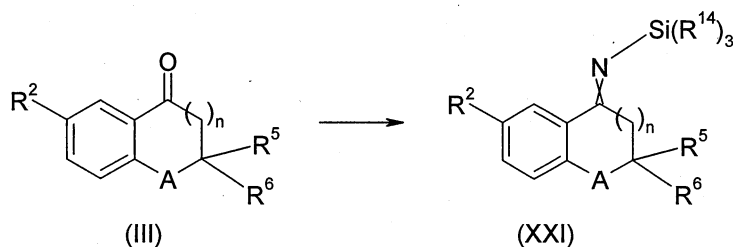


Sơ đồ 8

Có thể thu được hợp chất có công thức (XIX) bằng cách cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với hydroxylamin hydroclorua và bazơ như kali axetat trong dung môi thích hợp như hỗn hợp của nước và rượu thích hợp như etanol ở điều kiện nhiệt độ hồi lưu (Sơ đồ 8). Có thể cho hợp chất (XIX) nêu trên chuyển hóa tiếp thành hợp chất có công thức (XVIII) bằng cách cho nó phản ứng với hợp chất có công thức (XX), trong đó R^{13} là alkyl hoặc aryl. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như

điclometan với sự có mặt của trietylamin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng.

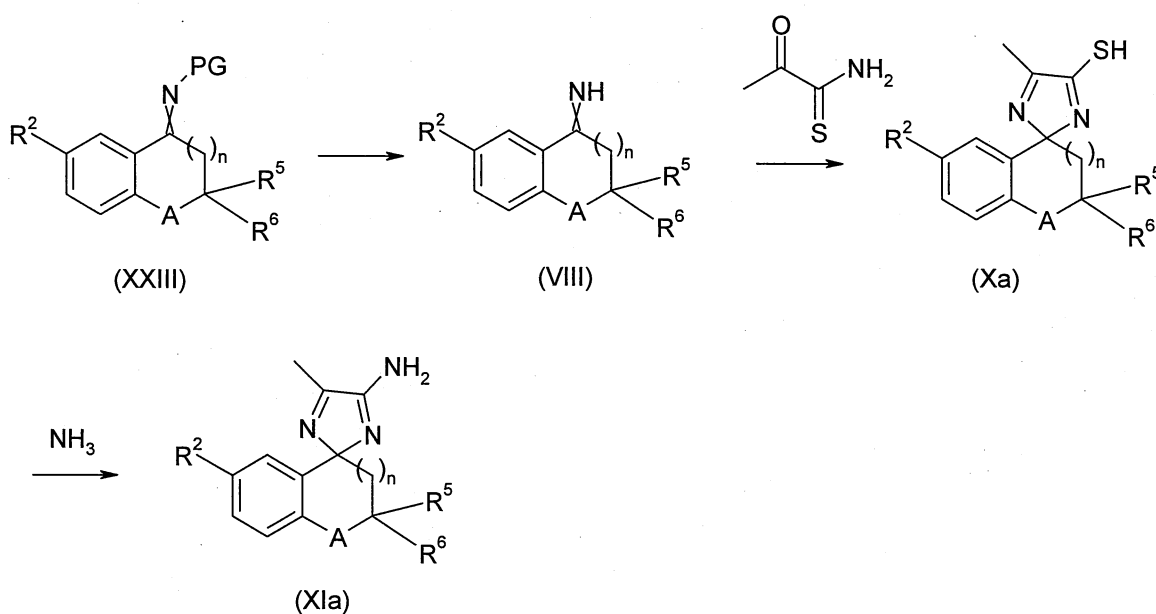
Phương pháp (ix) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (XXI):



Sơ đồ 9

Có thể thu được hợp chất có công thức (XXI) trong đó R^{14} là alkyl như methyl bằng cách cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với hợp chất silic như LiHMDS trong dung môi thích hợp như điclometan, 2-metyl-tetrahydrofuran hoặc tetrahydrofuran (Sơ đồ 9).

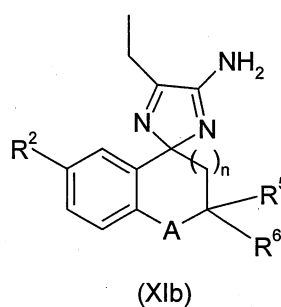
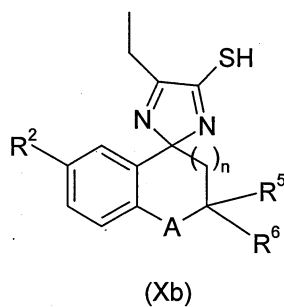
Phương pháp (x) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (XIa):



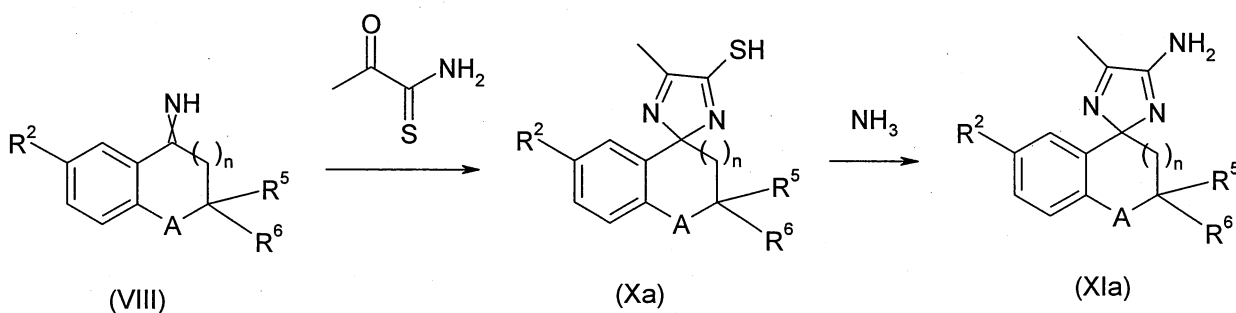
Sơ đồ 10

Có thể thu được hợp chất có công thức (VIII) bằng cách cho phản ứng hợp chất (XXIII) (trong đó PG là nhóm bảo vệ như ví dụ S(O)R^{11} (Phương pháp (vii), công thức

XV), SiR^{14} (như SiMe_3) (Phương pháp (ix), công thức XXI), $\text{P(O)(R}^{13}\text{)}_2$ (Phương pháp (viii), công thức XVIII), $\text{S(O)}_2\text{alkyl}$, C(O)Oalkyl , OH hoặc Oalkyl bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp loại bỏ nhóm bảo vệ PG này để tạo ra imin (VIII) (Sơ đồ 10). Phương pháp thích hợp có thể, nhưng không chỉ giới hạn trong số, xử lý hợp chất XXIII nêu trên bằng axit như axit clohydric trong điều kiện khô trong dung môi thích hợp (như đioxan hoặc tetrahydrofuran), hoặc xử lý bằng dung môi cho proton như metanol (khi PG = SiMe_3). Hợp chất (VIII) có thể được phân tách hoặc được cho phản ứng tiếp mà không cần phân tách. Hợp chất có công thức (VIII) được cho phản ứng tiếp với 2-oxopropan thioamit (như được mô tả trong Asinger et al. Justus Liebigs Annalen der Chemie 1971, vol 744, trang 51-64) tùy ý với sự có mặt của trietyl orthoformat, trong dung môi như metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu, tùy ý trong điều kiện Dean-Stark, để tạo ra hợp chất có công thức (Xa). Có thể thực hiện sự biến đổi thành hợp chất có công thức (XIa) bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (Xa) phản ứng với amoniac, tùy ý với sự có mặt của tác nhân oxy hoá, như tert-butyl hydroperoxit. Nếu 2-oxopropan thioamit được dùng thay cho 2-oxobutanthioamit trong quy trình được mô tả ở Sơ đồ 10, thì sẽ thu được ợp chất có công thức (Xb) và (XIb) thay cho hợp chất có công thức (Xa) và (XIa).



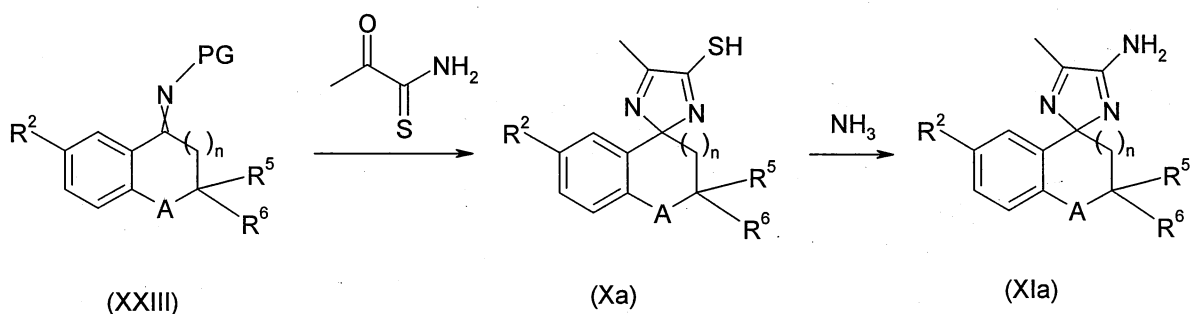
Phương pháp (xi) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (XIa):



Sơ đồ 11

Có thể thu được hợp chất có công thức (Xa) từ hợp chất có công thức (VIII) (Sơ đồ 11). Cho imin có công thức (VIII) phản ứng với 2-oxopropan thioamit (như được mô tả trong Asinger et al. Justus Liebigs Annalen der Chemie **1971**, vol 744, trang 51-64) trong dung môi như metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu để tạo ra hợp chất có công thức (Xa). Hợp chất có công thức (VIII) có thể thu được từ keton có công thức (III) (Sơ đồ 4) hoặc được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Sau đó, hợp chất có công thức (Xa) được xử lý bằng amoniac, để tạo ra hợp chất có công thức (XIa). Nếu 2-oxopropan thioamit được dùng thay cho 2-oxobutanthioamit trong quy trình được mô tả bởi Sơ đồ 11, thì sẽ thu được hợp chất có công thức (Xb) và (XIb) thay cho (Xa) và (XIa) (xem phần nêu trên).

Phương pháp (xii) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (XIa):

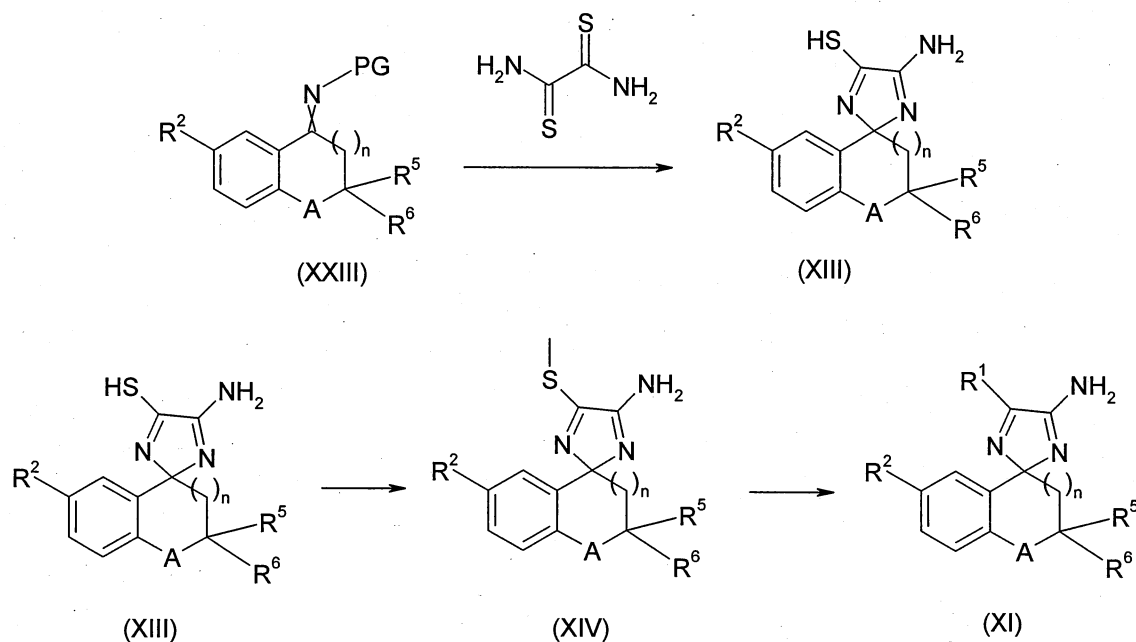


Sơ đồ 12

Cho hợp chất có công thức (XXIII) (trong đó PG là nhóm bảo vệ như ví dụ $S(O)R^{11}$ (Phương pháp (vii), công thức XV), SiR^{14} (như $SiMe_3$, Phương pháp (ix), công thức XXI), $P(O)(R^{13})_2$ (Phương pháp (viii), công thức XVIII), $S(O)_2alkyl$, $C(O)Oalkyl$, OH hoặc $Oalkyl$ phản ứng với 2-oxopropan thioamit (như được mô tả trong Asinger et al. Justus Liebigs Annalen der Chemie 1971, vol 744, p. 51-64) trong dung môi như axetonitril ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $+100\text{ }^{\circ}C$ đến $+160\text{ }^{\circ}C$ để tạo ra hợp chất có công thức (Xa) (Sơ đồ 12). Sau đó, hợp chất có công thức (Xa) này được xử lý bằng amoniac, trong dung môi thích hợp như metanol, THF, hoặc 2-metyl-tetrahydrofuran tùy ý với sự có mặt của tác nhân oxy hoá, như tert-butyl hydroperoxit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến $150\text{ }^{\circ}C$, tùy ý trong hệ đóng kín, để tạo ra hợp chất

có công thức (XIa). Nếu như 2-oxopropan thioamit được dùng thay cho 2-oxobutanthioamit trong quy trình được mô tả theo Sơ đồ 12, thì sẽ thu được các hợp chất có công thức (Xb) và (XIb) (xem phần nêu trên) thay cho (Xa) và (XIa).

Phương pháp (xiii) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (XI):



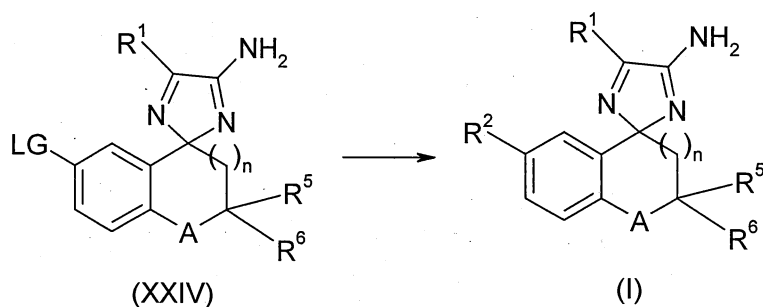
Sơ đồ 13

Cho hợp chất có công thức (XXIII), trong đó PG là nhóm bảo vệ như ví dụ $\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ (Phương pháp (vii), công thức XV), SiR^{14} (như SiMe_3) (Phương pháp (ix), công thức XXI), $\text{P}(\text{O})(\text{R}^{13})_2$ (Phương pháp (viii), công thức XVIII), $\text{S}(\text{O})_2\text{alkyl}$, $\text{C}(\text{O})\text{Oalkyl}$, OH hoặc Oalkyl, phản ứng với etanbis(thioamit) để tạo ra hợp chất có công thức (XIII) (Sơ đồ 13). Phản ứng nêu trên có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ hồi lưu đến $+180^\circ\text{C}$, trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc rượu isopropylic, tùy ý với sự có mặt của amoniac.

Cho tác nhân alkyl hóa, như methyl iodua và thioimidazol có công thức (XIII) phản ứng để tạo ra hợp chất có công thức (XIV) (Sơ đồ 13). Hợp chất (XIV) nêu trên có thể được cho chuyển hóa tiếp thành hợp chất có công thức (XI), trong đó R^1 là nhóm alkyl như methyl hoặc etyl, bằng cách cho nó phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại, như metylmagie bromua hoặc etylmagie bromua, với sự có mặt của chất xúc tác

thích hợp, như [1,3-bis(điphenylphosphino)propan]niken(II) clorua. Theo cách khác, cũng có thể thu được hợp chất có công thức (XI) (R^1 là alkyl như metyl hoặc etyl) bằng cách cho hợp chất có công thức (XIV) phản ứng với hỗn hợp gồm kẽm iodua và chất phản ứng Grignard như metylmagie bromua, hoặc etylmagie bromua, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua trong dung môi thích hợp như THF, 2-metyl-tetrahydrofuran hoặc toluen.

Phương pháp (xiv) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (I):

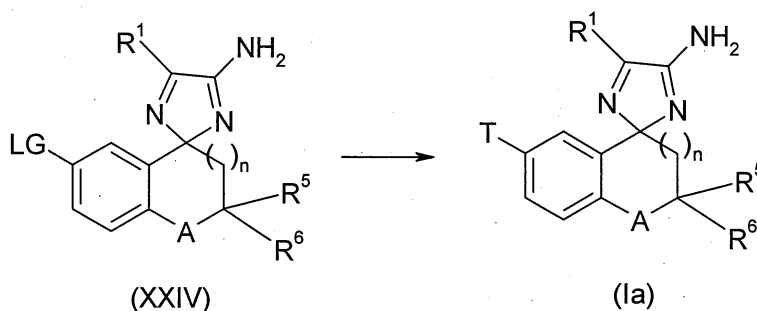


Sơ đồ 14

Có thể thu được hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế (Sơ đồ 14) bằng cách bắt đầu từ, ví dụ, hợp chất có công thức (XXIV), và cho hợp chất nêu trên có công thức (XXIV) phản ứng axit boronic hoặc este boronic hoặc stanan có công thức $T-R^2$, trong đó T ví dụ là $B(OH)_2$, $B(Oalkyl)_2$, hoặc SnR_3 , và R^2 là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như chất xúc tác paladi, như [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua, tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0), paladi điphenylphosphinferoxen điclorua, paladi(II) axetat hoặc bis(dibenzylidenaxeton) paladi (0), hoặc natri tetraclopalat (II). Tùy ý, sử dụng phối tử thích hợp như triphenylphosphin, tri-tert-butylphosphin hoặc 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl, 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat, hoặc kẽm và natri triphenylphosphintrimetatsulfonat. Có thể sử dụng bazơ thích hợp, như xesi florua, alkyl amin, như trietyl amin, hoặc cacbonat hoặc hydroxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, hoặc natri hydroxit, trong phản ứng này. Phản ứng nêu trên có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp, như toluen, tetrahydrofuran, 2-metyl-tetrahydrofuran, đioxan, dimetoxetan, nước, etanol,

N,N-dimetylaxetamit, axetonitril hoặc N,N-dimetylformamit, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo cách khác, có thể điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thể từ hợp chất (XXIV) bằng cách biến đổi thành hợp chất (Ia) trong đó T là $(B(OH)_2)$ hoặc $B(Oalkyl)_2$ như đã nêu trên (Sơ đồ 14a). Sau đó, hợp chất (Ia) được cho phản ứng với hợp chất R^2 -LG trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thể và LG là nhóm rời chuyển như halogen để tạo ra hợp chất (I).



Sơ đồ 14a

Phương pháp (xv) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (I):

Có thể thu được hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là xyano (Sơ đồ 14) bằng cách bắt đầu từ, ví dụ, hợp chất có công thức (XXIV), trong đó LG là nhóm rời chuyển như halogen, (như iotua, bromua hoặc clo), và cho hợp chất nêu trên có công thức (XXIV) phản ứng với chất phản ứng kim loại xyano như đồng(I) xyanua.

Phương pháp (xvi) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (I):

Có thể tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là nhóm alkyl như metyl từ hợp chất có công thức (XXIV) (Sơ đồ 14), trong đó LG là nhóm rời chuyển, như halogen, (như iotua, bromua hoặc clo), bằng phản ứng với chất phản ứng hữu cơ-kim loại được tạo ra từ kẽm iotua và metylmagie bromua dưới tác động của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như ví dụ bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua.

Phương pháp (xvii) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (I):

Có thể tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là alkyn từ hợp chất có công thức (XXIV) (Sơ đồ 14), trong đó LG là nhóm rời chuyển, như halogen, (như iotua hoặc

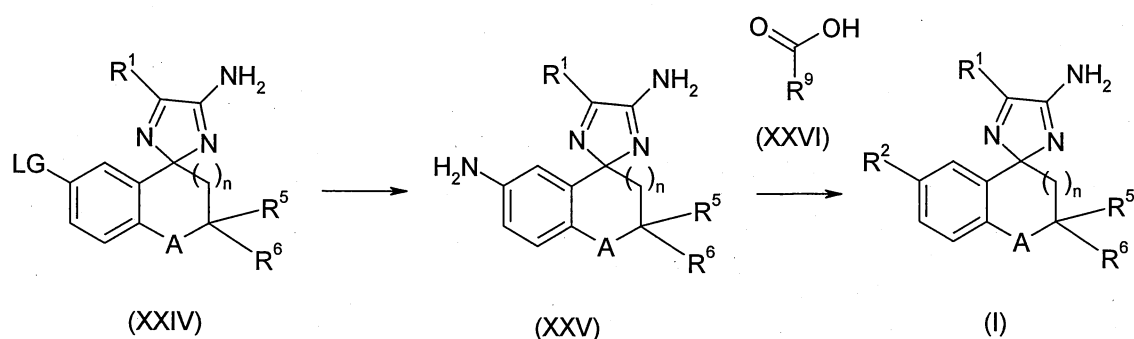
bromua), bằng phản ứng với alkyn như alkyletyn hoặc xycloalkyletyn dưới tác động của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) trong sự có mặt của bazơ như triethylamin và đồng(I)iodua. Alkyn này tùy ý được silyl hóa. Phản ứng nêu trên có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ hồi lưu, trong dung môi thích hợp, như THF hoặc toluen.

Phương pháp (xviii) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (I):

Có thể điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là $NHC(O)R^9$ theo Sơ đồ 14 bằng cách cho hợp chất có công thức (XXIV) phản ứng với hợp chất $R^9C(O)NH_2$ với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp paladi như paladi(II) axetat, tùy ý với sự có mặt của phối tử thích hợp như Xantphos. Phản ứng nêu trên được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như THF hoặc 2-metyl-tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ hồi lưu đến 160 °C.

Phương pháp (xix) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (I):

Có thể thu được hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là $NHC(O)R^9$ từ hợp chất có công thức (XXIV) như được thể hiện trong Sơ đồ 15.

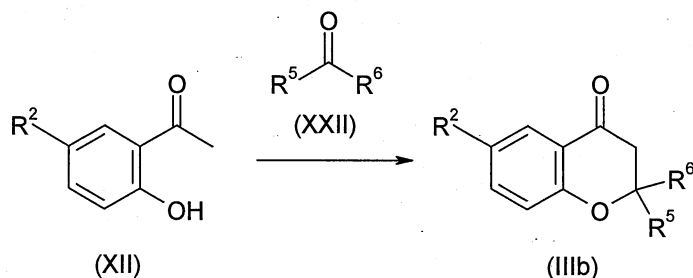


Sơ đồ 15

Cho hợp chất có công thức (XXIV) phản ứng với amoniac với sự có mặt của trans-4-hydroxy-L-prolin, kali cacbonat và đồng(I)iodua trong dung môi như DMSO ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 150 °C để tạo ra hợp chất có công thức (XXV). Cho hợp chất có công thức (XXV) nêu trên phản ứng tiếp với axit carboxylic có công thức (XXVI) trong đó R^9 là như đã xác định ở trên. Phản ứng này

được thực hiện với sự có mặt của tác nhân ngẫu hợp amit thích hợp như 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etyl-carbodiimit trong dung môi như DMF, tùy ý với sự có mặt của axit clohydric.

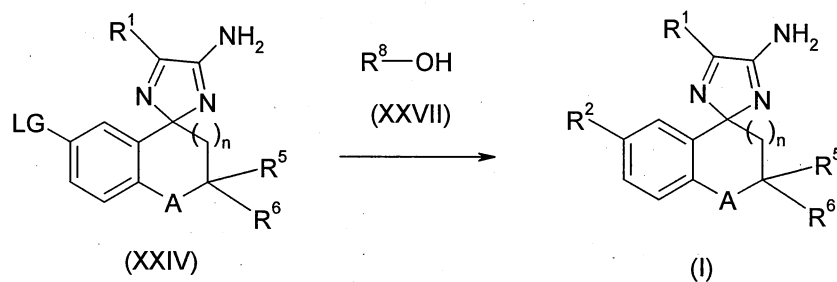
Phương pháp (xx) Tạo thành hợp chất tương ứng có công thức (IIIb):



Sơ đồ 16

Có thể thu được hợp chất có công thức (IIIb) bằng cách cho keton có công thức (XII) phản ứng với aldehyt hoặc keton có công thức (XXII) trong sự có mặt của bazơ như pyrrolidin, piperidin, prolin, morpholin hoặc Borax trong dung môi thích hợp như benzen, toluen, metanol hoặc etanol hoặc hỗn hợp của nước và rượu thích hợp như metanol hoặc etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến +180 °C (Sơ đồ 16).

Phương pháp (xxi) Tạo thành hợp chất có công thức (I)

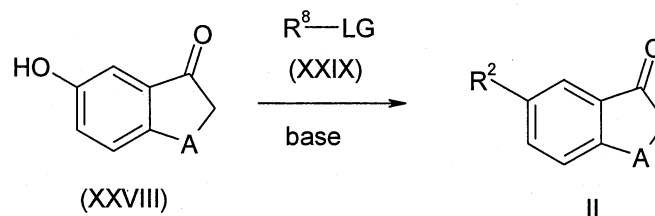


Sơ đồ 17

Có thể điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó R² là OR⁸ bằng cách cho hợp chất có công thức (XXIV), trong đó LG là nhóm rời chuyển, như halogen, (như iotua hoặc bromua), phản ứng với rượu có công thức (XXVII) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp paladi như paladi(II) axetat, tùy ý với sự có mặt của phối tử thích hợp như 2-(đi-t-butylphosphino)-1,1'-binaphtyl (Sơ đồ 17). Phản ứng nêu trên được thực hiện với sự

có mặt của bazơ thích hợp như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như THF, 2-metyl-tetrahydrofuran hoặc toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 °C đến 160 °C.

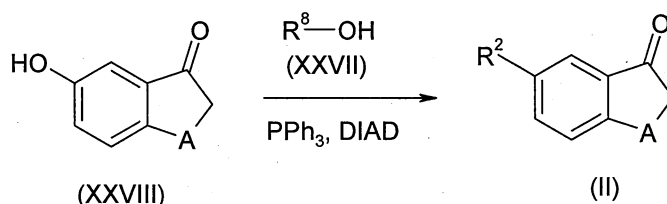
Phương pháp (xxii) Tạo thành hợp chất có công thức (II)



Sơ đồ 18

Có thể điều chế hợp chất có công thức (II) trong đó R² là OR⁸ bằng cách cho hợp chất có công thức (XXVIII), phản ứng với hợp chất có công thức (XXIX), trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp, như halogen (như clorua, bromua, hoặc iodua), hoặc triflometylsulphonat, trong sự có mặt của bazơ thích hợp như cacbonat kim loại kiềm, như Cs₂CO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, trong dung môi thích hợp như THF, 2-metyl-THF, DMF, hoặc DMSO, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 150 °C (Sơ đồ 18).

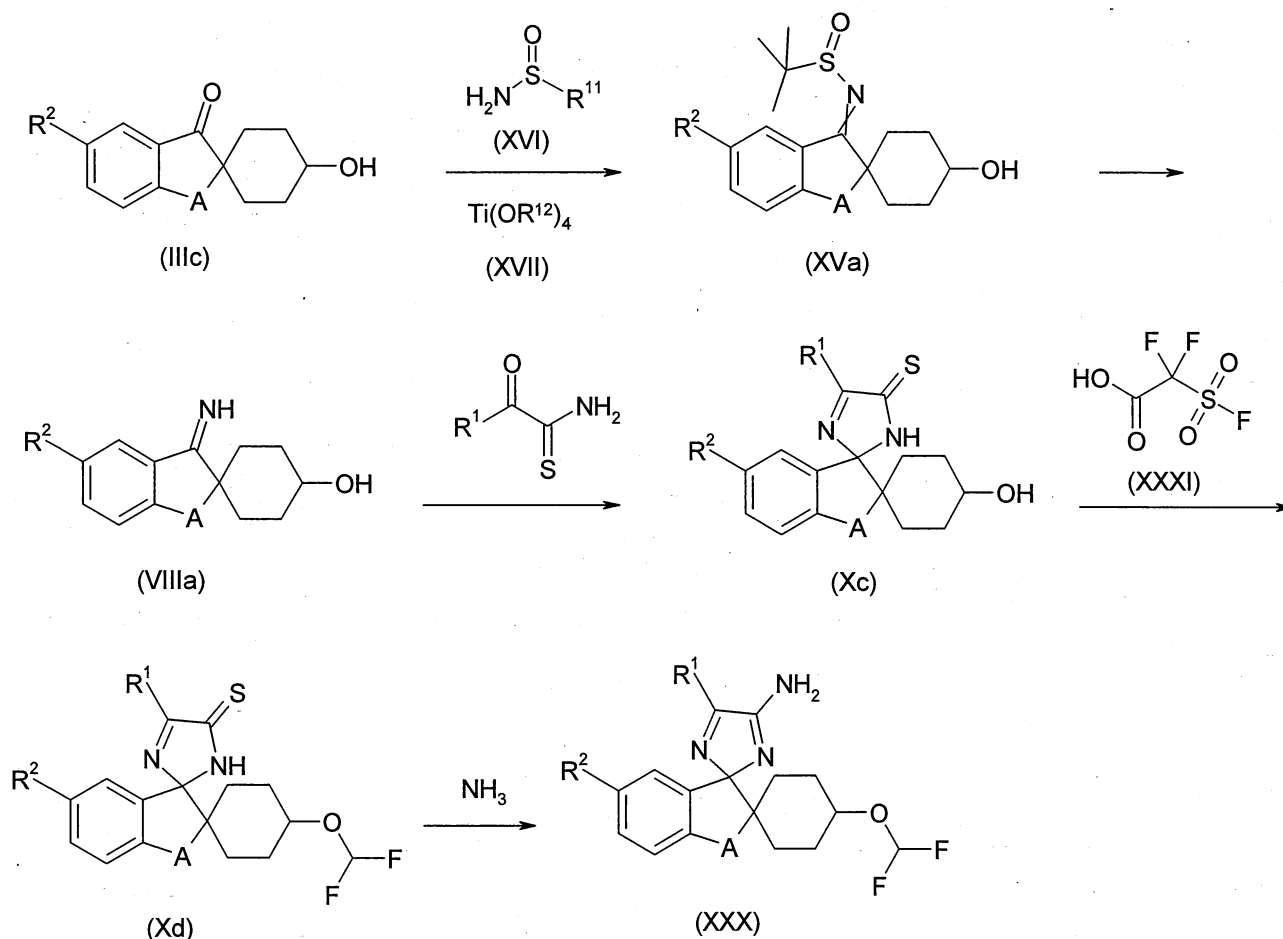
Phương pháp (xxiii) Tạo thành hợp chất có công thức (II)



Sơ đồ 19

Có thể điều chế hợp chất có công thức (II) trong đó R² là OR⁸ bằng cách cho hợp chất có công thức (XXVIII), phản ứng với hợp chất có công thức (XXVII), với sự có mặt của nguồn phosphin thích hợp như triphenyl phosphin, với sự có mặt của chất phản ứng hoạt hoá thích hợp như diethyl azodicarboxylat, trong dung môi thích hợp như THF, 2-metyl-THF, hoặc DMF hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100 °C (Sơ đồ 19).

Phương pháp (xxiv) Tạo thành hợp chất có công thức (XXX)



Sơ đồ 20

Có thể thu được hợp chất có công thức (VIIIa) bằng ví dụ phương pháp (vii) và phương pháp (x) như được thể hiện trong Sơ đồ 20. Có thể thu được hợp chất có công thức (VIIIa) nêu trên bằng cách cho hợp chất (XVa), phản ứng với axit như axit clohydric trong điều kiện khô trong dung môi thích hợp (như đioxan hoặc tetrahydrofuran). Hợp chất (VIIIa) có thể được phân tách hoặc được cho phản ứng tiếp mà không phân tách. Hợp chất có công thức (VIIIa) này được cho phản ứng tiếp với 2-oxopropan thioamit (như được mô tả trong Asinger et al. Justus Liebigs Annalen der Chemie 1971, vol 744, p. 51-64) tùy ý với sự có mặt của triethyl orthoformat, trong dung môi như metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ hồi lưu, tùy ý trong điều kiện chung cất đẳng phí, để tạo ra hợp chất có công thức (Xc). Có thể thu được hợp chất có

công thức (Xd) bằng cách cho hợp chất có công thức (Xa) phản ứng với tác nhân flo hóa thích hợp như hợp chất có công thức (XXXI) dưới tác động của đồng ioduua trong dung môi thích hợp, như axetonitril, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu.

Có thể thực hiện sự biến đổi thành hợp chất có công thức (XXX) bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức (Xd) với amoniac, tùy ý với sự có mặt của tác nhân oxy hoá, như tert-butyl hydroperoxit.

Các hợp chất có công thức (II), (III), (V), (VI), (XII), (XVI), (XVII), (XX), (XXII), (XXVI), và (XXVII) là các hợp chất có sẵn trên thị trường, hoặc đã được biết đến trong lĩnh vực, hoặc có thể được điều chế theo các quy trình chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các phương pháp chung

Tất cả các dung môi được dùng là có độ tinh khiết phân tích và là dung môi khan có sẵn trên thị trường thường được sử dụng cho phản ứng. Các nguyên liệu được dùng là có thể có được từ nguồn thương mại, hoặc được điều chế theo các quy trình nêu trong tài liệu. Nhiệt độ trong phòng dùng để chỉ nhiệt độ từ 20 đến 25 °C. Chế phẩm hỗn hợp dung môi được đưa ra là phần trăm thể tích hoặc tỷ lệ thể tích.

Việc gia nhiệt bằng lò vi sóng được thực hiện trong khoang vi sóng hoạt động đơn thức Biotage Creator, Initiator hoặc Smith Thiết bị tổng hợp Single-mode tạo ra chiếu xạ liên tục ở 2450 MHz. Cần hiểu rằng có thể sử dụng vi sóng để gia nhiệt các hỗn hợp phản ứng.

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên các đĩa sắc ký lớp mỏng của Merck (Silicagel 60 F₂₅₄) và các vết thấm được làm hiện hình bằng UV. Phương pháp sắc ký trên cột nhanh pha thẳng (“phương pháp sắc ký nhanh”) được thực hiện bằng thao tác thủ công trên Silicagel 60 của Merck (0,040-0,063mm), hoặc tự động bằng cách sử dụng hệ ISCO Combiflash® Companion™ bằng cách sử dụng sắc ký cột nhanh pha thông thường RediSep™ bằng cách sử dụng hệ dung môi được chỉ ra. Việc tách pha được thực hiện tùy ý trên thiết bị tách pha Isolute®.

NMR:

Phổ NMR được ghi lại trên thiết bị đo quang phổ NMR 400-600 MHz được lắp mẫu dò với cấu hình thích hợp. Phổ được ghi lại ở nhiệt độ môi trường trừ khi được quy định khác đi. Độ dịch chuyển hóa học được đưa ra theo ppm ở phía dưới và trên trường so với TMS (0,00 ppm). Các tín hiệu tham khảo sau được sử dụng trong ^1H -NMR: TMS δ 0,00, hoặc tín hiệu dung môi dư của DMSO- d_6 δ 2,49, CD_3OD δ 3,30, acetone- d_6 2,04 hoặc CDCl_3 δ 7,25 (trừ khi được quy định khác đi). Nhiều vạch cộng hưởng được ký hiệu s, d, t, q, m, br và app lần lượt vạch đơn, vạch đôi, vạch ba, vạch bốn, vạch bội, vạch rộng và vạch rõ ràng. Trong một số trường hợp chỉ báo cáo các tín hiệu chẩn đoán.

Phân tích HPLC, HPLCMS, và LCMS:

Thực hiện phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC: high pressure liquid chromatography) trên cột đảo pha (RP: reversed phase). Áp dụng gradient tuyến tính bằng cách sử dụng ví dụ pha động A (10 mM NH_4OAc trong 5% CH_3OH hoặc 5% CH_3CN (trong nước), hoặc 0,1% NH_3 (trong nước) hoặc 0,1% axit formic (trong nước)) và B (CH_3OH hoặc CH_3CN). Phân tích phổ khối (MS) được thực hiện theo kiểu ion dương và/hoặc âm bằng cách sử dụng ion hoá phun điện (ESI+/-) và/hoặc ion hoá hóa học áp suất khí quyển (APCI+/-).

Phân tích GCFID và GCMS:

Phương pháp sắc ký khí (GC: gas chromatography) được thực hiện trên thiết bị GC được trang bị thiết bị đo phổ khối (MS: mass spectrometer) hoặc thiết bị dò ion hoá bằng lửa (FID: flame ionization detector). Nguồn ion của MS hoặc là va chạm điện tử (EI: electron impact) hoặc ion hoá hóa học (CI: chemical ionization, khí phản ứng metan). Để tách sử dụng cột mao quản ví dụ DB-5MS, (J&W Scientific). Gradient nhiệt độ tuyến tính được sử dụng.

Phương pháp sắc ký điều chế:

Phương pháp sắc ký điều chế được thực hiện trên hệ thống Waters FractionLynx với Bộ gộp mẫu tự động Autosampler kết hợp với bộ gom phân đoạn tự động Automated Fraction Collector (Waters 2525), bơm gradient Gradient Pump (Waters 2525), bộ

chuyển cột Column Switch (Waters CFO) và (Waters 2996). Cột; XBridge® Prep C8 10µm OBD™ 19 x 300mm, có cột bảo vệ; vỏ sắc ký XTerra® Prep MS C8 10µm 19 x 10mm. Gradient của A (95 % 0,1 M NH₄OAc trong nước MilliQ và 5 % MeCN) trong B (100 % MeCN) hoặc gradient A (95 % 0,1 M NH₄OAc trong nước MilliQ và 5 % MeOH), A (0,2 % NH₃ trong nước MilliQ) hoặc A (0,2 % axit formic trong nước MilliQ) trong B (100 % MeOH) được dùng để tách LC ở tốc độ chảy 20 ml/phút. Phương pháp sắc ký không đối xứng điều chế dùng để tách các chất đồng phân được thực hiện ví dụ trên hệ thống LaPrep® bằng cách sử dụng cột nêu ra và hệ thống pha động.

Phân tích SFC:

Phương pháp sắc ký chất lưu siêu tới hạn (SFC: Supercritical Fluid Chromatography) được thực hiện cột pha thẳng. Dòng đẳng dung môi được dùng bằng cách sử dụng pha động A (CO₂) và ví dụ pha động B (MeOH, EtOH hoặc IPA).

Phân tích HPLC pha thẳng:

Phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC: High pressure liquid chromatography) được thực hiện cột pha thẳng. Dùng gradient tuyến tính hoặc dòng đẳng dung môi bằng cách sử dụng ví dụ pha động A (Heptan) và B (EtOH hoặc IPA).

Phổ khối có độ dung giải cao (HRMS: High-Resolution Mass Spectrometry) để đo lường khối chính xác được thực hiện thiết bị đo phổ khối Waters Synapt-G2 được trang bị nguồn LockSpray và được nối với hệ thống Acquity UPLC có thiết bị dò PDA và cột Acquity UPLC BEH C18. Phổ được đo khẳng định thành phần nguyên tố trong phạm vi 3 ppm.

Các từ viết tắt

ACN	axetonitril
aq	trong nước
Atm	áp suất khí quyển
Boc	t-butoxycarbonyl

Borax	đi-natri tetraborat hoặc natri borat hoặc natri tetraborat
Cbz	benzyloxycarbonyl
CDI	1,1'-cacbonyldiimidazol
dba	đibenzylidenaxeton
DCM	điclometan
DEA	dietylamin
DIBAL-H	điisobutylnhôm hydrua
DIPEA	điisopropyletylamin
DME	1,2-đimetoxyetan
DMF	N,N-đimetyl formamit
DMSO	đimetyl sulfoxit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
eq. hoặc equiv.	đương lượng
h	giờ
HPLC	phương pháp sắc ký lỏng có độ hiển thị cao
IPA	isopropanol
LCMS	phương pháp sắc ký phổ khối
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
MeOH	metanol
min	phút

MS	phổ khối
MW	vi sóng
NH ₄ OAc	amoni axetat
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
ox	oxy hoá
Psi	pao trên inơ bình phương
quant.	định lượng
RCM	hiện tượng hoán vị đóng nhân
RT	nhiệt độ trong phòng
sat.	bão hoà
SFC	phương pháp sắc ký chất lưu siêu tới hạn
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	phương pháp sắc ký lớp mỏng
TMEDA	tetrametyletylendiamin
UPLC	phương pháp sắc ký lỏng hiện thị cao
2-Me THF	2-metyl tetrahydrofuran

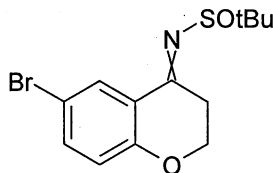
Các hợp chất được đặt tên bằng cách sử dụng phần mềm CambridgeSoft MedChem ELN v2.2 hoặc ACD/Name, phiên bản 10.0, hoặc 10.06, hoặc phiên bản 12.01, của Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canada, www.acdlabs.com, hoặc phần mềm Lexichem, phiên bản 1.9, của OpenEye.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây là một số ví dụ không mang tính giới hạn về các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất trung gian 1

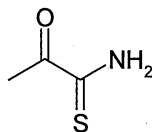
N-(6-bromochroman-4-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Hoà tan 6-bromochroman-4-on (5,0 g, 22 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (2,6 g, 22 mmol) trong THF khô (80 ml). Cho titan etoxit (10 g, 44 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 2 ngày. Cho một phần bổ sung titan etoxit (1,0 g, 8,4 mmol) vào sau 12 h. Hỗn hợp này được trộn với heptan và làm bay hơi trên silicagel. Phương pháp sắc ký nhanh trên silica (0-50% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,0 g, hiệu suất 83%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,34 (s, 9 H) 3,26 - 3,32 (m, 1 H) 3,47 - 3,54 (m, 1 H) 4,28 - 4,40 (m, 2 H) 6,83 (d, 1 H) 7,46 (dd, 1 H) 8,06 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 2

2-oxopropanthioamit

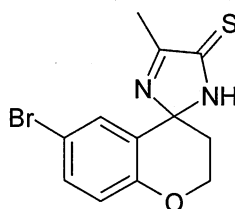


Khuấy dung dịch chứa axetyl xyanua (140 ml, 1764,24 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (850 ml) ở nhiệt độ -10 °C trong khi hydro sulfua (Sigma-Aldrich lecture bottle) được sục qua dung dịch này. Việc bổ sung hydro sulfua được dừng lại sau 15 phút và cho vào từ từ triethylamin (1,230 ml, 8,82 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (13 ml) vào hỗn hợp được khuấy này trong thời gian 30 phút (phản ứng toả nhiệt). Việc bổ sung hydro sulfua được tiếp tục trong thời gian 3 h ở nhiệt độ 5 °C, 3 h ở nhiệt độ 10 °C và qua đêm ở nhiệt độ 15 °C. Khí nitơ được cho sục qua dung dịch này trong thời gian 30 phút, tiếp đó là làm bay hơi các chất dễ bay hơi. Hỗn hợp gồm heptan (100 ml) và EtOAc

(100 ml) được cho vào phần còn lại. Chất rắn được lọc ra (79 g, hiệu suất 43%) và dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel nút ngắn, với rửa giải bằng 50% etylaxetat trong heptan để tạo ra 79 g (hiệu suất 43%) của hợp chất nêu ở đề mục này. Cả hai lần tinh chế tổng cộng 158 g, hiệu suất 87%) chứa sản phẩm nêu ở đề mục có độ tinh khiết thích hợp theo GC-MS: MS (ES+) m/z 104 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 3

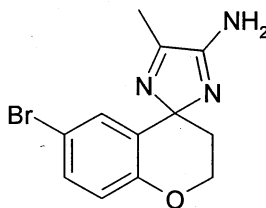
6-bromo-4'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-5'(1'H)-thion



Hoà tan N-(6-bromochroman-4-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,0 g, 6,0 mmol, Hợp chất trung gian 1) trong dioxan khô (2 ml), và cho 4M HCl trong dioxan (15 ml, 60,00 mmol) vào. Chất kết tủa màu trắng bắt đầu được tạo ra. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 h. Hỗn hợp này được pha loãng với Et₂O khô (50 ml) và được lọc chân không. Bã lọc ép này được rửa bằng Et₂O khô (50 ml), sau đó ngay được hoà tan bằng cách lắc trong NaHCO₃ (trong nước) và CH₂Cl₂. Pha hữu cơ này được làm khô (K₂CO₃) và làm bay hơi để tạo ra 6-bromochroman-4-imin (1,3 g, 5,7 mmol). Chất rắn này được hoà tan cùng với 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 1,7 g, 17 mmol, Hợp chất trung gian 2) trong metanol khô (5 ml) và dung dịch thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 12 h. Làm bay hơi trên silica và tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,39 g, hiệu suất 21%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,18 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 4,35 - 4,40 (m, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 311 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 4

6-bromo-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin



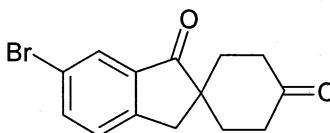
Hoà tan 6-bromo-4'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-5'(1'H)-thion (0,10 g, 0,32 mmol, Hợp chất trung gian 3) trong MeOH (1 ml) và cho 7M amoniac trong MeOH (4 ml, 28 mmol) vào. Gia nhiệt dung dịch này ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 12 h trong bình nhỏ được gắn kín. Làm bay hơi dung dịch này trong chân không. Việc xử lý bằng 7M amoniac được lặp lại theo cùng một cách thêm một lần nữa. Làm bay hơi trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (73 mg, hiệu suất 77%) chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước sau. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,11 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 4,53 (m, 2 H), 4,98 (br s, 2 H), 6,66 (m, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 7,22 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 5

6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-indane]-1'-on

Phương pháp A

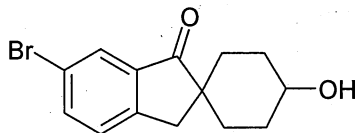
Bước 1: 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion



Cho Kali tert-butoxit (7,50 g, 66,81 mmol) từng phần vào 6-bromo-2,3-đihydro-1H-inden-1-on (11,75 g, 55,67 mmol) và methyl acrylat (11,05 ml, 122,5 mmol) trong THF (55 ml) ở điều kiện lạnh trong bể đá. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1,5 h ở nhiệt độ trong phòng. Cho nước (80 ml) và KOH (3,12 g, 55,7 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 75 °C và sau đó ở nhiệt độ 60 °C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nd 0 °C, và chất kết tủa tạo ra được lọc ra và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (11,69 g, hiệu suất 72%). ^1H NMR (500 MHz,

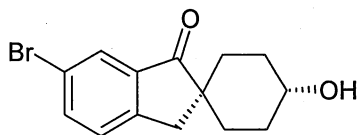
CDCl_3) δ ppm 1,83 - 1,92 (m, 2 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H), 2,40 - 2,50 (m, 2 H), 2,71 (dt, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,92 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: 6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Hoà tan 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion (Hợp chất trung gian 5 Bước 1, 6,1 g, 20,8 mmol) trong THF (220 ml) và làm lạnh xuống nhiệt độ -65°C . Cho natri borohyđrua (0,354 g, 9,36 mmol) cho vào và bể làm lạnh được bỏ ra. Hỗn hợp này được để đến nhiệt độ 0°C (vào khoảng 30 phút). Cho nước (10 ml) vào, và phần lớn dung môi hữu cơ được loại ra bằng cách làm bay hơi. Phần còn lại được phân bố giữa EtOAc (100 ml), và dung dịch nước của NaCl (50 ml). Pha hữu cơ này được làm khô (MgSO_4) và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm, sản phẩm này được kết hợp với sản phẩm thu được bổ sung theo cách tương tự bắt đầu từ 14,6 g 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion. Tiến hành tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (120 g silica, gradient giải hấp: CH_2Cl_2 đến $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90: 10)) để tạo ra 13,6 g (hiệu suất 66%) hợp chất nêu ở đề mục này. Chất liệu thu được này bao gồm hỗn hợp 80: 20 của chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2. Mẫu phân tích của các chất đồng phân này được phân tách bằng cách sắc ký nhanh (heptan/EtOAc gradient) để tạo ra:

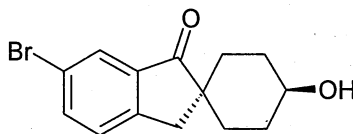
Chất đồng phân 1: (1r,4r)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on:



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,20 - 1,43 (m, 4 H), 1,49 - 1,62 (m, 2 H), 1,79 - 1,89 (m, 2 H), 2,99 (s, 2 H), 3,39 - 3,50 (m, 1 H), 4,68 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ và

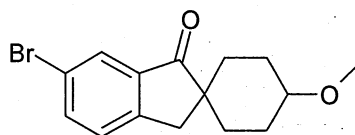
Chất đồng phân 2: (1s,4s)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-

1'(3'H)-on:



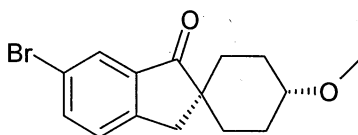
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 - 1,20 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,65 - 1,76 (m, 2 H), 1,93 (td, 2 H), 2,98 (s, 2 H), 3,83 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,84 (dd, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Bước 3: 6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on

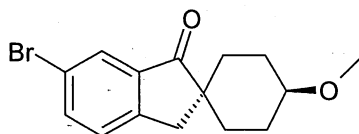


Hoà tan hỗn hợp gồm chất đồng phân of 6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 5 Bước 2, 12,7 g, 43,0 mmol) trong THF (210 ml) dưới khí N_2 và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C . Cho từng phần kali tert-butoxit (5,79 g, 51,6 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 25 phút. Cho metyl iôđua (4,30 ml, 68,8 mmol) vào. Bể làm lạnh được bỏ ra, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Cho kali tert-butoxit (0,483 g, 4,30 mmol) bổ sung vào làm hai lần, lần lượt sau 2 h và 3 h, và sau đó khuấy hỗn hợp này trong thời gian 2 h. Cho nước (100 ml) vào và dung dịch thu được được phân bố giữa dung dịch NaCl trong nước (200 ml), và EtOAc (200 ml). Pha nước được chiết bằng một phần EtOAc nữa (100 ml). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4) và làm bay hơi để tạo ra 12,5 g (hiệu suất 94%) hỗn hợp (vào khoảng 80: 20):

Chất đồng phân 1: (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on:



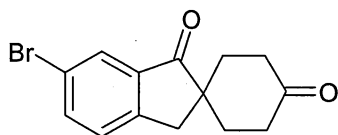
và Chất đồng phân 2: (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on:



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , các tín hiệu cho Chất đồng phân 1) δ ppm 1,20 - 1,32 (m, 2 H), 1,40 - 1,48 (m, 2 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,97 - 2,07 (m, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 3,15 - 3,23 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 7,56 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

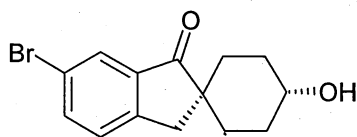
Phương pháp B

Bước 1: 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion



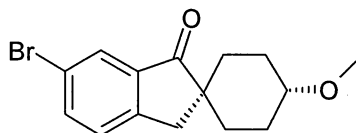
Khuấy 6-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (800 g, 3,79 mol) và methyl acrylat (787 ml, 8,72 mol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (4 L) ở nhiệt độ 28 °C. Cho từng giọt dung dịch kali tert-pentoxit trong toluen (1,7 M, 2,68 L, 4,55 mol) vào đồng thời giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 °C đến 43 °C. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 0,5 h ở nhiệt độ 25 °C. Cho nước (4 L) vào và sau 10 phút cho KOH (383 g, 6,82 mol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến hồi lưu và chưng cất tách dung môi hữu cơ ra trong thời gian 4 h. Hỗn hợp này được làm nguội xuống 10 °C, và chất kết tủa tạo ra được lọc ra và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (837 g, hiệu suất 75%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,74 - 1,85 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 2,34 (m, 2 H), 2,52 - 2,60 (m, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 7,79 - 7,83 (m, 1 H), 7,89 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: (1r,4r)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Cho từ từ ở nhiệt độ 0 °C phức hợp boran tert-butylamin (5,70 g, 65,49 mmol) trong DCM (50 ml) vào 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-dion (Hợp chất trung gian 5 Bước 1, 50,52 g, 172,3 mmol) trong DCM (250 ml). Sau 40 phút cho HCl đặc (20 ml) tiếp đó là 20 % NaCl (70 ml) vào. Hỗn hợp này được để đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 30 phút. Các pha này được tách ra và cho DCM (40 ml) và H₂O (10 ml) vào pha nước. Pha hữu cơ này được kết hợp, cô đặc và sấy khô trong chân không qua đêm để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (52,4 g, hiệu suất 100%) dưới dạng hỗn hợp của sản phẩm nêu ở đề mục (hiệu suất 83%) và chất đồng phân không đối quang kia (1s,4s)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (17%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, các tín hiệu cho cả hai chất đồng phân) δ ppm ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39-1,50 (m, 3 H), 1,67-1,85 (m, 3 H) 2,05-2,12 (m, 2 H) 2,96 (s, 0,34 H), 2,98 (s, 1,68 H), 3,76 (m, 0,83 H), 4,04 (m, 0,17 H), 7,34 (m, 1 H) 7,70 (m, 1 H) 7,88 (d, 1 H); MS (ES⁺) m/z 295 [M+H]⁺.

Bước 3: (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on

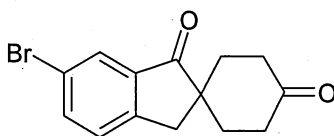


Gia nhiệt (1r,4r)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 5 Bước 2, 50,9 g, 172 mmol) (chứa 17% of (1s,4s)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on), metyl iodua (18,33 ml, 293,1 mmol) và 2-Me THF (360 ml) đến nhiệt độ 30 °C dưới khí N₂. Cho từng giọt dung dịch kali tert-pentoxit trong toluen (1,7 M trong toluen, 203 ml, 344 mmol) vào trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được để đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 h. Nước (250 ml) được cho vào và sau 10 phút các pha đã được khuấy này được tách. Pha hữu cơ này được rửa bằng nước (140 ml), cô đặc và làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn. Cho 300 ml MeOH vào chất rắn này và gia nhiệt hỗn hợp này đến hồi lưu. Nước được

cho vào (30 ml) tiếp đó là hồi lưu trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được để từ từ để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân đơn (31 g, 58% hiệu suất): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (m, 2 H) 1,52 (m, 2 H) 1,77 (td, 2 H) 2,16 (m, 2 H) 2,98 (s, 2 H) 3,28 (m, 1 H) 3,40 (s, 3 H) 7,35 (d, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 7,88 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

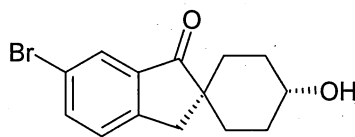
Phương pháp C

Bước 1: 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-dion



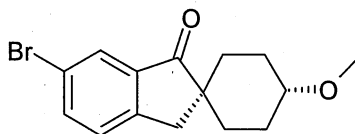
Cho từ từ methyl acrylat (6,6 L, 73 mol) làm ba phần bằng nhau (mỗi phần 2,2 L, 24,6 mol) vào hỗn hợp gồm 6-bromo-1-indanon (8,00 kg, 37,9 mol), THF (16 L) và kali tert-butoxit (210 g, 1,87 mol) ở nhiệt độ vào khoảng 20-30 °C. Cho kali tert-butoxit bổ sung (86 g, 0,77 mol), đã được hoà tan trong THF (0,39 L), vào sau khi bổ sung lần đầu methyl acrylat. Cho thêm kali tert-butoxit (86 g, 0,77 mol), đã được hoà tan trong THF (0,39 L), vào sau lần bổ sung thứ hai methyl acrylat. Sau đó, cho từ từ dung dịch kali tert-butoxit (4,64 kg, 41,3 mol) trong THF (21 L) vào ở nhiệt độ 20-30 °C. Dung môi (21,5 L) được chưng cất ra ở nhiệt độ 65 °C và sau đó cho hỗn hợp gồm nước (49 L) và 50% KOH trong nước (2,3 L, 30 mol) vào trong thời gian khoảng 10 phút ở nhiệt độ thấp hơn 60 °C. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian khoảng 6 h, sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 20 °C trong thời gian 1 h. và sau đó được lọc sau khi giữ ở nhiệt độ 20 °C trong thời gian khoảng 12 h. Chất rắn được rửa bằng hỗn hợp gồm nước (8 L) và THF (4 L), và sau đó làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,47 kg, ở 92% w/w thử nghiệm NMR, 23,4 mol, hiệu suất 62%): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,78 - 1,84 (m, 2 H), 1,95 (td, 2 H), 2,32 - 2,38 (m, 2 H), 2,51 - 2,59 (m, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,89 (m, 1 H).

Bước 2: (1r,4r)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Gia nhiệt 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-dion (Hợp chất trung gian 5 Bước 1, 750 g, 2,56 mol) và propan-2-ol (9,855 L) đến hồi lưu và cho NaOH (100 g, 2,50 mol) làm 2 phần vào hỗn hợp này. Gia nhiệt hỗn hợp này đến hồi lưu trong thời gian 2 h. Loại 5 L dung môi ra bằng cách chưng cất chân không. Cho toluen (2 L) vào và loại 2 L dung môi ra bằng cách chưng cất chân không. Cho toluen (3 L) tiếp đó là 2 M HCl (1,278 L, 2,56 mol) vào hỗn hợp này trong điều kiện có khuấy. Các pha này được tách ra và pha hữu cơ này được rửa bằng nước (2,0 L). Cô đặc pha hữu cơ này và cho toluen (2 L) vào và sau đó cô đặc hỗn hợp này. Cho 2-metyl-tetrahydrofuran (1 L) vào và sau đó tách loại 0,5 L dung môi này bằng cách chưng cất chân không, hỗn hợp thu được này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. Hợp chất nêu ở đề mục này là hỗn hợp với chất đồng phân không đối quang (1s,4s)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on theo tỷ lệ 7: 3 (được đo bằng phân tích HPLC và NMR): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , các tín hiệu cho cả hai chất đồng phân) δ ppm 1,40 - 1,52 (m, 3 H), 1,70 - 1,84 (m, 3 H), 2,04 - 2,11 (m, 2 H), 2,97 (s, 0,62 H), 3,00 (s, 1,38 H), 3,73 - 3,81 (m, 0,7 H), 4,04 (m, 0,3 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,89 (m, 1 H).

Bước 3: (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on

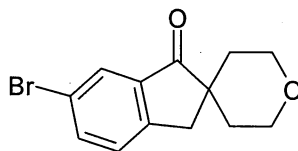


Cho phức hợp boran tert-butylamin (820 g, 9,4 mol) đã được hoà tan trong DCM (3,6 L) vào huyền phù chứa 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-dion (Hợp chất trung gian 5 Bước 1, 7,46 kg, ở thử nghiệm NMR 92% w/w, 23,4 mol) trong DCM (41 L) ở nhiệt độ khoảng 0-5 °C trong thời gian khoảng 40 phút. Sau khoảng 1 h, cho dung dịch chứa NaCl (2,68 kg), nước (12,9 L) và 37% axit clohydric (2,5 L, 31 mol) vào. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ khoảng 15 °C và các pha này được tách riêng sau khi lắng đọng lên các lớp. Pha DCM, chứa (1r,4r)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-

inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 5 Bước 2), được đưa trở lại bình phản ứng, cùng với methyl metansulfonat (2,59 L, 30,5 mol) và tetrabutylamoni clorua (130 g, 0,47 mol). Sau đó cho 50% NaOH trong nước (13 L, 229 mol) vào hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh này trong thời gian khoảng 1 h. ở nhiệt độ khoảng 20 °C. Sau khi giữ trong thời gian khoảng 16 h., cho nước (19 L) vào và pha nước được loại ra sau khi tách. Dung môi (34 L) được chưng cất ra ở áp suất khí quyển và sau đó thêm một phần dung môi nữa (20 L) được chưng cất ra đồng thời bổ sung EtOH (20 L) thành 5 phần bằng nhau. Cho EtOH (14 L) vào và dung dịch này được làm lạnh xuống nhiệt độ 25 °C. Một phần mẫu (0,3 L) được lấy ra ở nhiệt độ 40 °C trong quá trình làm lạnh. Mẫu này được kết tinh tự phát và được nạp trở lại bình phản ứng ở nhiệt độ 25 °C. Sau khi gia nhiệt lại xuống nhiệt độ khoảng 40 °C, cho nước (14 L) vào trong thời gian khoảng 20 phút. Làm nguội huyền phù đặc này xuống nhiệt độ khoảng 20 °C và được giữ trong thời gian 16 h. trước khi lọc. Chất rắn này được rửa bằng hỗn hợp gồm nước (4,8 L) và EtOH (6,4 L) và sau đó làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (chứa 4,6% Chất đồng phân 2: (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on bằng phân tích HPLC) (5,57 kg, ở thử nghiệm NMR 91%, 16,4 mol, hiệu suất 70%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22-1,32 (m, 2 H), 1,41 - 1,48 (m, 2 H), 1,56 (td, 2 H), 1,99 - 2,07 (m, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 3,16 - 3,23 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 7,56 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H).

Hợp chất trung gian 10

6-bromo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[inden-2,4'-pyran]-1(3H)-on

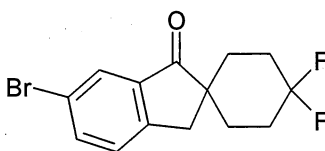


Cho từng giọt dung dịch chứa kali tert-butoxit (3,94 g, 35,1 mmol) trong t-BuOH (35 ml) trong thời gian 15 phút vào dung dịch chứa 6-bromo-1-indanon (3,53 g, 16,73 mmol) trong 2-methyl-tetrahydrofuran (350 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. Sau 15 phút cho bis(2-bromoethyl) ete (2,102 ml, 16,73 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 h. Cho kali tert-butoxit (0,938 g, 8,36 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được tôi bằng

NH₄Cl bão hoà trong nước (150 ml) và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50 ml) và Et₂O (50 ml). Rửa lớp hữu cơ hỗn hợp bằng nước muối (100 ml), làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc. Phần cặn tạo ra được hấp thụ trong DCM, cô đặc trên silicagel và được tinh chế trên cột rửa giải silicagel bằng 0-40% EtOAc trong heptan để tạo ra 1,14 g (hiệu suất 24%) hợp chất nêu ở đề mục này; MS (ES⁺) m/z 281 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 11

6'-bromo-4,4-điflo-spiro[xyclohexan-1,2'-indane]-1'-on

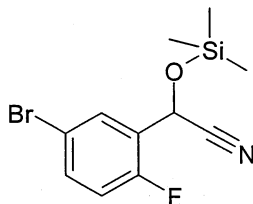


Cho dung dịch chứa 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-dion (Hợp chất trung gian 5 Phương pháp A Bước 1, 2 g, 6,82 mmol) trong DCM (10 ml) vào dung dịch chứa 4-tert-butyl-2,6-đimetylphenylsulfur triflorua (FLUOLEADTM) (3,24 g, 13,0 mmol) và EtOH (0,159 ml, 2,73 mmol) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch 1 M NaOH (5 ml) trong nước đã được làm lạnh và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Pha nước được chiết bằng DCM hai lần. Pha hữu cơ kết hợp được cô đặc và tinh chế sản phẩm thô trên cột silica (gradient EtOAc/n-heptan 0-20%). Hai mẻ này được gom lại. Mẻ 1 choe 2,2 g (độ tinh khiết bằng HPLC, dò uv 42%) và mẻ 2 gave 819 mg (độ tinh khiết bằng HPLC, dò uv 62%). Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,57 - 1,66 (m, 2 H), 1,83 - 1,98 (m, 2 H), 2,00 - 2,08 (m, 2 H), 2,26 - 2,38 (m, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,89 (d, 1 H).

Hợp chất trung gian 12

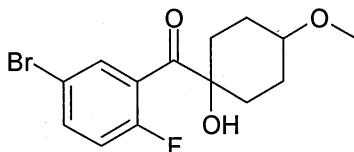
5-bromo-4'-metoxy-3H-spiro[benzofuran-2,1'-xyclohexan]-3-on

Bước 1: 2-(5-bromo-2-flophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril



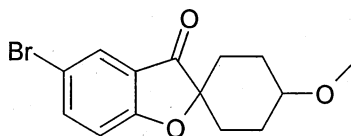
Cho DMAP (0,203 g, 1,73 mmol) tiếp đó là trimethylsilyl xyanua (18,24 g, 183,8 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-flo-benzaldehyt (30,45 g, 150 mmol) trong THF (250 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 h và sau đó cô trong chân không để tạo ra 45,8 g (hiệu suất theo định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,71 (m, 6 H), 2,31 (m, 2 H), 3,32 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 7,03 (d, $J=9,20$ Hz, 1 H), 7,36 (t, $J=8,80$, 2,00 Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=2,00$ Hz, 1 H).

Bước 2: (5-bromo-2-flophenyl)(1-hydroxy-4-metoxycyclohexyl)metanon



Cho từng giọt LiHMDS (1,0 M, 165 ml, 165 mmol) vào dung dịch chứa 2-(5-bromo-2-flophenyl)-2-((trimethylsilyl)oxy)axetonitril (Hợp chất trung gian 12 Bước 1, 45,80 g, 150 mmol) trong axetonitril (250 ml) at -78°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 1,5 h và cho từ từ dung dịch chứa 4-metoxycyclohexanon (Lee, C. K.; Lee, I.-S. H.; Noland, W. E. *Heterocycles*, 2007, 71, 419-428) (20,3 g, 150 mmol) trong THF (30 ml) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 3 h. Cho 1M HCl trong nước (300 ml) vào ở nhiệt độ -78°C , và hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Các pha này được tách riêng và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 500 ml). Dịch chiết gộp lại này được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô trong chân không để tạo ra 57 g chất liệu thô này. Một phần sản phẩm thô (30 g) được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 50% EtOAc trong EtOAc trong hexan để tạo ra 9,24 g hợp chất nêu ở đề mục này.

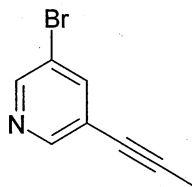
Bước 3: 5-bromo-4'-metoxy-3H-spiro[benzofuran-2,1'-xyclohexan]-3-on



Gia nhiệt hỗn hợp gồm (5-bromo-2-flophenyl)(1-hydroxy-4-metoxycyclohexyl)metanon (Hợp chất trung gian 12 Bước 2, 1,05 g, 3,17 mmol) và kali tert-butoxit (0,445 g, 3,80 mmol) trong THF (10 ml) trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 30 phút. Tách loại dung môi này trong chân không và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient từ 0 đến 15% EtOAc trong hexan để tạo ra 388 mg (hiệu suất 39%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,71 (m, 6 H), 2,31 (m, 2 H), 3,32 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 7,03 (d, $J=9,20$ Hz, 1 H), 7,36 (t, $J=8,80$, 2,00 Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=2,00$ Hz, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 14

3-bromo-5-(prop-1-ynyl)pyridin

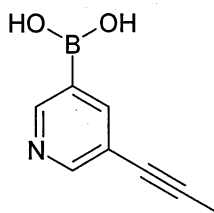


Trộn 3,5-đibromopyridin (30 g, 127 mmol), đồng(I) iodua (7,24 g, 38,0 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (4,39 g, 3,80 mmol) trong toluen (120 ml) dưới khí quyển nitơ. Cho 1-(trimetylsilyl)-1-propyn (26,36 ml, 164,5 mmol), trietylamin (53,0 ml, 380 mmol) và tetra-*n*-butylamon florua (12,66 ml, 12,66 mmol) vào. gia nhiệt hỗn hợp này đến hồi lưu và khuấy dưới khí quyển nitơ qua đêm. Cho nước (100 ml) được cho vào hỗn hợp phản ứng này và được lọc và các pha này được tách riêng. Pha hữu cơ này được rửa bằng 1 M HCl trong nước (100 ml). Pha hữu cơ này được cô đặc và hoà tan trong MeOH (200 ml), lọc và cô đặc. Hỗn hợp này được hoà tan trong DCM và được làm bay hơi bằng silicagel đến khô, và sau đó đưa vào cột silicagel (300 g). Sản phẩm này được rửa giải bằng gradient của EtOAc (0-5%) trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm

tinh khiết được kết hợp lại và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (16,39 g, hiệu suất 66%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,08 (s, 3 H), 7,82 (t, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,55 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 197,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 15

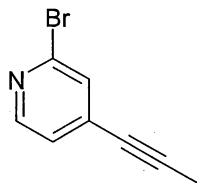
Axit 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic



Trộn 3-bromo-5-(prop-1-ynyl)pyridin (Hợp chất trung gian 14, 25 g, 117 mmol), 2-metyl-tetrahydrofuran (60 ml), toluen (200 ml) và triisopropyl borat (33,2 ml, 140,78 mmol) với nhau. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Cho từng giọt $n\text{-BuLi}$ (59,8 ml, 149,5 mmol) vào hỗn hợp lạnh này trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Cho 2M HCl trong nước (100 ml) vào. Sau đó, hỗn hợp này được để đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 20 phút. Pha hữu cơ và pha nước được tách riêng. Pha hữu cơ này được chiết bằng NaOH (2M trong nước) (2x100 ml). Các pha nước được kết hợp lại và điều chỉnh độ pH đến pH 5. Sản phẩm này được chiết bằng 2-metyl-THF (2x100 ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (16,47 g, hiệu suất 87%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 8,21 (br. s., 1 H) 8,53 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 162,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 16

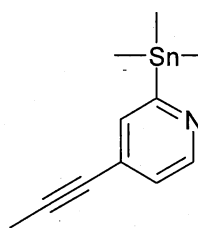
2-bromo-4-(prop-1-ynyl)pyridin



Cho 1-(trimetylsilyl)-1-propyn (1,054 ml, 7,04 mmol), trietylamin (3,24 ml, 23,25 mmol) và tetrabutylamoni florua (1 M trong THF, 7,04 ml, 7,04 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromo-4-iodopyridin (2 g, 7,04 mmol), đồng(I) iotua (0,080 ml, 2,11 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,407 g, 0,35 mmol) trong toluen (85 ml) và khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc phần cận tạo ra được phân bố giữa nước (10 ml) và DCM (10 ml) và rót vào thiết bị tách pha. Pha hữu cơ này được thu gom, và pha nước được chiết một lần bằng DCM (10 ml). Lớp hữu cơ hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 0% đến 30% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,195 g, hiệu suất 87%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,11 (s, 3 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,35 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MS (APCI+) m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 17

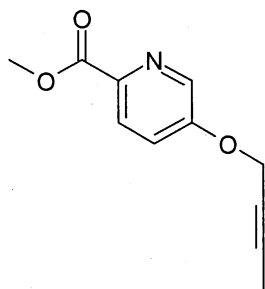
4-(prop-1-ynyl)-2-(trimetylstannyl)pyridin



Hoà tan 2-bromo-4-(prop-1-ynyl)pyridin (Hợp chất trung gian 16, 1,077 g, 5,49 mmol) trong toluen (30 ml) và cho 1,1,1,2,2,2-hexametyldistanan (2,278 ml, 10,99 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,635 g, 0,55 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 80 °C qua đêm dưới khí argon. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc qua tấm diatomit và cô trong chân không. Cho toluen (20 ml) vào và cô hỗn hợp này trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo: MS (APCI+) m/z 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 18

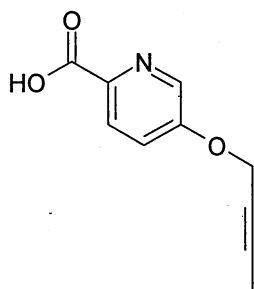
Metyl 5-(but-2-ynyloxy)picolinat



Cho methyl 5-hydroxypicolinat (1,3 g, 8,49 mmol), triphenylphosphin (3,34 g, 12,73 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (2,507 ml, 12,73 mmol) ở nhiệt độ 0 °C vào dung dịch chứa but-2-yn-1-ol (0,635 ml, 8,49 mmol) trong THF (30 ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 ngày. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này và tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient heptan/EtOAc để tạo ra 1,42 g (hiệu suất 82%) của hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,87 (t, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 4,79 (q, 2 H), 7,41 (dd, 1 H), 8,11 - 8,20 (m, 1 H), 8,49 (d, 1 H).

Hợp chất trung gian 19

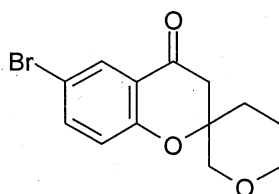
Axit 5-(but-2-ynyloxy)picolinic



Cho lithi hydroxit (0,871 g, 20,76 mmol) đã được hoà tan trong nước (5 ml) vào hỗn hợp phản ứng gồm dung dịch chứa methyl 5-(but-2-ynyloxy)picolinat (Hợp chất trung gian 18, 1,42 g, 6,92 mmol) trong THF (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 ngày khuấy trộn, hỗn hợp phản ứng này được chia tách giữa nước và EtOAc. Pha nước được axit hóa bằng dung dịch HCl trong nước (2M) và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô trên MgSO_4 và cô đặc để tạo ra 0,60 g (hiệu suất 45%) hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,84 (t, 3 H), 4,87 (q, 2 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H); MS (ES^+) m/z 192 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 26

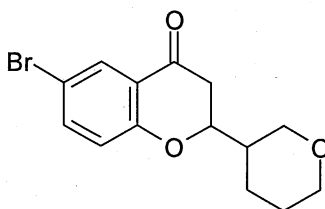
6-bromo-5',6'-đihydro-4'H-spiro[chromen-2,3'-pyran]-4(3H)-on



Khuấy dung dịch gồm 1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)etanon (8,2 g, 38,13 mmol), đihydro-pyran-3-on (4,96 g, 49,57 mmol) và pyrrolidin (4,12 ml, 49,57 mmol) trong toluen (80 ml) ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 1 h. Nhiệt độ được tăng lên đến hồi lưu, và hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong thời gian 22 h. Một phần đihydro-pyran-3-on (0,5 g 5 mmol) bổ sung được cho vào và hỗn hợp này được cho hồi lưu trong 24 h nữa. Hỗn hợp này được để đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó cho nước (50 ml) tiếp đó là EtOAc (100 ml) vào. Lớp hữu cơ cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của heptan đến 40% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (9 g, hiệu suất 79%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,57 (m, 1 H), 1,72 (ddd, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 2,71 (m, 2 H), 3,51 (d, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,86 (m, 2 H), 6,96 (d, 1 H), 7,57 (dd, 5 H), 7,97 (d, 4 H); MS (ES $^+$) m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 27

6-bromo-2-tetrahydropyran-3-yl-chroman-4-on

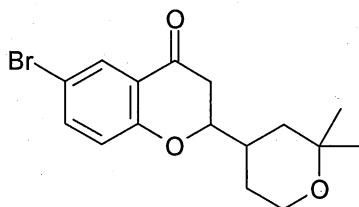


Gia nhiệt dung dịch chứa 1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)etanon (18 g, 83,70 mmol), tetrahydro-2H-pyran-3-carbaldehyt (9,55 g, 83,70 mmol) và pyrrolidin (6,95 ml, 83,70 mmol) trong MeOH (125 ml) đến hồi lưu trong thời gian 4,5 h. Hỗn hợp này được để đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Phần còn lại được hoà tan trong EtOAc (150 ml)

và rửa liên tiếp bằng 1M NaOH (80 ml), 1M HCl (80 ml), và nước muối (80 ml). Pha hữu cơ này được cô đặc, tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh với gradient của 10% EtOAc trong heptan đến 40% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (18 g, hiệu suất 69%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50 (m, 3 H), 1,79 (m, 0,5 H), 1,94 (m, 1,5 H), 2,67 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 3,78 (m, 1 H), 3,84 (m, 0,5 H), 4,04 (dd, 0,5 H), 4,44 (m, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,79 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 28

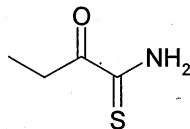
6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydropyran-4-yl)chroman-4-on



Gia nhiệt dung dịch gồm 1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)etanon (13,5 g, 62,78 mmol), 2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt (9,40 g, 62,78 mmol) và pyrrolidin (5,22 ml, 62,78 mmol) trong MeOH (125 ml) đến hồi lưu trong thời gian 3 h. Hỗn hợp này được để đến nhiệt độ trong phòng và sau đó cô đặc. Phần còn lại được hoà tan trong EtOAc (100 ml) và rửa liên tiếp bằng 1M NaOH (60 ml), 1M HCl (60 ml), và nước muối (60 ml). Pha hữu cơ này được cô đặc và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh với gradient của 10 % EtOAc trong heptan đến 40% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (16,22 g, hiệu suất 76%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (m, 6 H), 1,26 (m, 2 H), 1,52 (m, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 2,12 (ddd, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 4,32 (ddd, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,78 (d, 1 H); MS (ES-) m/z 337 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Hợp chất trung gian 29

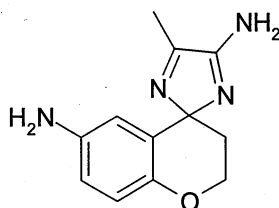
2-oxobutanthioamit



Sục hydro sulfua qua dung dịch chứa propionyl xyanua (25 g, 300,88 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (200 ml) ở nhiệt độ -10°C trong thời gian 10 phút. Việc bổ sung hydro sulfua được dừng lại và cho từng giọt triethylamin (0,419 ml, 3,01 mmol, dưới dạng dung dịch trong 2-metyl-tetrahydrofuran (4 ml)) vào trong thời gian 10 phút. Việc bổ sung hydro sulfua được tiếp tục trong thời gian 1,5 h ở nhiệt độ -10°C trước khi việc bổ sung được dừng lại và bình được sục bằng khí nitơ trong thời gian 2,5 h, trong thời gian đó hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô đặc và phần cặn tạo ra được hấp thụ trong 1: 1 EtOAc: heptan và được chuyển qua nút ngắn silica để tạo ra 30,2 g (hiệu suất 86%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (t, 3 H), 2,93 (q, 2 H), 9,79 (br. s., 1 H), 10,20 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 118 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 30

5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4',6'-điamin

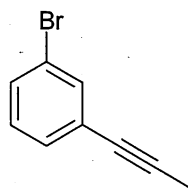


Khuấy hỗn hợp gồm 6-bromo-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin (Hợp chất trung gian 4, 115 mg, 0,39 mmol), trans-4-hydroxy-L-prolin (51 mg, 0,39 mmol), CuI (37 mg, 0,20 mmol), và K_2CO_3 (162 mg, 1,17 mmol) in DMSO (0,9 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Cho amoniac, (30-33% in H_2O , 0,37 ml, 5,86 mmol) vào và hỗn hợp này được xử lý vi sóng chiếu xạ ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 3 h. Hỗn hợp này được pha loãng với DMSO và nước và được lọc qua tấm diatomit. NaCl (s) được cho vào và hỗn hợp trong nước này được chiết bằng EtOAc (5x35 ml). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh (4 g silica, dung môi rửa giải:

$\text{CHCl}_3/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$ gradient) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (59 mg, hiệu suất 65%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,76 - 1,92 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 4,18 - 4,34 (m, 2 H), 4,45 (br. s., 2 H), 5,69 (d, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,45 (br. s., 2 H), 6,50 (d, 1 H); MS (ES^+) m/z 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 31

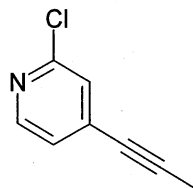
1-bromo-3-(prop-1-ynyl)benzen



Cho 1-(trimetylsilyl)-1-propyn (1,6 ml, 10,6 mmol), trietylamin (4,9 ml, 35,0 mmol) và dung dịch 1M tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (10,6 ml, 10,6 mmol) vào dung dịch chứa 1-bromo-3-iodobenzen (3,0 g, 10,6 mmol), đồng(I) iotua (0,61 g, 3,2 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,61 g, 0,53 mmol) trong toluen (20 ml). Khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước và Et_2O và pha hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và cô trong chân không. Phần còn lại được lọc qua nút silica và rửa giải bằng heptan (4x25 ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,6 g, hiệu suất 80%): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,05 (s, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H); MS (CI) m/z 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 32

2-clo-4-(prop-1-ynyl)pyridin

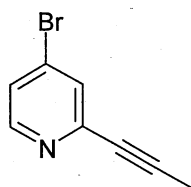


Cho 4-bromo-2-clopyridin (1,00 g, 5,20 mmol), 1-(trimetylsilyl)-1-propyn (0,846 ml, 5,72 mmol), đồng(I) iotua (99 mg, 0,52 mmol), và

tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (90 mg, 0,08 mmol) hấp thụ trong toluen (14 ml) trong bình vi sóng. Cho tetra-N-butylamoni florua (1M trong THF) (6 ml, 6,00 mmol) vào và miệng bình phản ứng này được đậy lại và được gia nhiệt ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc qua diatomit, và sau đó cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của EtOAc trong heptan (0-50%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (530 mg, hiệu suất 67%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,11 (s, 3 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H).; MS (ES+) m/z 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 33

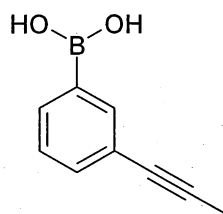
4-bromo-2-(prop-1-ynyl)pyridin



Hợp chất nêu ở đề mục này (0,560 g, 57% hiệu suất) được điều chế như mô tả cho Hợp chất trung gian 32 bắt đầu từ 4-bromo-2-iodopyridin (1,42 g, 5,00 mmol): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,08 (s, 3 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 8,39 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 34

Axit 3-(prop-1-ynyl)phenylboronic

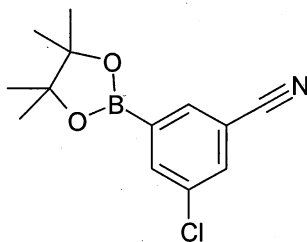


Cho từng giọt n-butyl lithi (2,5 M trong hexan, 3,7 ml, 9,4 mmol) vào dung dịch chứa 1-bromo-3-(prop-1-ynyl)benzen (Hợp chất trung gian 31, 1,66 g, 8,51 mmol) và triisopropyl borat (2,2 ml, 9,4 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) và toluen (15 ml) ở nhiệt độ -78 °C dưới khí quyển argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 30 phút. và

sau đó được để đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 h. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ -78°C , và 3 M axit clohydric trong nước được cho vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp này được kiềm hoá bằng cách bổ sung KOH rắn. Cho 2-metyl-tetrahydrofuran vào trong điều kiện có khuấy và chất rắn thu được này được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này 1,0 g (hiệu suất 75%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,01 (s, 3 H), 6,92 - 7,03 (m, 1 H), 7,09 - 7,20 (m, 1 H), 7,55 - 7,79 (m, 2 H).

Hợp chất trung gian 35

3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzonitril

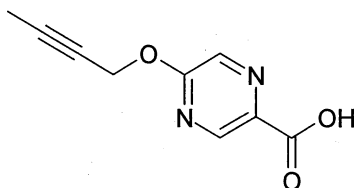


Cho huyền phù 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (665 mg, 2,62 mmol), 3-clo-5-iodobenzonitril (345 mg, 1,31 mmol), và kali axetat (386 mg, 3,93 mmol) trong đioxan (5 ml) được loại khí bằng dòng argon trong vài phút. Cho $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (53,5 mg, 0,07 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu dưới khí N_2 trong thời gian 4 h. Hỗn hợp này được để nguội và sau đó được lọc. Bã lọc ép này được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: heptan /EtOAc gradient) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (69 mg, hiệu suất 20%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 (s, 12 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,90 - 7,94 (m, 1 H), 8,19 (dd, 1 H); MS (CI) m/z 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Lưu ý sản phẩm này không có đáp ứng với UV nhưng được hiện hình ảnh trên TLC bằng tác nhân hiện hình ảnh chứa axit phosphomolybđic và $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$.

Hợp chất trung gian 36

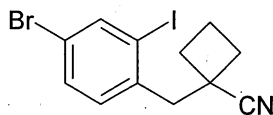
Axit 5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-carboxylic



Cho 2-butyn-1-ol (3,74 ml, 50,0 mmol) và kali tert-butoxit (2,24 g, 20,0 mmol) vào huyền phù chứa axit 5-clo-pyrazin-2-carboxylic (0,79 g, 5,00 mmol) trong DMF (35 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 65 °C qua đêm. Trung hoà hỗn hợp phản ứng này bằng 2 M HCl và sau đó cô trong chân không. Một phần (400 mg) chất liệu thô này được phân bố giữa 0,5 M NaOH và hỗn hợp 1: 1 của heptan và EtOAc. Pha nước được axit hóa nhẹ (pH-3-4) bằng cách bổ sung 1 M HCl. Cho vào NaCl vào huyền phù thu được và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để tạo ra 0,11 g hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,84 (t, 3 H), 5,06 (q, 2 H), 8,42 (d, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 13,38 (br. s., 1 H); MS (ES^+) m/z 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 37

1-(4-bromo-2-iodobenzyl)xyclobutancarbonitril

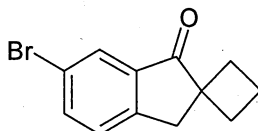


Cho từng giọt lithi diisopropylamit (3,34 ml, 6,68 mmol) vào dung dịch chứa xyclobutancarbonitril (0,417 g, 5,14 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ -78 °C dưới khí quyển argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 30 phút, sau đó cho từ từ từng giọt dung dịch chứa 4-bromo-1-(bromometyl)-2-iodobenzen (xem Caruso, A.; Tovar, J., D. J. Org. Chem. 2011, 76, 2227-2239., 2,51 g, 6,68 mmol) trong THF (8 ml) vào và hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng Khuấy hỗn hợp này trong 3 h nữa và sau đó tôi với nước. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: heptan/etylaxetat 12: 1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,71 g, hiệu suất 89%): ^1H NMR (500 MHz,

CDCl_3) δ ppm 2,08 - 2,34 (m, 4 H), 2,47 - 2,58 (m, 2 H), 3,18 - 3,23 (m, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 8,03 (d, 1 H); GC MS (EI) m/z 375 M^+ .

Hợp chất trung gian 38

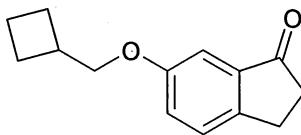
6'-bromospiro[xyclobutan-1, 2'-inden]-1'(3'H)-on



Cho 1-(4-bromo-2-iodobenzyl)xyclobutancarbonitril (Hợp chất trung gian 37, 2,60 g, 6,91 mmol), đã được hoà tan trong THF khô (100 ml) dưới khí quyển argon vào bình thót cổ đã được làm khô. Hỗn hợp thu được này được làm nguội xuống -78°C và sau đó cho từng giọt tert-butyllithi (1,7 M trong pentan, 8,13 ml, 13,83 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 1,5 h ở nhiệt độ -78°C và sau đó hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng MeOH (0,5 ml), tiếp đó là axit clohydric trong nước (2M, 10 ml). Dung dịch thu được cô đặc để tách loại dung môi hữu cơ và sau đó phân chia giữa DCM và nước. Pha hữu cơ này được làm khô trên MgSO_4 và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: heptan/EtOAc 20:1-15:1-10:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,1 g, hiệu suất 63%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,97 - 2,13 (m, 3 H), 2,13 - 2,24 (m, 1 H), 2,45 - 2,60 (m, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,88 (d, 1 H); GC MS (EI) m/z 250 M^+ .

Hợp chất trung gian 39

6'-(xyclobutylmetoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion

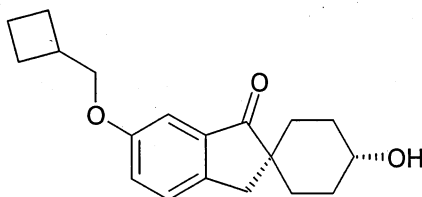


Cho xyclobutylmetanol (2,10 ml, 22,3 mmol), triphenylphosphin (7,97 g, 30,4 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (5,98 ml, 30,4 mmol) vào dung dịch chứa 6-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (3 g, 20,3 mmol) trong THF (140 ml). gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 45°C và được để khuấy qua cuối tuần. Tinh chế sản phẩm thô bằng

sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-10% EtOAc trong heptan để tạo ra 2,56 g (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,81 - 2,03 (m, 4 H), 2,11 - 2,20 (m, 2 H), 2,69 - 2,74 (m, 2 H), 2,78 (dt, 1 H), 3,04 - 3,12 (m, 2 H), 3,96 (d, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,36 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 40

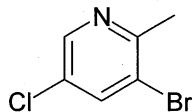
(1r,4r)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Hoà tan 6'-(xyclobutylmetoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion (Hợp chất trung gian 39, 2,35 g, 7,88 mmol) trong tetrahydrofuran (40 ml) và MeOH (3,19 ml, 78,76 mmol). Cho phức hợp boran-trimetylamin (1,26 g, 17,3 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cho monohydrat của axit xitric (23,2 g, 110 mmol) vào tất cả làm một lần, tiếp đó là bổ sung từng giọt nước (2,84 ml, 157 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 4 giờ trước khi pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc hai lần. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO_3 và nước muối, và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô trên cột silicagel (gradient giải hấp 0-50% EtOAc trong n-heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,84 g, hiệu suất 78%, chứa 29% (1s,4s)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on). Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,10 (m, chất đồng phân lượng nhỏ), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,71 (m, chất đồng phân lượng nhỏ), 1,75-1,95 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,84 (m, chất đồng phân lượng nhỏ), 3,98 (d, 2H), 4,42 (d, chất đồng phân lượng nhỏ), 4,66 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,44 (m, 1H); MS (ES+) m/z 301,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 41

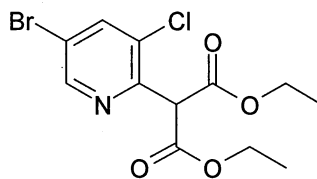
3-bromo-5-clo-2-metylpyridin



Cho 2,3-đibromo-5-clopyridin (1,3 g, 4,70 mmol), axit metylboronic (0,30 g, 5,01 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,50 g, 0,70 mmol) và đioxan (10 ml) vào. Cho K_2CO_3 (dung dịch 2 M trong nước, 7,0 ml, 14,0 mmol) vào và phản ứng này được thực hiện dưới khí N_2 (g). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu trong thời gian 5 h. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 50 °C qua đêm và sau đó được gia nhiệt đến hồi lưu trong thời gian 1 h nữa. Cho axit metylboronic (0,14 g, 2,35 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng này được cho hồi lưu trong thời gian 4 h và được để làm nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc qua nút silica. Cho EtOAc và nước vào và các pha này được tách riêng. Rửa pha hữu cơ này hai lần nữa bằng nước. Pha hữu cơ này được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (12 g SiO_2 , 0-20% MeOH chứa 0,1 M NH_3 trong DCM). Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết được tập trung lại và cô đặc, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (123 mg, hiệu suất 13%): 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 8,29 (d, 1 H), 8,52 (d, 1 H); MS (CI) m/z 206 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 42

Diethyl 2-(5-bromo-3-clopyridin-2-yl)malonat

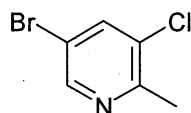


Cho từng giọt diethyl malonat (0,87 ml, 5,7 mmol) vào huyền phù của NaH (55% trong dầu khoáng, 0,27 g, 6,2 mmol) trong DMF (6 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Bể đá được loại ra và khuấy hỗn hợp này dưới khí N_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Cho 5-bromo-2,3-điclopyridin (1,0 g, 4,4 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 120 °C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội và sau đó phân chia giữa nước chứa NaCl và EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh (25 g SiO_2 , heptan/EtOAc gradient) để tạo

ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,8 g, 2 mmol, hiệu suất 52%) chứa phần còn lại của este malonic không phản ứng. MS (ES+) m/z 350 $[M+H]^+$. một phần của chất liệu này được sử dụng như vậy trong bước sau đó.

Hợp chất trung gian 43

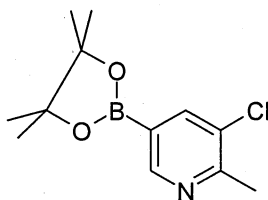
5-bromo-3-clo-2-metylpyridin



Gia nhiệt dung dịch gồm diethyl 2-(5-bromo-3-clopyridin-2-yl)malonat (Hợp chất trung gian 42, 0,41 g, 1,2 mmol) không tinh khiết và HCl đậm đặc trong nước (3 ml) ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 h. Loại các chất dễ bay hơi ra trong chân không, và phần còn lại được được làm đồng bay hơi bằng axetonitril. Chất rắn còn lại (axit được khử carboxylat ở một vị trí) được hoà tan trong dioxan (4,5 ml) và đun hồi lưu qua đêm. Loại các chất dễ bay hơi được ra trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (4 g SiO₂, heptan/EtOAc gradient) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,12 g, hiệu suất 51%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 7,82 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H); MS (CI) m/z 206 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 44

3-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

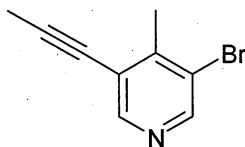


Loại khí của huyền phù chứa 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,836 g, 3,29 mmol), 5-bromo-3-clo-2-metylpyridin (Hợp chất trung gian 43, 0,34 g, 1,65 mmol), và kali axetat (0,485 g, 4,94 mmol) trong dioxan (5 ml) bằng dòng N₂ (g) trong vài phút. Cho PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (0,067 g, 0,08 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu dưới khí N₂ (g) trong thời gian 1,5 h. Hỗn hợp này

được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc. Bã lọc ép này được rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (40 g SiO₂, gradient giải hấp bằng 0-80% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,44 g, hiệu suất theo định lượng): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 (s, 12 H), 2,65 (s, 3 H), 7,95 - 8,03 (m, 1 H), 8,69 (d, 1 H); MS (ES⁺) m/z 172 [M+H]⁺ (khối lượng tương ứng với axit boronic này).

Hợp chất trung gian 45

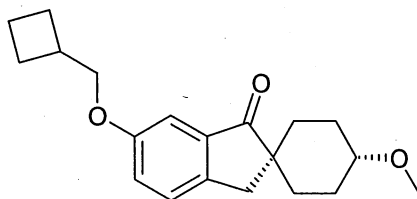
3-bromo-4-metyl-5-(prop-1-ynyl)pyridin



Trộn 3,5-đibromo-4-metylpyridin (0,50 g, 2,0 mmol), 1-(trimetylsilyl)-1-propyn (0,35 ml, 2,4 mmol), đồng(I) iodua (0,11 g, 0,60 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,023 g, 0,02 mmol) trong toluen (2 ml). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng dòng argon trong vài phút. Cho tetra-n-butylamoni florua (1 M trong THF) (2,4 ml, 2,4 mmol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này dưới khí N₂ ở nhiệt độ 70 °C qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước chứa NaHCO₃ trong nước bão hòa và EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (MgSO₄) và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh (40 g SiO₂, heptan/EtOAc gradient) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,067 g, hiệu suất 16%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 8,48 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H); MS (ES⁺) m/z 210 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 46

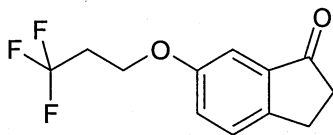
(1r,4r)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Hoà tan (1*r*,4*r*)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 40, chứa 29% chất đồng phân, 1,84 g, 6,13 mmol) trong 2-Me THF (17 ml) dưới khí quyển trơ và làm nguội dung dịch này xuống 0 °C. Cho methyl iodua (0,498 ml, 7,96 mmol) vào, tiếp đó là bổ sung từng phần kali tert-butoxit (0,962 g, 8,58 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 35 °C trong thời gian 1 h. Cho kali tert-butoxit (0,962 g, 8,58 mmol) vào và tiếp tục khuấy. Sau 30 phút nữa, cho một phần mới kali tert-butoxit (0,103 g, 0,92 mmol) vào và tiếp tục khuấy. Sau tổng cộng 4 h, thu được sự chuyển hóa hoàn toàn. Cho nước (6 ml) và nước muối (3 ml) vào. Các pha này được tách và lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô trên cột silicagel (gradient giải hấp 0-50% EtOAc trong n-heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,480 g, 77 %). Sản phẩm này chứa 29 % (1*s*,4*s*)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on và được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11 (m, chất đồng phân lượng nhỏ), 1,26 (m, 2H), 1,40 (d, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 5H), 2,0-2,1 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,95 (s, chất đồng phân lượng nhỏ), 3,19 (m, 1H), 3,24 (s, chất đồng phân lượng nhỏ), 3,26 (s, 3H), 3,45 (m, chất đồng phân lượng nhỏ), 3,99 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,45 (m, 1H); MS (ES+) *m/z* 315,1 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 47

6-(3,3,3-triflopropoxy)-2,3-đihydro-1H-inden-1-on

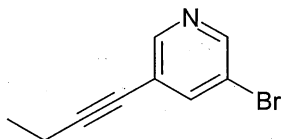


Cho triphenylphosphin (7,97 g, 30,4 mmol) và 3,3,3-triflopropan-1-ol (1,963 ml, 22,27 mmol) vào dung dịch chứa 6-hydroxy-2,3-đihydro-1H-inden-1-on (3,0 g, 20,3 mmol) trong THF (140 ml). Cho từng giọt diisopropyl azodicarboxylat (5,98 ml, 30,4 mmol) vào và hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Vì vẫn còn nguyên liệu còn lại, cho từng giọt 3,3,3-triflo-1-propanol (0,892 ml, 10,1 mmol) vào và khuấy tiếp tục. Sau 30 phút gia nhiệt hỗn hợp này đến 40 °C và sau 1 h cô đặc hỗn hợp này. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (0-12% EtOAc trong heptan được

dùng làm dung môi rửa giải) để tạo ra 1,08 g (hiệu suất 22%) của hợp chất nêu ở đề mục này (chứa một số diisopropyl azodicarboxylat): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2,65 (qt, 2 H), 2,71 - 2,77 (m, 2 H), 3,05 - 3,13 (m, 2 H), 4,23 (t, 2 H), 7,17 - 7,23 (m, 2 H), 7,40 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 48

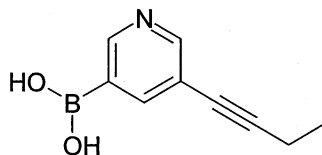
3-bromo-5-(but-1-ynyl)-pyridin



but-1-yne (g) được sục nhẹ trong thời gian 5 phút qua axetonitril khan đã được làm lạnh trong bể nước đá. Dung dịch thu được chứa khonagr 170 mg but-1-yne per ml. Dung dịch của but-1-yn (4,57 ml, 14,36 mmol) và diisopropylamin (3,72 ml, 26,11 mmol) được cho liên tiếp vào hỗn hợp gồm 3,5-đibromopyridin (3,09 g, 13,06 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,458 g, 0,65 mmol) và CuI (0,249 g, 1,31 mmol) trong axetonitril (15 ml) dưới khí quyển argon. Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng EtOAc và được chuyển qua nút ngăn silica. Làm bay hơi các dung môi và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên silica (gradient giải hấp 0-20% EtOAc trong heptan) để tạo ra 2,40 g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 87%): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,17 (t, 4 H), 2,47 (q, 3 H), 8,11 (t, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 49

Axit 5-(but-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic

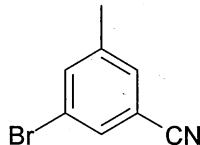


Cho từng giọt n-BuLi (2,5 M trong hexan, 5,46 ml, 13,7 mmol) vào dung dịch chứa 3-bromo-5-(but-1-ynyl)pyridin (Hợp chất trung gian 48, 2,39 g, 11,4 mmol) và

triisopropyl borat (3,15 ml, 13,65 mmol) trong 2-Me THF (20 ml) ở nhiệt độ -50 °C. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1,5 h trong khi đó nhiệt độ được giữ ở trong khoảng từ -50 đến -40 °C. Hỗn hợp này được nhấc ra khỏi bể làm lạnh và cho 2 M HCl trong nước (12 ml, 24 mmol) vào tiếp đó là khuấy trong thời gian 20 phút. Pha loãng hỗn hợp này với EtOAc. Cho NaOH trong nước (2 M) vào cho đến khi độ pH đạt khoảng 12 ở pha nước. Các pha này được tách riêng. Pha hữu cơ này được chiết bằng NaOH loãng trong nước và bằng nước. Pha nước kết hợp được rửa bằng EtOAc, axit hoá đến độ pH vào khoảng 5 bằng cách thêm HCl đậm đặc và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ này được làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra 1,522 g (hiệu suất 76%) hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,11 - 1,37 (m, 3 H), 2,26 - 2,58 (m, 2 H), 7,46 - 10,34 (m, 3 H); MS (ES+) m/z 176 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 50

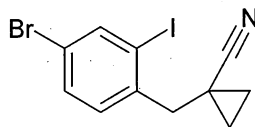
3-bromo-5-metylbenzonitril



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 1,3-đibromo-5-metylbenzen (1,0 g, 4,0 mmol), đồng xyanua (0,179 g, 2,00 mmol), pyridin (0,323 ml, 4,00 mmol), và DMF (15 ml) đến nhiệt độ 190 °C trong thời gian 10 h trong bình phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó rót vào dung dịch chứa H₂O (20 ml) và dung dịch NH₃ trong nước (25-35% NH₃, 10 ml) và pha nước được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Mg₂SO₄), lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký trên silicagel (giải hấp gradient hexan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,58 g, hiệu suất 74%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H); MS (EI) m/z 195 M⁺.

Hợp chất trung gian 51

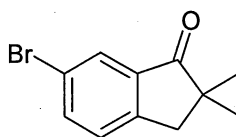
1-(4-bromo-2-iodobenzyl)xyclopropanacbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (2,1 g, 55% hiệu suất) được điều chế như mô tả cho 1-(4-bromo-2-iodobenzyl)cyclobutancarbonitril (Hợp chất trung gian 37) bắt đầu từ xyclopropanecarbonitril (1,96 ml, 26,6 mmol) và 4-bromo-1-(bromometyl)-2-iodobenzen (xem Caruso, A.; Tovar, J., D. J. Org. Chem. 2011, 76, 2227-2239) (4,0 g, 10,6 mmol): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,02 - 1,07 (m, 2 H), 1,33 - 1,37 (m, 2 H), 2,98 (s, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 8,02 (d, 1 H); MS (CI) m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 52

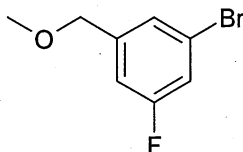
6'-bromospiro[xyclopropan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Nạp vào bình thót cổ đã được làm khô 1-(4-bromo-2-iodobenzyl)cyclopropanecarbonitril (Hợp chất trung gian 51, 3,29 g, 9,09 mmol) và cho THF khô (30 ml) vào dưới khí argon. Hỗn hợp thu được này được làm nguội xuống nhiệt độ -78°C và cho từng giọt $n\text{-BuLi}$ (2,5 M trong hexan, 7,27 ml, 18,2 mmol) vào. Dung dịch này được để đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng MeOH (2 ml) và HCl (1M, 5 ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Pha nước được kiểm tra bằng giấy quỳ tím và được chiết bằng EtOAc hai lần. Pha hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. HCl (1 M, 4 ml) và cho DCM (5 ml) vào và thu gom pha hữu cơ. Bước này được lặp lại hai lần. Pha nước được kiểm tra bằng giấy quỳ tím và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua thiết bị tách pha và được làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,1 g, hiệu suất 51%): MS (CI) m/z 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 53

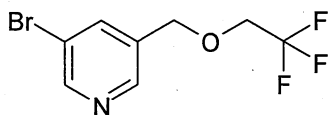
1-bromo-3-fluoro-5-(metoxymetyl)benzen



Cho NaH (hệ phân tán 60% trong dầu khoáng, 245 mg, 6,12 mmol) vào dung dịch chứa (3-bromo-5-fluorophenyl)methanol (1,195 g, 5,83 mmol) trong 2-Me THF (20 ml). Sau khi tiến trình tạo khí đã ngừng, cho MeI (0,455 ml, 7,29 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 h. Một phần nữa NaH (50 mg, 2,1 mmol) và MeI (0,10 ml, 1,6 mmol) được cho vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 60 °C trong thời gian 2 h. Hỗn hợp được làm lạnh này được pha loãng với EtOAc, rửa bằng nước, làm khô bằng MgSO₄ và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên silica (gradient 0-15% EtOAc trong heptan) để tạo ra 0,810 g (hiệu suất 63%) hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,30 (s, 3 H), 4,38 - 4,46 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H); MS (EI) m/z 218 M⁺.

Hợp chất trung gian 54

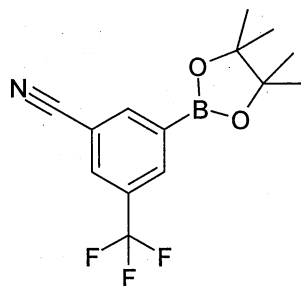
3-bromo-5-((2,2,2-trifluoroethoxy)methyl)pyridin



Cho 2,2,2-trifluoethanol (0,434 g, 4,34 mmol) vào huyền phù của NaH (0,198 g, 4,96 mmol) trong THF (10 ml). Khi việc thoát khí đã ngừng lại, cho dung dịch chứa (5-bromopyridin-3-yl)methyl metansulfonat (xem WO2007/076247; 1,10 g, 4,13 mmol) trong DMF vào. Khuấy hỗn hợp thu được này trong thời gian 2 h ở nhiệt độ trong phòng và sau đó làm bay hơi dung môi dễ bay hơi. Dung dịch còn lại được pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc (3x30 ml). Dịch chiết gộp lại này được làm khô bằng MgSO₄ và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên silica bằng cách sử dụng gradient giải hấp bằng EtOAc trong heptan để tạo ra 227 mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 20%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,92 (q, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 7,87 (m, 1 H), 8,50 (m, 1 H), 8,66 (d, 1 H); MS (EI) m/z 269 M⁺.

Hợp chất trung gian 55

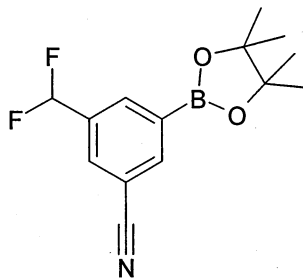
3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)benzonitril



Trộn 3-bromo-5-(triflometyl)benzonitril (1,25 ml, 5,00 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,54 g, 10,0 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (288 mg, 0,35 mmol), và kali axetat (1,47 g, 15,0 mmol) trong dioxan (15 ml) trong bình thót cổ đáy tròn. Khí quyển được thay cho argon, và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 110 °C trong thời gian 1 h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua diatomit, và bã lọc ép này được rửa bằng EtOAc. Dung dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng heptan/EtOAc (70/30) được dùng làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (495 mg, hiệu suất 33%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 (s, 12 H), 7,98 (m, 1 H), 8,26 (s, 2 H); MS (ES⁺) m/z 297 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 56

3-(diflometyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril

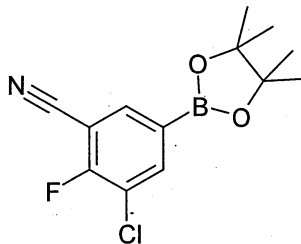


Trộn 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (643 mg, 2,53 mmol), di-μ-methoxobis(1,5-xyclooctadien)điiridi(I) (50,4 mg, 0,08 mmol), và 4,4'-đi-

tert-butyl-2,2'-dipyridyl (82 mg, 0,30 mmol). Khí quyển được thay cho argon. Cho hexan (5 ml) vào, trong khi đó khí argon được duy trì. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, cho dung dịch chứa 3-(diflometyl)benzonitril (776 mg, 5,07 mmol) in hexan (5 ml) vào, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với EtOAc, và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng heptan/EtOAc (85/15) dùng làm dung môi rửa giải để tạo ra 192 mg (hiệu suất 13%) của hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,37 (s, 12 H), 6,68 (s, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,18 - 8,22 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 57

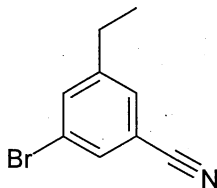
3-clo-2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzonitril



Cho huyền phù của 5-bromo-3-clo-2-flobenzonitril (0,959 g, 4,09 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (2,08 g, 8,18 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (0,234 g, 0,29 mmol), và kali axetat (1,20 g, 12,3 mmol) trong đioxan (15 ml), vào trong bình vi sóng. Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng dòng argon trong vài phút, và sau đó hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110 °C trong thời gian 1 h trong bình phản ứng vi sóng. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua điatomit, và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng heptan/EtOAc (70/30) được dùng làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,22 g, hiệu suất theo định lượng): GC MS (EI) m/z 282 M^+ .

Hợp chất trung gian 58

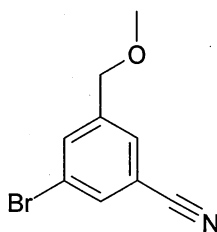
3-bromo-5-ethylbenzonitril



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 1,3-đibromo-5-etylbenzen (2,7 g, 10,2 mmol), đồng xyanua (0,916 g, 10,2 mmol), pyridin (1,65 ml, 20,5 mmol) trong DMF (15 ml) ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 3 h. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được rót vào dung dịch chứa H₂O (30 ml) và amoniac (dung dịch trong nước 25%, 20 ml) và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm này bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel, gradient giải hấp 0-60% EtOAc trong n-heptan. GCMS (CI) m/z 210 [M+1]⁺.

Hợp chất trung gian 59

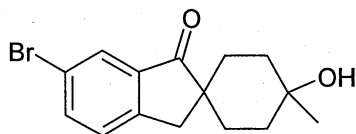
3-bromo-5-(metoxymetyl)benzonitril



Cho MeOH (0,088 ml, 2,18 mmol) vào huyền phù chứa NaH (45 mg, 1,13 mmol) trong DMF (2 ml). Khi thoát khí ngừng lại, cho dung dịch chứa 3-bromo-5-(bromometyl)benzonitril (xem WO2009/100169; 240 mg, 0,87 mmol) trong DMF (1 ml) vào. Dập tắt phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl trong nước bão hòa. Hỗn hợp này được phân bố giữa toluen (5 ml) và nước (3 ml). Lớp toluen được thu gom, rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được làm khô dưới áp suất giảm và được sử dụng trong bước tiếp theo: GCMS (CI) m/z 226 [M+H]⁺.

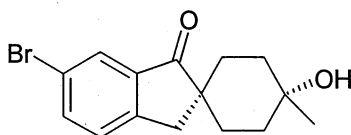
Hợp chất trung gian 60

6'-bromo-4-hydroxy-4-methylspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



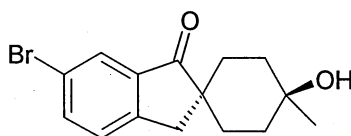
Cho metylmagie clorua (3 M trong THF, 3,41 ml, 10,2 mmol), ở nhiệt độ -15 °C, và dưới khí Ar, vào dung dịch chứa 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-dion (Hợp chất trung gian 5 Phương pháp A Bước 1, 3 g, 10,2 mmol) trong THF (4 ml). Hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được làm nguội xuống -nhiệt độ 15 °C, cho metylmagie clorua (3 M trong THF, 3,41 ml, 10,2 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch NH₄Cl trong nước bão hòa, và sau đó được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Các sản phẩm đồng phân được tách riêng bằng cách sử dụng hệ thống SFC Berger Multigram II được trang bị cột Chiralpak AD-H (20*250 mm; 5μm) và pha động bao gồm 40% MeOH (với 0,1% DEA) và 60% CO₂ ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

Chất đồng phân 1: (1r,4r)-6'-bromo-4-hydroxy-4-methylspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on, (114 mg, hiệu suất 11%) với thời gian lưu 3,9 phút:



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 (s, 3 H), 1,48 (m, 4 H), 1,60 (m, 4 H), 2,98 (s, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H); MS (ES-) m/z 307 [M-H]⁻, và

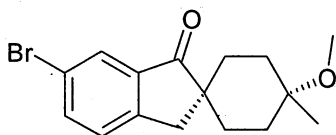
Chất đồng phân 2: (1s,4s)-6'-bromo-4-hydroxy-4-methylspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on, (164 mg, hiệu suất 16%) với thời gian lưu 9,4 phút:



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,10 (d, 2 H), 1,14 (s, 3 H), 1,43 (td, 2 H), 1,56 (d, 2 H), 1,95 (td, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H); MS (ES-) m/z 307 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Hợp chất trung gian 61

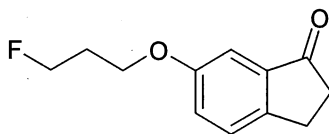
(1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4-metylspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-4-hydroxy-4-metylspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 60, Chất đồng phân 1, 0,114 g, 0,37 mmol) và metyl iodua (0,046 ml, 0,74 mmol) trong THF (5 ml). Cho từng giọt kali tert-pentoxit (1,7 M trong toluen, 0,282 ml, 0,48 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút. Cho kali tert-pentoxit (1,7 M trong toluen, 0,217 ml, 0,37 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 15 phút. Cho hỗn hợp gồm nước (10 ml) và EtOAc (10 ml) vào và khuấy hỗn hợp thu được này trong thời gian 10 phút. Pha hữu cơ này được thu gom, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (119 mg, hiệu suất 87%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,19 (s, 3 H), 1,48 (br. s., 4 H), 1,53 (m, 4 H), 1,66 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H), 2,86 (s, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 7,23 (d, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 62

6-(3-flopropoxy)-2,3-đihydro-1H-inden-1-on

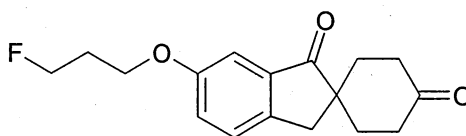


Cho 3-flopropan-1-ol (1,67 ml, 22,3 mmol), triphenylphosphin (7,97 g, 30,4 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (5,98 ml, 30,4 mmol) vào dung dịch chứa 6-hydroxy-2,3-đihydro-1H-inden-1-on (3,0 g, 20 mmol) trong THF (140 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian hai ngày. Cho thêm 3-flopropanol (0,5

ml) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 45 °C. Sau 2 h cô đặc hỗn hợp này, và tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 0-20% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải, để tạo ra 3,42 g (hiệu suất 81%) hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2,12 - 2,26 (m, 2 H), 2,68 - 2,76 (m, 2 H), 3,04 - 3,12 (m, 2 H), 4,14 (t, 2 H), 4,61 (t, 1 H), 4,70 (t, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,38 (d, 1 H); MS (EI) m/z 208 M^+ .

Hợp chất trung gian 63

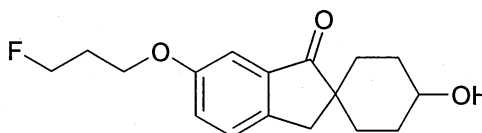
6'-(3-flopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion



Làm nguội hỗn hợp gồm 6-(3-flopropoxy)-2,3-đihydro-1H-inden-1-on (Hợp chất trung gian 62, 3,42 g, 16,4 mmol) và methyl acrylat (3,26 ml, 36,1 mmol) trong 2-Me THF (15 ml) xuống 0 °C. Cho từng phần kali tert-butoxit (2,21 g, 19,71 mmol) vào. Sau khi khuấy trong thời gian 1 h ở nhiệt độ trong phòng, cho nước (22,5 ml) và KOH (0,921 g, 16,4 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4,5 h. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và cho nước muối vào. Các lớp được tách riêng và chiết lớp nước bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không để tạo ra 3,14 g (hiệu suất 66%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,82 - 1,91 (m, 2 H), 2,13 - 2,27 (m, 4 H), 2,41 - 2,52 (m, 2 H), 2,70 (dt, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 4,11 - 4,17 (m, 2 H), 4,60 (t, 1 H), 4,72 (t, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,39 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 64

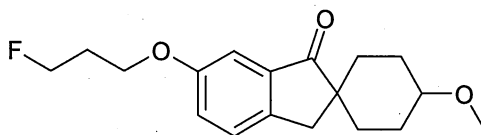
6'-(3-flopropoxy)-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Hoà tan 6'-(3-flopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-dion (Hợp chất trung gian 63, 3,14 g, 10,8 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml) và MeOH (4,38 ml, 108 mmol). Cho phức hợp boran-trimetylamin (1,74 g, 23,8 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được này qua đêm. Cho tất cả monohydrat axit xitric (31,8 g, 151 mmol) vào làm một lần và tiếp đó là bổ sung từng giọt nước (3,90 ml, 216 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 3 h trước khi pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (x 2). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO_4 và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm này bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradient của MeOH (0-10%) trong DCM để tạo ra 1,94 (hiệu suất 61%) hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: MS (ES+) m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 65

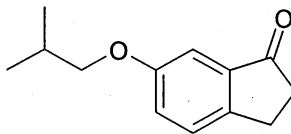
6'-(3-flopropoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Hoà tan 6'-(3-flopropoxy)-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 64, 1,94 g, 6,64 mmol) trong tetrahydrofuran (35 ml) dưới khí argon và làm lạnh xuống nhiệt độ 0 °C. Cho từng phần kali tert-butoxit (2,23 g, 19,9 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 15 phút. Cho methyl iodua (0,83 ml, 13,3 mmol) vào. Bể làm lạnh được bỏ ra, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cho nước (200 ml) vào và dung dịch thu được được phân bố giữa nước bổ sung (200 ml) và EtOAc (400 ml). Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm này được phân tách bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của EtOAc (0-50%) trong heptan để tạo ra 0,611 g (hiệu suất 30%) của hợp chất nêu ở đề mục này: MS (ES+) m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 66

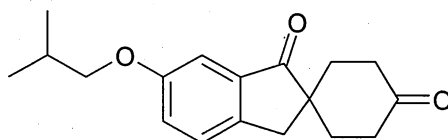
6-isobutoxy-2,3-đihydro-1H-inden-1-on



Cho K_2CO_3 (9,33 g, 67,5 mmol) và 1-bromo-2-metylpropan (5,50 ml, 50,6 mmol) vào hỗn hợp gồm 6-hydroxy-2,3-đihydro-1H-inden-1-on (5,0 g, 33,8 mmol) trong DMF (170 ml). Khuấy hỗn hợp màu da cam thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 60 °C trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cho nước vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (x 4). Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 0-20% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải tạo ra 4,98 g (hiệu suất 72%) hợp chất nêu ở đề mục này: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 (d, 6 H), 2,10 (dt, 1 H), 2,69 - 2,75 (m, 2 H), 3,04 - 3,11 (m, 2 H), 3,75 (d, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,37 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 205 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 67

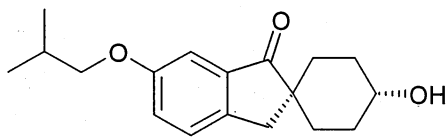
6'-isobutoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion



Hợp chất nêu ở đề mục này (3,02 g, 72% hiệu suất) được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả cho Hợp chất trung gian 63 bắt đầu từ 6-isobutoxy-2,3-đihydro-1H-inden-1-on (Hợp chất trung gian 66, 3,0 g, 14,7 mmol) và metyl acrylat (2,92 ml, 32,3 mmol): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,04 (m, 8 H) 1,86 (m, 2 H) 2,11 (dt, 1 H) 2,21 (m, 2 H) 2,47 (m, 3 H) 2,70 (m, 2 H) 3,15 (s, 2 H) 3,76 (m, 3 H) 7,20 (m, 1 H) 7,25 (m, 1 H) 7,38 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 287 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 68

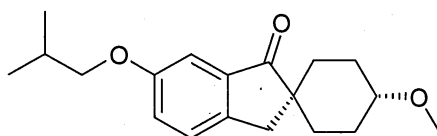
(1r,4r)-4-hydroxy-6'-isobutoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (1,20 g, hiệu suất 40%, chứa 5% chất đồng phân kia) được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả cho 6'-(3-flopropoxy)-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 64) bắt đầu từ 6'-isobutoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion (Hợp chất trung gian 67, 3,02 g, 10,6 mmol) và boran-trimetylamin phức hợp (1,69 g, 23,2 mmol). Sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (d, $J = 6,82$ Hz, 7 H), 1,38 - 1,52 (m, 5 H), 1,76 - 1,87 (m, 2 H), 2,02 - 2,16 (m, 4 H), 2,97 (s, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 4 H), 7,17 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 1 H), 7,34 (dd, $J = 8,34, 0,51$ Hz, 1 H); MS (ES+) m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 69

(1r,4r)-6'-isobutoxy-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on

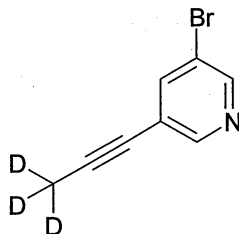


Hoà tan (1r,4r)-4-hydroxy-6'-isobutoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 68, 1,2 g, 4,16 mmol) trong 2-Me THF (12 ml) dưới khí quyển trơ, và làm nguội dung dịch này xuống 0°C . Cho methyl iodua (0,338 ml, 5,41 mmol) vào tiếp đó là bổ sung từng phần kali tert-butoxit (0,654 g, 5,83 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 1 h. Cho kali tert-butoxit (0,233 g, 2,08 mmol) vào và tiếp tục khuấy. Sau 30 phút nữa, cho một phần mới kali tert-butoxit (0,070 g, 0,62 mmol) vào và tiếp tục khuấy. Sau tổng cộng 4 h, thu được sự chuyển hóa hoàn toàn và cho nước (6 ml) và nước muối (3 ml) vào. Các pha này được tách riêng và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra 1,23 g (hiệu suất 98%) hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,03 (d, 6 H) 1,38 (m, 2 H) 1,50 (dt, 2 H) 1,78 (m, 2 H) 2,09 (m, 1 H) 2,15 (m, 2 H) 2,96 (s, 2 H) 3,27 (m, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 3,75

(d, 2 H) 7,17 (d, 1 H) 7,21 (m, 1 H) 7,34 (dd, 1 H). MS (ES+) m/z 303 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 70

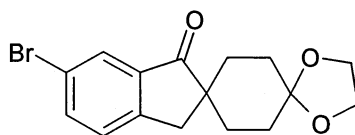
3-bromo-5-[(2H_3)prop-1-yn-1-yl]pyridin



Cho từng giọt n-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,44 ml, 1,10 mmol), dưới khí Ar và ở nhiệt độ 0 °C, vào dung dịch chứa 3-bromo-5-etylnylpyridin (xem WO2005/094822, 200 mg, 1,10 mmol) trong THF (2 ml). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 h. Cho iodometan- d_3 (0,56 ml, 1,32 mmol) vào ở nhiệt độ 0 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 h. Phản ứng này được tôi bằng dung dịch amoni clorua (trong nước bão hòa, 2 ml) và chiết bằng DCM (15 ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh với gradient giải hấp 0-30% EtOAc trong n-heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (77 mg, hiệu suất 35%): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 (t, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 199 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 71

6"-bromodispiro[1,3-dioxolan-2,1'-xyclohexan-4',2"-inden]-1"(3"H)-on

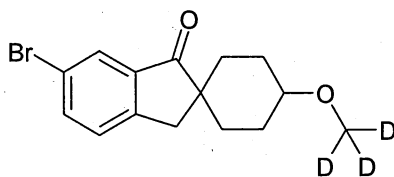


Gia nhiệt etan-1,2-diol (0,968 ml, 17,4 mmol), 6'-bromospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-dion (Hợp chất trung gian 5 Phương pháp A Bước 1, 5,09 g, 17,4 mmol) và monohydrat của axit p-toluensulfonic (0,165 g, 0,87 mmol) trong toluen (100 ml) đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng trước khi đưa vào phễu tách và rửa bằng $NaHCO_3$ (trong nước bão hòa). Pha nước được chiết

bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối. Chất rắn tạo ra được lọc ra và cô đặc dịch lọc. Dịch lọc còn lại được hoà tan trong EtOAc và rửa bằng nước. Tạo ra thêm chất rắn khi thu gom bằng cách lọc. Quá trình này được lặp lại thêm ba lần nữa cho đến khi không tạo thêm chất rắn. Làm khô chất rắn kết hợp qua đêm trong chân không để tạo ra 3,76 g hợp chất nêu ở đề mục này. Cô đặc pha hữu cơ còn lại để tạo ra 1,9 g hợp chất nêu ở đề mục này. Kết hợp của chất rắn này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,66 g, hiệu suất 97%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,50 (dt, 2 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,92 (dt, 2 H) 2,06 (td, 2 H) 3,01 (s, 2 H) 3,97 - 4,03 (m, 4 H) 7,34 (d, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 7,89 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 72

6'-bromo-4-[($^2\text{H}_3$)metyloxy]spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on

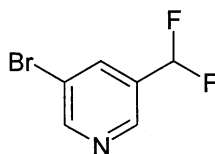


Hoà tan 6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 5 Bước 2, 3 g, 10,2 mmol) (tỷ lệ của chất đồng phân (1r,4r) và (1s,4s) là 64:36) trong 2-Me THF (30 ml) dưới khí quyển trơ và làm nguội dung dịch này xuống nhiệt độ 0 °C. Cho iodometan- d_3 (0,633 ml, 10,1 mmol) vào tiếp đó là bổ sung từng phần kali tert-butoxit (1,60 g, 14,2 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 h. Cho kali tert-butoxit (0,456 g, 4,07 mmol) vào và tiếp tục khuấy. Sau 30 phút nữa, cho kali tert-butoxit (0,342 g, 3,05 mmol) vào và tiếp tục khuấy. Sau tổng cộng 4 h, cho nước và nước muối vào. Các pha này được tách riêng và lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng MgSO_4 và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 0-15% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải tạo ra 1,66 g (hiệu suất 52%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân (1r,4r) chủ yếu và (1s,4s) với lượng nhỏ. Chất đồng phân chủ yếu: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,20 - 1,28 (m, 1 H), 1,32 - 1,43 (m, 1 H), 1,48 - 1,64 (m, 3 H), 1,77 (td, 1 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,12 - 2,20 (m, 1 H), 2,98 (s, 2 H), 3,23 - 3,32 (m,

1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,87 - 7,90 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 312 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 73

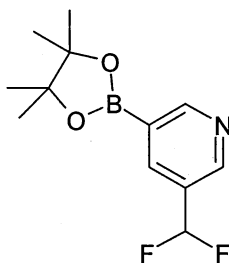
3-bromo-5-(điflometyl)pyridin



Hoà tan 5-bromonicotinaldehyt (5,0 g, 26,9 mmol) trong DCM (25 ml). Khí quyển được thay thành argon, và cho diethylaminosulfur triflorua (4,29 ml, 32,3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 21 °C trong thời gian 2 h. Tồi phản ứng này bằng 15 ml NaHCO₃ bão hòa. Các pha này được tách, và lớp hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng heptan/EtOAc 90/10 được dùng làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,66 g, hiệu suất 65%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,15 (t, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H); MS (EI) m/z 207 M⁺.

Hợp chất trung gian 74

3-(điflometyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

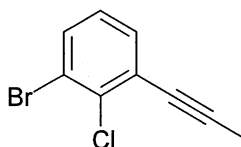


Huyền phù của 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (8,95 g, 35,2 mmol), 3-bromo-5-(điflometyl)pyridin (Hợp chất trung gian 73, 3,67 g, 17,6 mmol), kali axetat (5,19 g, 52,9 mmol) trong đioxan (70 ml) được loại khí bằng dòng argon trong vài phút. Cho PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (0,179 g, 0,22 mmol) vào và gia nhiệt hỗn

hợp này ở nhiệt độ hồi lưu dưới khí N₂ trong thời gian 4 h. Hỗn hợp này được để nguội và lọc. Bã lọc ép này được rửa bằng EtOAc và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel, gradient giải hấp bằng EtOAc trong n-heptan. Hợp chất nêu ở đề mục này (2,0 g) mà vẫn chứa một số tạp chất được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo: MS (EI) m/z 207 M⁺.

Hợp chất trung gian 75

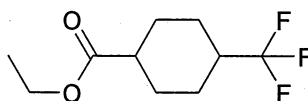
1-bromo-2-clo-3-(prop-1-ynyl)benzen



Cho 1,3-đibromo-2-clobenzen (780 mg, 2,89 mmol), trimetyl(prop-1-ynyl)silan (0,645 ml, 4,33 mmol), đồng iotua (28 mg, 0,14 mmol), PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (118 mg, 0,14 mmol), tetrabutylamonium florua (1 M trong THF, 8,66 ml, 8,66 mmol), diisopropylamin (1,23 ml, 8,66 mmol) và DMF khan (5 ml) vào bình vi sóng. Bình nhỏ được đậy lại và được sục khí argon và hỗn hợp này được chiếu tia ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 1 h trong bình phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được pha loãng với nước và chiết bằng DCM ba lần, làm khô bằng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh (100% heptan được dùng làm dung môi rửa giải) để tạo ra 146 mg (hiệu suất 22%) hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,13 (s, 3 H) 7,24 (t, J=7,88 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=7,57, 1,26 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,04, 1,42 Hz, 1 H); MS (CI) m/z 231 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 76

4-(triflometyl)xyclohexancarboxylat

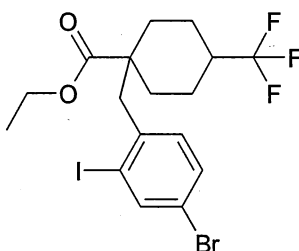


Hoà tan axit 4-(triflometyl)xyclohexancarboxylic (5,00 g, 25,5 mmol) trong toluen (100 ml), và cho axit sulfuric (0,014 ml, 0,25 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này

được cho phản ứng trong điều kiện Dean-Stark trong thời gian 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng EtOAc. Dung dịch này được rửa bằng NaHCO_3 trong nước bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,64 g, hiệu suất 99 %): ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (d, 1 H) 1,19 - 1,30 (m, 2 H) 1,38 - 1,50 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,91 - 3,12 (m, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 6,55 (br. s., 2 H) 6,89 (d, 1 H) 7,01 - 7,26 (m, 1 H) 7,43 (d, 1 H) 7,60 (dd, 1 H) 8,01 (d, 2 H) 8,22 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và (ES-) m/z 447 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Hợp chất trung gian 77

Etyl 1-(4-bromo-2-iodobenzyl)-4-(triflometyl)cyclohexancarboxylat

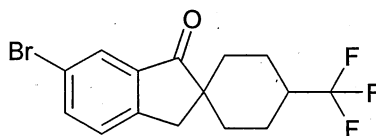


Hoà tan etyl 4-(triflometyl)cyclohexancarboxylat (Hợp chất trung gian 76, 1,492 g, 6,65 mmol) trong THF (25 ml). Khí quyển được thay thành argon, và làm nguội dung dịch này xuống nhiệt độ - 78 °C. Cho lithi diisopropylamit (1,8 M trong THF/heptan/etylbenzen) (4,07 ml, 7,32 mmol) vào, trong khi đó nhiệt độ được giữ ở mức -78 °C. Khuấy dung dịch này trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ - 78 °C. Cho 4-bromo-1-(bromometyl)-2-iodobenzen (xem Caruso, A.; Tovar, J., D. J. Org. Chem. 2011, 76, 2227-2239., 2,50 g, 6,65 mmol) trong THF (25 ml) vào qua xy ranh. Hỗn hợp này được để đến nhiệt độ trong phòng, đồng thời khuấy trong thời gian 2 h. Cho nước (10 ml) vào hỗn hợp phản ứng này, tiếp đó là EtOAc (40 ml). Các pha này được tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: heptan/EtOAc 95/5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,41 g, hiệu suất 69%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,22 - 1,27 (m, 3 H) 1,29 - 1,43 (m, 4 H) 1,82 - 1,90 (m, 2 H) 1,82 - 1,90 (m, 3 H) 1,97 (br. s., 2 H) 2,28 - 2,36

(m, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 4,18 (q, 3 H) 6,91 (m, 1 H) 7,38 (m, 1 H) 7,99 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 520 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 78

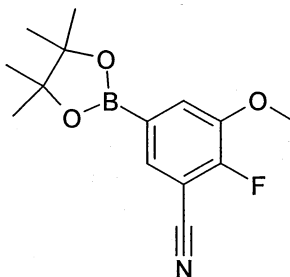
6'-bromo-4-(triflometyl)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Hoà tan etyl 1-(4-bromo-2-iodobenzyl)-4-(triflometyl)xyclohexancarboxylat (Hợp chất trung gian 77, 2,41 g, 4,64 mmol) trong THF (40 ml). Khí quyển được thay thành argon, và làm nguội dung dịch này xuống -78°C . Cho từng giọt isopropylmagie clorua - lithi clorua (1,3 M trong THF) (2,86 ml, 3,71 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, trong khi đó khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng NH_4Cl bão hòa. Cho nước muối vào, và các pha này được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế cột (XBridge C18 (10 μm , 50 x 250mm) với gradient của 50-100% MeCN) trong (95% 0,05M NH_4OAc trong nước MilliQ và 5% MeCN) trong thời gian 15 phút ở tốc độ chảy 100 ml/phút). Tinh chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,849 g, hiệu suất 52%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,51 - 1,61 (m, 3 H) 1,75 - 1,84 (m, 2 H) 1,97 (m, 2 H) 2,18 (m, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 7,29 (dd, 1 H) 7,69 (dd, 1 H) 7,84 (d, 1 H); MS (ES+) 346 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 79

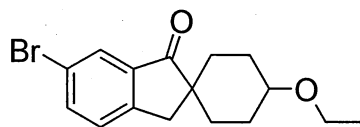
2-flo-3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)benzonitril



Sục bình thốt cổ chứa 2-flo-3-metoxymetionitril (302 mg, 2,00 mmol), 4,4'-đi-tert-butyl-2,2'-đipyridyl (8 mg, 0,03 mmol) và bis(pinacolato)điboron (254 mg, 1,0 mmol) bằng argon, và sau đó được thay bằng hexan (6 ml). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 25 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với EtOAc và rửa bằng nước muối. Cô đặc pha hữu cơ và tinh chế sản phẩm thô trên cột silica (0-50% EtOAc/n-heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (362 mg với độ tinh khiết 73% theo HPLC): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,63 - 7,55 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 1,31 (s, 12 H); MS (EI) m/z 277 M^+ .

Hợp chất trung gian 80

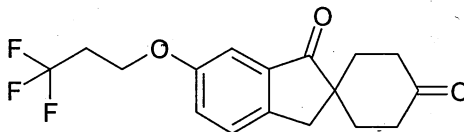
6'-bromo-4-etoxy[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Hoà tan 6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on như là hỗn hợp 2: 1 của chất đồng phân (Hợp chất trung gian 5 Bước 2, 10,4 g, 34,1 mmol) và etyl iodua (3,6 ml, 44,3 mmol) trong 2-MeTHF (100 ml) dưới khí N_2 . Cho từng phần KOt-Bu (7,65 g, 68,2 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, giữ nhiệt độ nội tại thấp hơn 30 °C. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cho nước (40 ml) và nước muối (25 ml) vào và khuấy thêm hỗn hợp này trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được pha loãng với nước muối và 2-Me-THF cho đến khi tạo ra hai lớp. Các pha này được tách. Cho than hoạt tính vào lớp hữu cơ, sau đó khuấy lớp này trong thời gian 10 phút. Cho điatomit vào và khuấy thêm hỗn hợp này trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được lọc qua nút silicagel và điatomit, và được rửa bằng heptan/EtOAc 7: 3. Cô đặc dịch lọc. Trình tự lọc được lặp lại, để tạo ra 4,0 g (hiệu suất 36%) hợp chất nêu ở đề mục này (dưới dạng hỗn hợp 2: 1 của chất đồng phân): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,22 (t, 3 H), 1,32 - 1,45 (m, 2 H), 1,45 - 1,52 (m, 2 H), 1,77 (dt, 2 H), 2,07 - 2,16 (m, 2 H), 2,98 (s, 2 H), 3,30 - 3,40 (m, 1 H), 3,57 (q, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 7,87 (d, 1 H).

Hợp chất trung gian 81

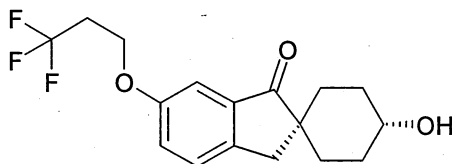
6'-(3,3,3-triflopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này (854 mg, hiệu suất 58%) bằng cách áp dụng phương pháp được mô tả cho Hợp chất trung gian 63 bắt đầu từ 6-(3,3,3-triflopropoxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (Hợp chất trung gian 47, 1,08 g, 4,42 mmol) và methyl acrylat (878 μ L, 9,73 mmol): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,82 - 1,92 (m, 2 H), 2,17 - 2,27 (m, 2 H), 2,42 - 2,53 (m, 2 H), 2,60 - 2,75 (m, 4 H), 3,14 - 3,20 (m, 2 H), 4,22 - 4,27 (m, 2 H), 7,19 - 7,22 (m, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,41 (d, 1 H): MS (ES+) m/z 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 82

(1r,4r)-4-hydroxy-6'-(3,3,3-triflopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on

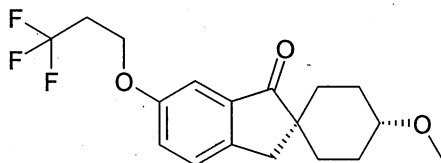


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này (357 mg, hiệu suất 51%, chứa 16% chất đồng phân kịa) bằng cách áp dụng phương pháp được mô tả cho Hợp chất trung gian 64 bắt đầu từ 6'-(3,3,3-triflopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1',4(3'H)-đion (Hợp chất trung gian 81, 689 mg, 2,11 mmol) và boran-trimetylamin phức hợp (339 mg, 4,65 mmol). Tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 0-100% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,40 - 1,52 (m, 4 H), 1,82 (td, 2 H), 2,03 - 2,13 (m, 2 H), 2,65 (qt, 2 H), 2,99 (s, 2 H), 3,73 - 3,82 (m, 1 H), 4,23 (t, 2 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 83

((1r,4r)-4-metoxi-6'-(3,3,3-triflopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-

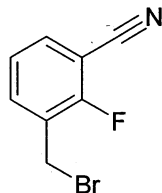
on



Hoà tan (1r,4r)-4-hydroxy-6'-(3,3,3-trifluoropropoxy)spiro[cyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 82, 357 mg, 1,09 mmol) trong 2-Me THF (7 ml) dưới khí quyển trơ, và làm nguội dung dịch này xuống nhiệt độ 0 °C. Cho methyl iodua (88 µL, 1,41 mmol) vào tiếp đó là bổ sung từng phần kali tert-butoxit (171 mg, 1,52 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 h. Một số rượu vẫn còn lại vì thế cho thêm kali tert-butoxit (61 mg, 0,54 mmol) vào và tiếp tục khuấy. Sau 30 phút, cho nước và nước muối vào. Các pha này được tách riêng và lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 0-25% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải tạo ra 201 mg (hiệu suất 54%) hợp chất nêu ở đề mục này (chứa 11% chất đồng phân kia): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,32 - 1,44 (m, 2 H), 1,51 (d, 2 H), 1,78 (td, 2 H), 2,12 - 2,21 (m, 2 H), 2,59 - 2,70 (m, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 3,24 - 3,32 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 4,23 (t, 2 H), 7,16 - 7,23 (m, 2 H), 7,37 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 84

3-(bromometyl)-2-fluorobenzonitril

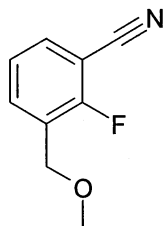


Cho NBS (1,729 g, 9,71 mmol) vào dung dịch chứa 2-flu-3-methylbenzonitril (1,25 g, 9,25 mmol) trong axetonitril (25 ml). Hỗn hợp thu được được cho hồi lưu, và sau đó cho benzoic peroxyanhydrit (0,045 g, 0,18 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu qua đêm, sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cho nước vào. Pha nước được bỏ đi và làm khô pha hữu cơ này trên MgSO_4 và cô đặc. Tinh chế sản phẩm

thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,39 g, hiệu suất 70%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,75 (s, 2 H) 7,43 (t, 1 H) 7,93 (t, 2 H); MS (EI) m/z 213 M^+ .

Hợp chất trung gian 85

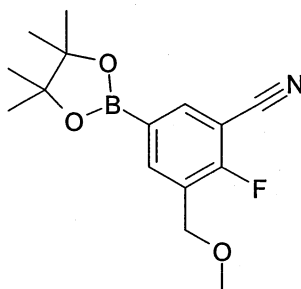
2-flo-3-(metoxymetyl)benzonitril



Hoà tan 3-(bromometyl)-2-flobenzonitril (Hợp chất trung gian 84, 1,39 g, 6,49 mmol) trong MeOH (10 ml) và cho natri metoxit (1,238 ml, 6,49 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 h. Cô đặc hỗn hợp này và sau đó phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra và sau đó cô trong chân không. Tinh chế phần cặn tạo ra bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng EtOAc/heptan được dùng làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,900 g, hiệu suất 84%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,32 (s, 3 H) 4,52 (br. s, 2 H) 7,42 (t, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 1 H); MS (EI) m/z 166 M^+ .

Hợp chất trung gian 86

2-flo-3-(metoxymetyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril

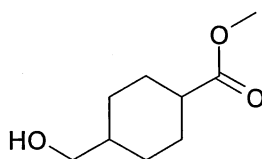


Cho 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,15 g, 4,53 mmol), đi- μ -methoxobis(1,5-xyclooctadien)điiridi(I) (45 mg, 0,07 mmol), và 4,4'-đi-tert-butyl-

2,2'-dipyridyl (72,9 mg, 0,27 mmol) vào bình phản ứng thót cổ. Khí quyển được thay thành argon. Cho hexan (10 ml) vào, trong khi đó khí argon được duy trì. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Màu của hỗn hợp phản ứng này được chuyển thành màu đỏ. Cho dung dịch chứa 2-flo-3-(metoxymetyl)benzonitril (Hợp chất trung gian 85, 748 mg, 4,53 mmol) trong hexan (10 ml) vào, và hỗn hợp này được hồi lưu trong thời gian 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với EtOAc và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phân còn lại bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hệ dung môi rửa giải EtOAc/heptan để tạo ra 254 mg (hiệu suất 19%) hợp chất nêu ở đề mục này: MS (EI) m/z 291 M^+ .

Hợp chất trung gian 87

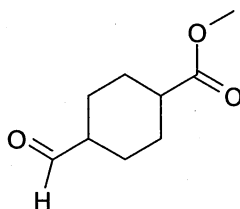
Metyl 4-(hydroxymetyl)xyclohexancarboxylat



Cho từng giọt phức hợp boran-metyl sulfua (19,0 ml, 38,0 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-(metoxycarbonyl)cyclohexancarboxylic (5,44 g, 29,2 mmol) trong THF khô ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 20 phút. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 3 h và sau đó để từ từ đạt đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước (20 ml) và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được rửa một lần bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,80 g, hiệu suất 95%) dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang: MS (EI) m/z 172 M^+ .

Hợp chất trung gian 88

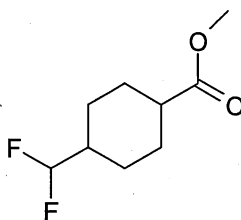
Metyl 4-formylxyclohexancarboxylat



Cho NaHCO_3 (9,95 g, 118 mmol), tiếp đó là Dess-Martin Periodinan (12,1 g, 28,4 mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-(hydroxymethyl)cyclohexancarboxylat (Hợp chất trung gian 87, 4,08 g, 23,7 mmol) trong DCM. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 h. Cho Et_2O (60 ml) vào tiếp đó là dung dịch nước của NaHCO_3 (1 M, 60 ml) và dung dịch trong nước 20% của natri thiosulfat (40 ml). Khuấy hỗn hợp thu được này qua đêm. Các pha này được tách ra và chiết pha nước bằng Et_2O . Pha hữu cơ này được rửa bằng nước muối và làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,0g, hiệu suất 99%): MS (EI) m/z 170 M^+ .

Hợp chất trung gian 89

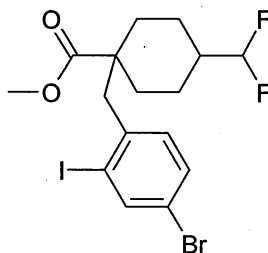
Methyl 4-(diflometyl)cyclohexancarboxylat



Hoà tan methyl 4-formylcyclohexancarboxylat (Hợp chất trung gian 88, 4,0 g, 23,5 mmol) trong DCM khô (80 ml). Cho từng giọt bis(2-metoxymethyl)amino-sulfur triflorua (3,42 ml, 25,9 mmol) vào trong thời gian 20 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 1,5 h. Cho từng giọt nước (40 ml) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 phút. Pha hữu cơ này được tách ra khỏi pha nước bằng thiết bị tách pha và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,28 g, hiệu suất 95%): MS (CI) m/z 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 90

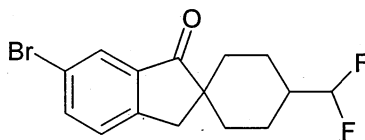
Methyl 1-(4-bromo-2-iodobenzyl)-4-(difluoromethyl)cyclohexancarboxylat



Hoà tan metyl 4-(điflometyl)xyclohexancarboxylat (Hợp chất trung gian 89, 2,46 g, 12,8 mmol) trong THF (25 ml). Khí quyển được thay thành N_2 (g), và làm nguội dung dịch này xuống nhiệt độ $-78^\circ C$. Cho lithi diisopropylamit (1,8M trong THF/heptan/etylbenzen) (8,51 ml, 15,3 mmol) vào, trong khi đó nhiệt độ được giữ ở mức $-78^\circ C$. Khuấy dung dịch này trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ $-78^\circ C$. Cho thêm dung dịch chứa 4-bromo-1-(bromometyl)-2-iodobenzen (xem Caruso, A.; Tovar, J., D. J. Org. Chem. 2011, 76, 2227-2239., 4,8 g, 12,8 mmol) trong THF (5,0 ml) vào bằng xi lanh. Hỗn hợp phản ứng này được lấy ra khỏi bể làm lạnh, và được để đến nhiệt độ trong phòng, trong khi đó khuấy trong thời gian 2,5 h. Cho nước (30 ml) vào, tiếp đó là DCM (30 ml). Lớp hữu cơ được thu gom và làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh, (0-100% EtOAc trong heptan, 220 g SiO_2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,29 g, hiệu suất 53%): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,11 - 1,20 (m, 2 H), 1,39 (td, 2 H), 1,67 - 1,80 (m, 3 H), 2,30 (d, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 5,49 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,99 (d, 1 H), MS (CI) m/z 487 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 91

6'-bromo-4-(điflometyl)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on

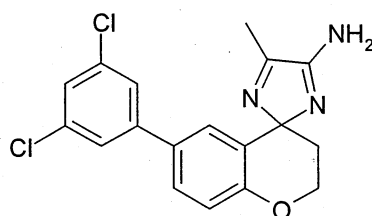


Hoà tan metyl 1-(4-bromo-2-iodobenzyl)-4-(điflometyl)xyclohexancarboxylat (Hợp chất trung gian 90, 2,3 g, 4,72 mmol) trong THF (30 ml). Khí quyển được thay thành N_2 (g), và làm nguội dung dịch này xuống nhiệt độ $-20^\circ C$. Cho từng giọt isopropylmagie clorua - lithi clorua (1,3M trong THF, 4,00 ml, 5,19 mmol) vào trong thời gian một h. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ $-20^\circ C$ trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lấy ra khỏi bể làm lạnh, và được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, trong khi đó khuấy trong thời gian 1,5 h. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ $40^\circ C$ trong thời gian 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được tôi bằng

NH₄Cl bão hòa. Khuấy hỗn hợp thu được này qua đêm. Lóp hữu cơ được thu gom và làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh (0-10% EtOAc trong heptan) tiếp đó là phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,562 g, hiệu suất 24%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 - 1,65 (m, 4 H), 1,75 - 1,96 (m, 5 H), 2,93 (s, 2 H), 6,00 (dt, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,83 (dd, 1 H).

Ví dụ 1

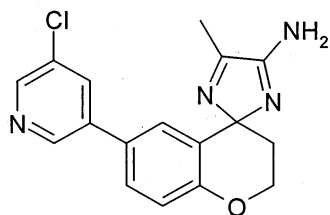
6-(3,5-điclophenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin



Trộn 6-bromo-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin (73 mg, 0,25 mmol, Hợp chất trung gian 4), axit 3,5-điclophenylboronic (95 mg, 0,50 mmol) và K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol) trong đioxan (2 ml) và được loại khí bằng cách chuyển khí nitơ qua trong thời gian 5 phút. Sau đó, cho (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)-điclopaladi(II) (10 mg, 0,01 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này trong bình nhỏ được gắn kín ở nhiệt độ 100 °C qua đêm. Cho (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)-điclopaladi(II) (10 mg, 0,01 mmol) vào và gia nhiệt tiếp tục trong lò vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 2 x 1 h. Tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, hiệu suất 14%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,04 - 2,30 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 4,50 - 4,69 (m, 2 H), 4,88 (br s, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 4 H); MS (ES⁺) m/z 360 [M+H]⁺.

Ví dụ 2

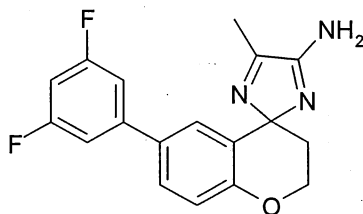
6-(5-clopyridin-3-yl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin



Trộn 6-bromo-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin (60 mg, 0,20 mmol, Hợp chất trung gian 4), axit 5-clopyridin-3-ylboronic (62 mg, 0,40 mmol) và 2M K_2CO_3 (aq, 0,20 ml, 0,41 mmol) trong đioxan (5 ml) và được loại khí bằng cách chuyển khí nitơ qua trong thời gian 5 phút. Sau đó, cho (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)-điclopaladi(II) (8 mg, 10 μ mol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 1 h. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế HPLC tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (42 mg, hiệu suất 63%): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,17 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 4,59 (m, 2 H), 5,04 (br s, 2 H), 6,73 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 8,45 (m, 1 H), 8,55 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 327 $[M+H]^+$.

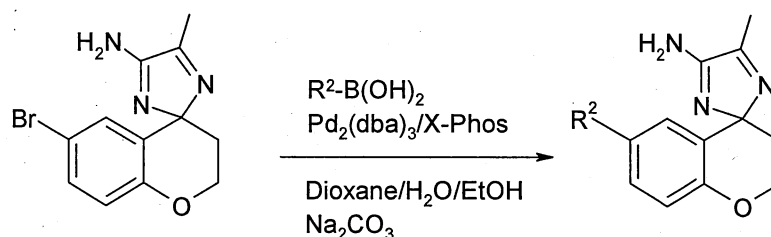
Ví dụ 3

6-(3,5-điflophenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin



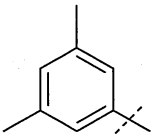
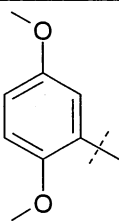
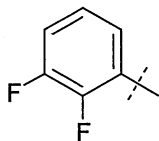
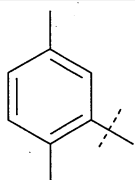
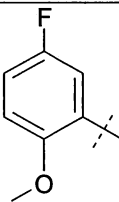
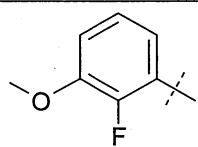
Trộn 6-bromo-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin (Hợp chất trung gian 4, 0,10 g, 0,34 mmol), axit 3,5-điflophenylboronic (0,11 g, 0,68 mmol) và 2M K_2CO_3 (trong nước, 0,34 ml, 0,69 mmol) trong đioxan (3 ml) và được loại khí bằng cách chuyển qua khí nitơ trong thời gian 5 phút. Sau đó, cho (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)-điclopaladi(II) (14 mg, 20 μ mol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 1 h. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (17 mg, hiệu suất 15%): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,25 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 4,57 (m, 2 H), 6,66 – 6,86 (m, 2 H), 6,89 – 7,05 (m, 3 H), 7,38 (d, 1 H), 8,1 – 9,0 (br m, 2 H); MS (ES+) m/z 328 $[M+H]^+$.

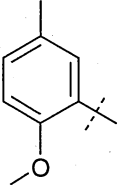
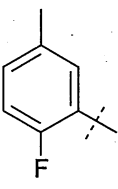
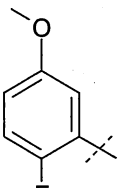
Ví dụ 4-12



Cho hỗn hợp gồm 6-bromo-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin (Hợp chất trung gian 4, 0,20 mmol, 1,0 đương lượng) và axit boronic tương ứng $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$ (0,40 mmol, 2,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm 1,4-đioxan, EtOH và nước (2 ml, v: v: v = 4: 1: 1) vào $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,02 mmol, 0,1 đương lượng) và X-Phos (0,02 mmol, 0,1 đương lượng) tiếp đó là Na_2CO_3 (0,40 mmol, 2,0 đương lượng) dưới khí quyển nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 90 °C qua đêm. Tinh chế sản phẩm thô bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất tương ứng trong Bảng 1.

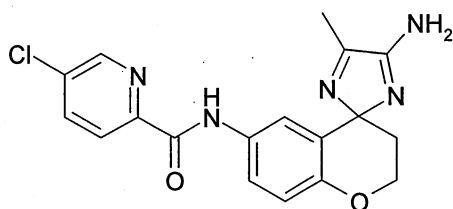
Bảng 1

Ví dụ	R ²	Tên	Hiệu suất (mg)	Hiệu suất (%)	Phát hiện LC MS (ES+) ion m/z [M+H] ⁺
4		6-(3,5-đimetylphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin	20	32	320,1
5		6-(2,5-đimetoxyphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin	25	36	352,1
6		6-(2,3-điflophenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin	17	26	328,1
7		6-(2,5-đimetylphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin	15	23	320,1
8		6-(5-flo-2-metoxyphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin	23	35	340,1
9		6-(2-flo-3-metoxyphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin	24	35	340,1

10		6-(2-methoxy-5-methylphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin	29	43	336,1
11		6-(2-fluoro-5-methylphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin	22	34	324,1
12		6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin	20	29	340,1

Ví dụ 13a

N-(4'-amino-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-clopicolinamit

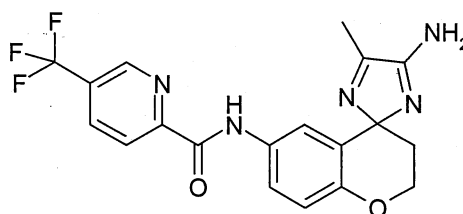


Cho N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimitt hydroclorua (58 mg, 0,30 mmol) vào huyền phù của axit 5-clopyridin-2-carboxylic axit (37 mg, 0,23 mmol) trong DCM (1,5 ml). Dung dịch thu được được khuấy trong trong thời gian 10 phút và được cho từng giọt trong thời gian 2 phút vào dung dịch được làm lạnh bằng đá gồm 5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4',6-điamin (Hợp chất trung gian 30, 54 mg, 0,23 mmol) và 2 M HCl (0,117 ml, 0,23 mmol) trong DMF (1,5 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 5 phút. Các chất dễ bay hơi được loại ra trong chân không, và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại, và loại dung môi hữu cơ ra trong chân không. Phần còn lại trong nước được kiểm tra bằng NaHCO₃ (bão hòa) và sau đó chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm, tinh chế sản

phẩm này bằng cách sắc ký nhanh (4 g, gradient giải hấp (EtOAc/MeOH/NH₃ đặc) trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (27 mg, hiệu suất 31%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,92 (br. s., 2 H), 2,23 (s, 3 H), 4,23 - 4,54 (m, 2 H), 6,56 (br. s., 2 H), 6,80 (d, 1 H), 7,05 (br. s., 1 H), 7,54 - 7,72 (m, 1 H), 8,04 - 8,12 (m, 1 H), 8,13 - 8,23 (m, 1 H), 8,72 (br. s., 1 H), 10,41 (s, 1 H); HPLC, MS (APCI⁺) m/z 370 [M+H]⁺.

Ví dụ 13c

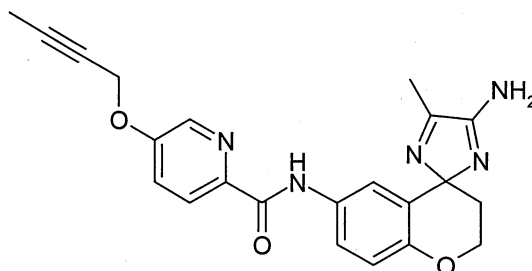
N-(4'-amino-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-(triflometyl)picolinamit



Hợp chất nêu ở đề mục này (44 mg, hiệu suất 46%) được điều chế như mô tả ở ví dụ 13a bắt đầu từ axit 5-(triflometyl)picolinic (45 mg, 0,23 mmol) và 5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4',6-điamin (Hợp chất trung gian 30, 54 mg, 0,23 mmol): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85 - 1,98 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 4,30 - 4,50 (m, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 6,81 (d, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,46 (dd, 1 H), 9,01 - 9,10 (m, 1 H), 10,57 (s, 1 H); MS (APCI⁺) m/z 404 [M+H]⁺.

Ví dụ 13d

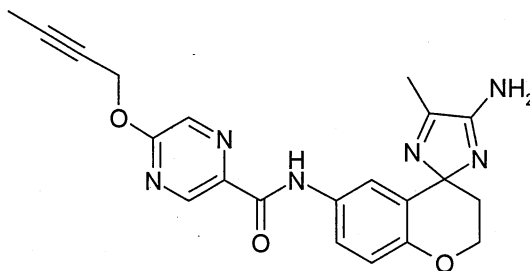
N-(4'-amino-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-(but-2-ynyloxy)picolinamit



Hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, hiệu suất 16%) được điều chế như mô tả ở ví dụ 13a bắt đầu từ axit 5-(but-2-ynyloxy)picolinic (Hợp chất trung gian 19, 45 mg, 0,24 mmol) và 5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4',6-điamin (Hợp chất trung gian 30, 54,7 mg, 0,24 mmol): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,87 (t, 3 H), 2,03 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 2,39 (m, 3 H), 4,50 (m, 1 H), 4,62 (m, 1 H), 4,76 (m, 2 H), 6,92 (d, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 9,61 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 13e

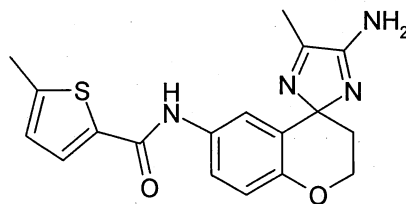
N-(4'-amino-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này (28 mg, hiệu suất 24%) được điều chế như mô tả ví dụ 13a bắt đầu từ axit 5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-carboxylic (Hợp chất trung gian 36, 58 mg, 0,30 mmol) và 5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4',6-điamin (Hợp chất trung gian 30, 63 mg, 0,27 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (4 g silica, gradient giải hấp of (EtOAc/MeOH/ NH_3 đặc (80/20/1) trong heptan) tiếp đó là phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn tinh khiết được kết hợp lại và được làm bay hơi. Dầu còn lại được hoá rắn bằng cách làm bay hơi bằng EtOAc và heptan: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,85 (t, 3 H), 1,88 - 1,96 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 4,28 - 4,48 (m, 2 H), 5,07 (q, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 6,79 (d, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 8,84 (d, 1 H), 10,26 (s, 1 H); MS (APCI $^+$) m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 13f

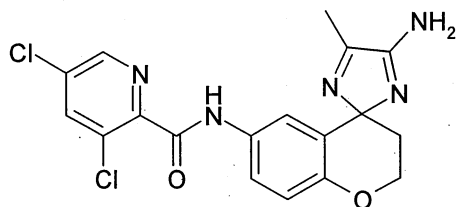
N-(4'-amino-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-methylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này (45,5 mg, hiệu suất 57%) được điều chế như mô tả cho ví dụ 13a bắt đầu từ axit 5-methylthiophen-2-carboxylic (32,1 mg, 0,23 mmol) và 5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4',6-điamin (Hợp chất trung gian 30, 52 mg, 0,23 mmol): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,91 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 4,39 (m, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 6,73 (d, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,86 (dd, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 9,86 (s, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 13i

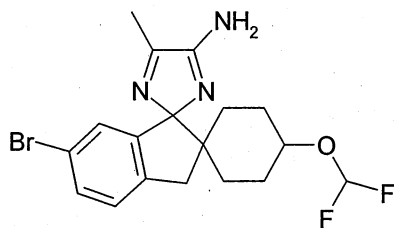
N-(4'-amino-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-3,5-điclopicolinamit



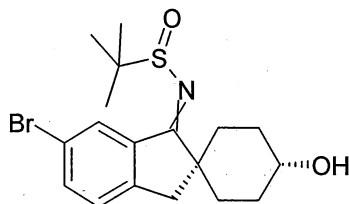
Hợp chất nêu ở đề mục này (59 mg, hiệu suất 62%) được điều chế như mô tả cho ví dụ 13a bắt đầu từ axit 3,5-điclopicolinic (45 mg, 0,23 mmol) và 5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4',6-điamin (Hợp chất trung gian 30, 54 mg, 0,23 mmol): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,82 - 2,01 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 4,29 - 4,49 (m, 2 H), 6,57 (s, 2 H), 6,75 - 6,85 (m, 2 H), 7,48 - 7,57 (m, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 10,39 (s, 1 H); MS (APCI $^+$) m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 15

6'-bromo-4-(điflometoxy)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

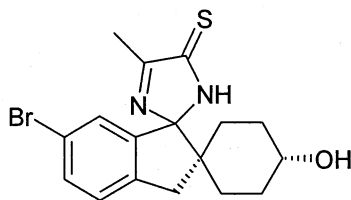


Bước 1: N-((1r,4r)-5'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



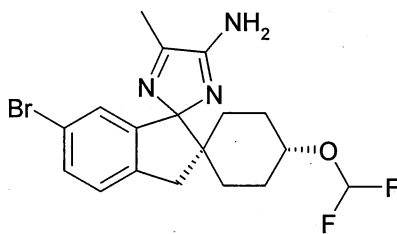
Đun hồi lưu titan etoxit (0,733 ml, 3,56 mmol), 2-metyl-2-propansulfinamit (0,411 g, 3,39 mmol) và (1r,4r)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 5 Bước 2 Chất đồng phân 1) (0,5 g, 1,69 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran khô (7,5 ml) trong thời gian 3 ngày. Cho 2-metyl-2-propansulfinamit (0,411 g, 3,39 mmol), titan etoxit (0,733 ml, 3,56 mmol) và 2-metyl-tetrahydrofuran (3 ml) vào và hỗn hợp này được đun hồi lưu trong bốn ngày nữa. Hỗn hợp được làm lạnh này được cho vào vào hỗn hợp gồm MeOH (12,5 ml), NaHCO₃ (trong nước bão hoà) (5 ml) và EtOAc (50 ml). Huyền phù đặc thu được được khuấy trong thời gian 90 phút và sau đó được lọc qua hỗn hợp gồm diatomit và Na₂SO₄ và tiếp theo cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của CHCl₃/MeOH (40: 1-30: 1-20: 1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,398 g, hiệu suất 59%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 - 1,78 (m, 15 H), 1,83 (m, 2 H), 2,96 - 3,01 (m, 2 H), 3,44 (m, 1 H), 4,63 - 4,72 (m, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 8,51 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 398 [M+H]⁺.

Bước 2: (1r,4r)-6'-bromo-4-hydroxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion



Cho HCl (4 M trong 1,4-đioxan) (13,87 ml, 55,48 mmol) vào N-((1r,4r)-5'-bromo-4-hydroxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamid (Ví dụ 15 Bước 1) (2,21 g, 5,55 mmol) trong dioxan (10 ml) dưới khí N₂ (g). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 h và sau đó cô đặc. Cho DCM và Et₂O vào để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được lọc ra và rửa bằng Et₂O. Chất rắn này được hoà tan trong DCM. NaHCO₃ (bảo hoà trong nước) được cho vào và hỗn hợp này được rót vào thiết bị tách pha. Pha hữu cơ này được thu gom và cô đặc. Phần còn lại, chứa (1r,4r)-6'-bromo-1'-imino-1',3'-đihydrospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-4-ol, và 2-oxopropanthioamid (Hợp chất trung gian 2, 1,55 g, 15,0 mmol) được hoà tan trong MeOH khô (25 ml) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C dưới khí N₂ (g) qua đêm. Chất rắn tạo ra và được lọc ra. Cô đặc dịch lọc. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-100 % EtOAc trong n-heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,334 g, hiệu suất 63 %): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 - 1,32 (m, 4 H), 1,43 (m, 2 H), 1,70 m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,98 (d, 1 H), 3,06 (d, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 4,58 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 12,34 (s, 1 H); MS (ES⁺) m/z 379 [M+H]⁺.

Bước 3: (1r,4r)-6'-bromo-4-(điflometoxy)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



(1r,4r)-6'-bromo-4-hydroxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion (Ví dụ 15 Bước 2, 500 mg, 1,32 mmol) được làm đồng bay hơi bằng MeCN khô hai lần sau đó chất này được tạo huyền phù trong MeCN khô (19 ml), cho đồng ioduua (25,1 mg, 0,13 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ

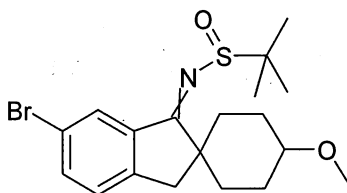
60 °C trong thời gian 5 phút dưới khí argon. Cho 2-(flosulphonyl)đifloaxetic axit (0,217 ml, 1,98 mmol) vào dòng chất lỏng và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 60 °C. Sau 1 h cho thêm axit 2-(flosulphonyl)đifloaxetic (0,217 ml, 1,98 mmol) nữa vào. Sau khi gia nhiệt thêm một giờ nữa, cho nước, Et₂O và EtOAc vào. Các pha này được tách riêng và chiết pha nước một lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc. Cho amoniac (7 M trong MeOH) (18 ml, 126 mmol) vào phần còn lại, chứa (1r,4r)-6'-bromo-4-(điflometoxy)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion và hỗn hợp này được xử lý bằng vi sóng trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ 100 °C. Hỗn hợp này được cô đặc và được hoà tan lại trong amoniac (7 M trong MeOH) (18 ml, 126 mmol) và được xử lý bằng vi sóng nữa trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ 100 °C. Cô đặc hỗn hợp này. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của CHCl₃/MeOH 30: 1-20: 1 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (411 mg, hiệu suất 76%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 - 1,06 (m, 1 H), 1,35 - 1,54 (m, 5 H), 1,79 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,93 (d, 1 H), 3,04 (d, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 6,61 (s, 2 H), 6,65 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 412 [M+H]⁺.

Ví dụ 19

6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

Phương pháp A

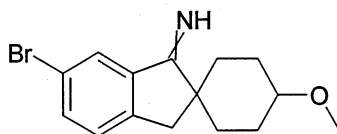
Bước 1: (N-(5'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit)



Hoà tan 6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 5 Phương pháp A Bước 3, hỗn hợp của chất đồng phân, 1,14 g, 3,69 mmol), 2-

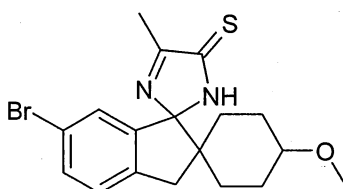
metylpropan-2-sulfinamit (0,670 g, 5,53 mmol) và titan etoxit (1,519 ml, 7,37 mmol) trong 2-Me THF (8 ml) và gia nhiệt đến hồi lưu trong thời gian 26 h. Hỗn hợp phản ứng này được để lạnh xuống đến nhiệt độ trong phòng, cho EtOAc (80 ml) và NaHCO₃ (bão hoà, 15 ml) vào trong điều kiện có khuấy. Sau đó để yên không khuấy hỗn hợp này trong thời gian 15 phút. Pha hữu cơ này được thu gom bằng cách lọc, làm khô bằng MgSO₄ và cô đặc. Phương pháp sắc ký nhanh với gradient 0 - 20% EtOAc trong n-heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,00 g, hiệu suất 66%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN, các tín hiệu cho chất đồng phân chủ yếu) δ ppm 0,85 - 0,91 (m, 1 H), 1,27 (s, 9 H), 1,25-1,86 (multiplets, 5 H), 2,01 - 2,10 (m, 2 H), 3,02 (br. s, 2 H), 3,18 - 3,26 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 7,37 (d, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 8,59 (br. s., 1 H), MS (ES+) m/z 413 [M+H]⁺.

Bước 2: 6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



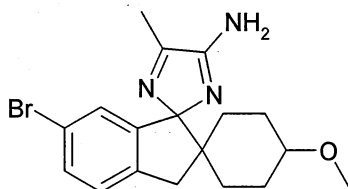
Cho 4M HCl trong 1,4-đioxan (12,12 ml, 48,50 mmol) vào dung dịch chứa N-(5'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 19 Bước 1, hỗn hợp của chất đồng phân, 2 g, 4,85 mmol) trong 1,4-đioxan khan (25 ml). Chất kết tủa màu trắng được tạo ra ngay và khuấy hỗn hợp được thu được dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Cho Et₂O (30 ml) vào và chất rắn này được lọc ra và rửa bằng Et₂O. Chất rắn này được phân bố giữa DCM (40 ml) và NaHCO₃ (40 ml) trong nước bão hoà. Các pha này được tách riêng và cô đặc lớp hữu cơ. Hợp chất thô nêu ở tiêu đề (1,41 g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (EI) m/z 307 M⁺.

Bước 3: 6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion



Hoà tan 6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (Ví dụ 19 Bước 2, 1,41 g, 4,57 mmol) và 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 1,42 g, 13,7 mmol) trong MeOH khô (30 ml) và gia nhiệt dung dịch thu được ở nhiệt độ 60 °C dưới khí quyển nitơ. Sau 15 h làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng chất, kết tủa đã tạo ra được lọc ra và làm khô trong chân không, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,16 g, hiệu suất 64%) dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (m, 4 H), 1,47 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 2,27 (m, 3 H), 3,03 (m, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 6,98 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H); MS (APCI+) m/z 394 [M+H]⁺.

Bước 4: 6'-bromo-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Hấp thụ 6'-bromo-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion (Ví dụ 19 Bước 3, 0,936 g, 2,38 mmol) trong amoniac (7M trong MeOH, 10 ml, 70,00 mmol) và sục hỗn hợp thu được này bằng argon và sau đó gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 1 h. Làm bay hơi dung môi. Cho amoniac (7M trong MeOH, 6 ml, 42 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng này được sục bằng argon và được gia nhiệt tiếp bằng cách sử dụng lò vi sóng trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ 120 °C. Làm bay hơi dung môi và cho amoniac (7M trong MeOH, 10 ml, 70 mmol) vào. Sục hỗn hợp phản ứng này bằng argon và sau đó gia nhiệt bằng cách sử dụng MW trong thời gian 2 h ở nhiệt độ 120 °C. Làm bay hơi dung môi và cho amoniac (7M trong MeOH, 15 ml, 105 mmol) vào và gia nhiệt tiếp hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 2 h ở nhiệt độ 120 °C. Làm bay hơi dung môi và cho amoniac (7M trong MeOH, 15 ml, 105 mmol) vào và gia nhiệt tiếp hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 2 h ở nhiệt độ 120 °C. Làm bay hơi dung môi và cho amoniac (7M trong MeOH, 20 ml, 140 mmol) được cho vào. Gia nhiệt tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng cách sử dụng MW trong

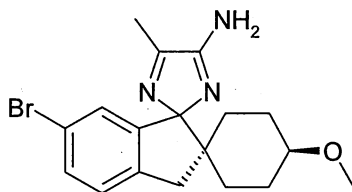
thời gian 1 h ở nhiệt độ 120 °C. Làm bay hơi dung môi và cho phần cặn tạo ra được hấp thụ trong DCM (60 ml) và nước muối (x2) và rót vào thiết bị tách pha. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,736 g, hiệu suất 82%) dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,09 (td, 1 H), 1,27 - 1,49 (m, 3 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 3,04 - 3,18 (m, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 6,90 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,38 (dd, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tách các chất đồng phân của 6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

Tinh chế 6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Bước 4, 80 mg, 0,21 mmol) bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế (hệ thống Waters FractionLynx được trang bị cột XBridge® Prep C8 10 μm OBD™ 19 x 250mm column and a guard column; vỏ hộp XTerra® Prep MS C8 10 μm 19 x 10mm. Dùng gradient tuyến tính 35-70% MeOH trong 0,2% NH_3 trong nước MilliQ ở tốc độ chảy 20mL/phút) để tạo ra:

hỗn hợp đồng phân 1

(1s,4s)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (chất đầu tiên được giải hấp, chất đồng phân lượng nhỏ, 2,0 mg, hiệu suất 2,5%):

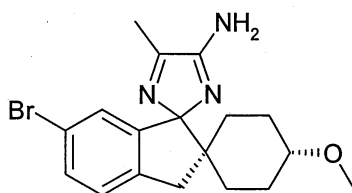


^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,15 - 1,25 (m, 2 H), 1,36 (td, 1 H), 1,45 - 1,59 (m, 2 H), 1,63 - 1,74 (m, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,98 - 3,06 (dd, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,32 (t, 1 H), 5,19 - 5,39 (m, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

và

hỗn hợp đồng phân 2

(1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (chất thứ hai được giải hấp, chất đồng phân chủ yếu, hiệu suất không được xác định):

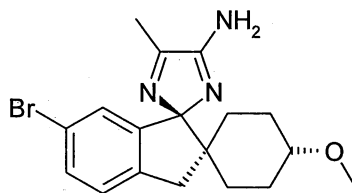


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,09 (td, 3,47 Hz, 1 H), 1,27 - 1,49 (m, 3 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 3,04 - 3,18 (m, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 6,90 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,38 (dd, 1,73 Hz, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tách các chất đồng phân của (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

Các chất đồng phân của hỗn hợp đồng phân 2 được tách bằng cách sử dụng SFC Berger Multigram II, với LuxC4; 4,6*250 mm; cột 5 μm , và pha động bao gồm 15% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 85% CO_2 ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

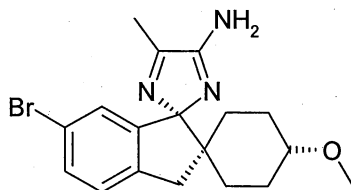
Chất đồng phân 1: (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (9 mg, hiệu suất 11%) với thời gian lưu 6,1 phút:



^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,05 (dd, 1 H), 1,23 (dt, 2 H), 1,39 (d, 1 H), 1,49 (ddd, 2 H), 1,81 - 1,89 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,94 - 3,10 (m, 3 H), 3,23 (s, 3 H),

5,32 (br. s., 2 H), 6,75 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ m/z 378 $[M+H]^+$; và

Chất đồng phân 2: (1r,1'S,4S)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (15 mg, hiệu suất 19%) với thời gian lưu 9,5 phút:



^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,00 - 1,09 (m, 1 H), 1,17 - 1,31 (m, 2 H), 1,39 (td, 1 H), 1,50 (ddd, 2 H), 1,86 (dt, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,94 - 3,10 (m, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 5,32 (br. s., 2 H), 6,76 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ m/z 378 $[M+H]^+$.

Tách các chất đồng phân của (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

Tinh chế 1,7 g hỗn hợp chứa (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (chất chủ yếu) và (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (chất lượng ít) bằng phương pháp sắc ký điều chế bằng cách sử dụng điều kiện sau đây: Cột: XBridge C18; 50*300 mm; 10 μm , Pha động: 20-60% MeCN trong 0,1% trong nước NH_3 trong thời gian 20 phút, Tốc độ chảy: 120 ml/phút. Sau đó, chất đồng phân lượng nhỏ thu được (tương đương với hỗn hợp đồng phân 1 nêu trên) với thời gian lưu 15 phút, được tách riêng thành các chất đồng phân của nó bằng SFC điều chế bằng cách sử dụng hệ sau đây: Berger Multigram II SFC system, Cột: Chiralcel OD-H; 20*250 mm; 5 μm , Pha động: 10% MeOH (chứa 0,1% DEA) / 90% CO_2 , Tốc độ chảy: 50 ml/phút tạo ra:

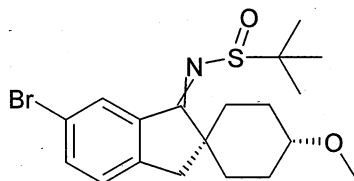
Chất đồng phân 3 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (77 mg, hiệu suất 5%) với thời gian lưu 6,5 phút: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,05 - 1,17 (m, 2 H), 1,24 (td, 1 H), 1,36 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 - 1,74 (m, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,85 - 3,07 (m,

2 H), 3,12 (s, 3 H), 3,29 (br. s., 1 H), 6,58 (s, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H); MS (APCI⁺) m/z 376 [M+H]⁺, và

Chất đồng phân 4 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (64 mg, hiệu suất 4%) với thời gian lưu 12 phút: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 - 1,17 (m, 2 H), 1,24 (td, 1 H), 1,36 - 1,55 (m, 2 H), 1,57 - 1,74 (m, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,85 - 3,06 (m, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 3,29 (br. s., 1 H), 6,58 (s, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H); MS (APCI⁺) m/z 376 [M+H]⁺.

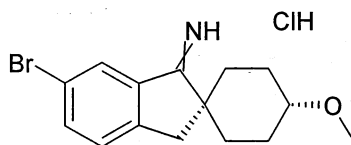
Phương pháp B

Bước 1: N-((1r,4r)-5'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



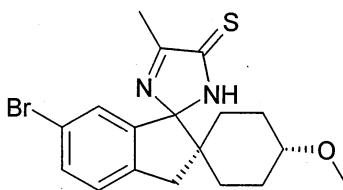
Gia nhiệt (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 5 Phương pháp B Bước 3, 31 g, 100 mmol), 2-metylpropan-2-sulfinamit (15,8 g, 130 mmol), 2-metyl-tetrahydrofuran (200 ml) và titan etoxit (41,3 ml, 200 mmol) đến nhiệt độ 100 °C để tạo ra chất đẳng phí ở nhiệt độ 74 °C. Chưng cất đẳng phí được tiếp tục trong thời gian 8 h và sau đó hỗn hợp này được đun hồi lưu qua đêm. Chưng cất đẳng phí được tiếp tục trong 8 h nữa và sau đó hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng. Cho 2-Me THF nữa vào để tạo ra dịch đặc ban đầu của hỗn hợp này. Điều chế dung dịch chứa axit sulfuric (11,14 ml, 200,5 mmol) và Na₂SO₄ (35,6 g, 250 mmol) trong nước (150 ml). Sau đó, cho thêm hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 20 phút đến còn 4/5 thể tích của dung dịch axit. Các pha này được tách, và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch axit còn lại, tiếp đó là amoni axetat (15,46 g, 200,5 mmol) trong nước (75 ml) và nước (75 ml). Pha hữu cơ này được cô đặc và làm khô trong chân không qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (40,8 g, hiệu suất 99%): MS (ES⁺) m/z 412 [M+H]⁺.

Bước 2: (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin hydroclorua



Cho từng giọt HCl (2 M in Et₂O, 99 ml, 197 mmol) trong thời gian 5 phút vào N-((1r,4r)-5'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 19 Bước 1, 40,8 g, 98,9 mmol) đã được hoà tan trong Et₂O (30 ml) và DCM (30 ml). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 60 phút trước khi lọc. Bã lọc ép này được rửa bằng Et₂O và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (31,3 g, hiệu suất 92%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (m, 2 H) 1,70 (d, 2 H) 2,04 (m, 4 H) 3,17 (s, 2 H) 3,23 (m, 1 H) 3,28 (s, 3 H) 7,61 (d, 1 H) 8,04 (dd, 1 H) 8,81 (s, 1 H); MS (EI) m/z 307 M⁺.

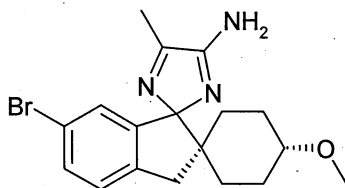
Bước 3: (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2'-imidazol]-4"(3"H)-thion



Chia tách (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin hydroclorua (Ví dụ 19 Bước 2, 95 g, 200 mmol) (chứa 30% (1s,4s)- 6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin hydroclorua) giữa DCM (600 ml) và NaOH 2 M trong nước (400 ml). Pha hữu cơ này được cô đặc và cho 2-propanol (200 ml) vào và cô đặc hỗn hợp này. (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin thu được, trimetyl orthoformat (66 ml, 602 mmol) và 2-propanol (300 ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80 °C. Cho 2-oxopropanthioamit (51,5 g, 500 mmol) trong 2-propanol (250 ml) vào trong thời gian 40 phút đồng thời giữ nhiệt độ cao hơn 65 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 75 °C trong thời gian 2 h. Cô đặc hỗn hợp này còn khoảng 1/2 thể tích và được để ở nhiệt độ 0 °C qua đêm. Chất rắn tạo ra được lọc ra,

và làm khô trong buồng chân không ở nhiệt độ 40 °C trong thời gian 3 h để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (61,24 g, hiệu suất 78%, chứa 14% (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion): MS (EI) m/z 392 M⁺.

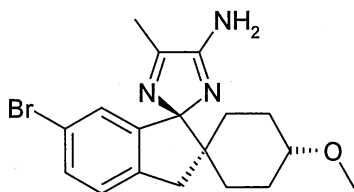
Bước 4: (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Cho (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion (Ví dụ 19 Bước 3, 22,7 g, 57,7 mmol) và amoniac (7 M trong MeOH, 180 ml, 1,26 mol) vào bình phản ứng áp suất và gia nhiệt đến 74 °C qua đêm. Phần còn lại được để đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc hỗn hợp này. Phần còn lại được phân bố giữa 2 M axit xitric (400 ml) và EtOAc (400 ml). Chất liệu không tan bất kỳ được lọc ra và được xác định là nguyên liệu không phản ứng. Pha hữu cơ này (org 1) được cô trong chân không để tạo ra thêm nguyên liệu không phản ứng. Cho EtOAc (300 ml) vào pha nước và sau đó cho 50% NaOH vào cho đến khi độ pH ~12, và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 10 phút. Giữ pha hữu cơ (org 2) thu được. Phần còn lại từ org 1, và chất rắn đã được lọc tách này được kết hợp với nhau và được tạo huyền phù trong amoniac (7 M trong MeOH, 180 ml, 1,26 mmol) và được đưa vào bình phản ứng áp suất và được gia nhiệt ở nhiệt độ 100 °C qua đêm. Dung dịch thu được được cô trong chân không. Phần còn lại được phân bố giữa 2 M axit xitric (300 ml) và EtOAc (300 ml). EtOAc (300 ml) được cho vào pha nước và sau đó cho 50% NaOH vào cho đến độ pH ~12, và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 10 phút. Pha hữu cơ này được kết hợp với org 2 từ phần nêu trên. Cho than hoạt tính vào pha hữu cơ này và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút trước khi nó được lọc qua diatomit. Pha hữu cơ này được cô đặc và làm khô trong chân không qua đêm để tạo ra chất rắn. Cho diisopropyl ete (125 ml) vào chất rắn này và hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Để hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng

và chất rắn này được lọc ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (tương đương với hỗn hợp đồng phân 2 nêu trên của Ví dụ 19) (15 g, hiệu suất 69%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (m, 1 H) 1,1-1,25 (m, 2 H) 1,35-1,45 (m, 3 H) 1,81 (br. d, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,87-3,03 (m, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 6,59 (br. s., 2 H), 6,64 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H); ES+) m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 5: (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1',2"-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

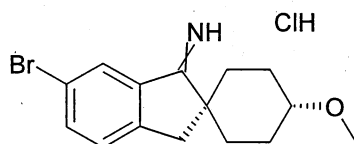


Cho (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 61 g, 162 mmol), EtOH (99,5%, 600 ml) và nước (60 ml) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 1 L để tạo ra hỗn hợp đồng nhất, hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70 °C. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ nâng cao sau đó bổ sung axit D(+)-10-camphorsulfonic (18,8 g, 81,0 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 3 h và sau đó để đạt đến nhiệt độ 20 °C trong thời gian 2 h tiếp đó là khuấy ở nhiệt độ 20 °C trong thời gian 12 h. Hỗn hợp này được lọc để tạo ra chất rắn, chất này được làm khô trong nồi chân không ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 10 h để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối D(+)-10-camphorsulfonic (37 g; hiệu suất 37%). Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh được xác định bằng phân tích trên hệ thống SFC Berger Analytix được trang bị cột Chiralpak AD-H (4,6*250 mm; 5 μ m) và pha động bao gồm 10% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 90% CO₂ ở tốc độ chảy 3 ml/phút. Píc đầu tiên với thời gian lưu 3,68 phút (diện tích 2,5%) tương ứng với (1r,1'S,4S)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin, tương đương với Chất đồng phân 2. Píc thứ hai với thời gian lưu 4,58 phút (diện tích 97,5%) tương ứng với hợp chất nêu ở đề mục này (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1',2"-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin, tương đương với Chất đồng phân 1.

Sự giải phóng của hợp chất nêu ở đề mục này ra khỏi muối được thực hiện bằng cách khuấy muối của axit camphorsulfonic (0,32 g, 0,53 mmol) đã được tạo huyền phù trong điclorometan (4 ml) với dung dịch nước (4 ml) của KOH (0,32g, 5,7 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Pha hữu cơ này được tách ra và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề được định lượng với lượng dư đồng phân đối ảnh 95% (được xác định như nêu trên).

Phương pháp C

(1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin hydroclorua

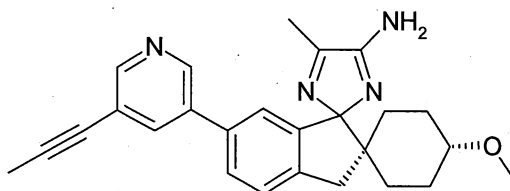


Cho (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 5 Bước 3 Phương pháp C, 19,20 g ở thử nghiệm NMR 91%, 56,5 mmol) phản ứng với 2-metylpropan-2-sulfinamit (8,90 g, 73,5 mmol) bằng cách gia nhiệt với titan (IV) etoxit (24 ml, 115 mmol) và 2-metyl-tetrahydrofuran (44 ml) ở nhiệt độ khoảng 82 °C. Ba phần dung môi (khoảng 26 ml cho mỗi phần) được chưng cất tách sau thời gian gia nhiệt lần lượt 0,5 h, 7,5 h và 8 h, và cho thêm 2-metyl-tetrahydrofuran (26 ml cho mỗi phần, ba phần) vào sau khi thực hiện mỗi chưng cất. Một phần nửa của dung môi (khoảng 26 ml) được chưng cất ra sau 17,5 h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM (52,5 ml) và sau đó được cho từ từ vào dung dịch (92 ml, 113 g) được điều chế từ Na₂SO₄ (17,9% w/w), nước (72,2% w/w) và axit sulfuric (9,9% w/w) trong thời gian khoảng 4 phút. Sử dụng DCM (52,5 ml) để rửa bình thốt cổ phản ứng này và phễu nạp và sau đó được cho vào bình thốt cổ hoàn thiện. Sau khi tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng hỗn hợp gồm nước (17,5 ml) và điều chế được dung dịch (18,5 ml, 23 g) từ Na₂SO₄ (17,9% w/w), nước (72,2% w/w) và axit sulfuric (9,9% w/w). Khuấy hỗn hợp này bằng Na₂SO₄ (8,75 g) trong thời gian khoảng 6 h. Huyền phù đặc này được lọc và rửa bã lọc ép này bằng DCM (17,5 ml). Dịch lọc kết hợp được cô đặc bằng cách cất tách dung môi này (khoảng 108 ml). Cho DCM (52,5 ml) nữa vào và cùng một thể tích của dung môi (52,5 ml) được chưng cất ra. Dung dịch khô này

được làm nguội xuống nhiệt độ khoảng 20 °C và pha loãng bằng DCM (17,5 ml) và EtOH (8,7 ml). Sau đó cho thêm từ từ HCl (2 M trong Et₂O) (34 ml, 68 mmol), trong thời gian khoảng 20 phút. Huyền phù đặc thu được được giữ ở khoảng 20 °C trong thời gian khoảng 45 phút trước khi lọc. Bã lọc ép này được rửa bằng dung dịch (17,5 ml cho mỗi phần, ba phần) được điều chế từ thể tích bằng nhau DCM và Et₂O và sau đó làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này chứa khoảng 4% chất đồng phân kia (17,41 g ở thử nghiệm NMR 88% w/w, 44,4 mmol, hiệu suất 79%) (DCM còn lại được phát hiện ở 6,8% w/w và amoni clorua 2,9% w/w trong thử nghiệm NMR): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (m, 2 H), 1,70 (d, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 2,10 (m, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 7,61 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 12,90 (br s, 2 H).

Ví dụ 20a

(1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4"-amin



Phương pháp A

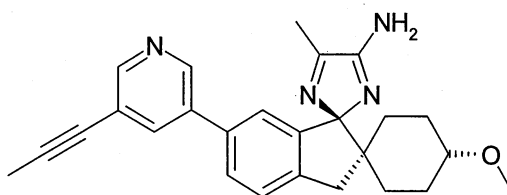
Trộn 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic axit (Hợp chất trung gian 15, 0,044 g, 0,27 mmol), (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp A Bước 4, 0,085 g, 0,23 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (9,29 mg, 0,01 mmol), K₂CO₃ (2M trong nước, 1,355 ml, 0,68 mmol) và 2-metyl-tetrahydrofuran (0,5 ml) và gia nhiệt đến nhiệt độ 100 °C bằng cách sử dụng MW trong thời gian 2x30 phút. Cho 2-metyl-tetrahydrofuran (5 ml) và H₂O (5 ml) vào và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và sau đó cô đặc. Chất thô được hoà tan trong DCM và rửa bằng H₂O. Pha hữu cơ này được tách ra bằng thiết bị tách pha và làm khô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế. Làm bay hơi dung môi và

chiết pha H₂O bằng DCM. Pha hữu cơ này được tách ra bằng thiết bị tách pha và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,033 g, hiệu suất 36%), ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,04 - 1,13 (m, 1 H), 1,23 - 1,35 (m, 2 H), 1,44 (td, 1 H), 1,50 - 1,58 (m, 2 H), 1,84 - 1,91 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 3,00 (ddd, 1 H), 3,08 (d, 1 H), 3,16 (d, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 5,25 (br. s., 2 H), 6,88 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+m/z 413 [M+H]⁺.

Tách các chất đồng phân này của (1r,4r)-4-metoxi-5''-metyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

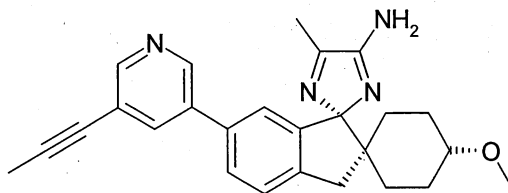
Tinh chế (1r,4r)-4-metoxi-5''-metyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 20a, 0,144 g, 0,35 mmol) bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế (SFC Berger Multigram II, Cột: Chiralcel OD-H; 20*250 mm; 5μm, pha động: 30% MeOH (chứa 0,1% DEA); 70% CO₂, Flow: 50 ml/phút, tổng số lần phun: 4). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và làm bay hơi MeOH để tạo ra:

Chất đồng phân 1: (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5''-metyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (49 mg, hiệu suất 34%) với thời gian lưu 2,5 phút:



¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,07 - 1,17 (m, 1 H), 1,23 - 1,39 (m, 2 H), 1,47 (td, 1 H), 1,57 (ddq, 2 H), 1,86 - 1,94 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,98 - 3,07 (m, 1 H), 3,11 (d, 1 H), 3,20 (d, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 5,30 (br. s., 2 H), 6,91 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,88 (t, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,67 (d, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ m/z 413,2 [M+H]⁺; và

Chất đồng phân 2: (1r,1'S,4S)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4"-amin (50 mg, hiệu suất 35%) với thời gian lưu 6,6 phút:



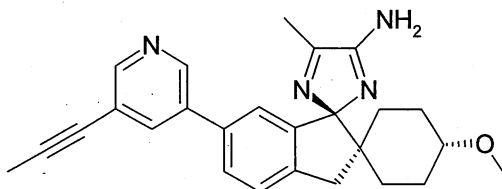
^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,02 - 1,13 (m, 1 H), 1,20 - 1,35 (m, 2 H), 1,44 (d, 1 H), 1,54 (ddd, 2 H), 1,84 - 1,91 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 3,00 (tt, 1 H), 3,08 (d, 1 H), 3,16 (d, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 5,26 (br. s., 2 H), 6,88 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,84 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,63 (d, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ m/z 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Phương pháp B

Nạp vào bình (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 7,5 g, 19,9 mmol), 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic axit (Hợp chất trung gian 15, 3,37 g, 20,9 mmol), 2,0 M trong nước K_2CO_3 (29,9 ml, 59,8 mmol), và 2-metyl-tetrahydrofuran (40 ml). Bình này được súc trong chân không và khí quyển được thay bằng argon. Cho natri tetraclopalađat (II) (0,147 g, 0,50 mmol) và 3-(đi-tert-butyl phosphoni) propan sulfonat (0,267 g, 1,00 mmol) vào và các chất này được gia nhiệt đến hồi lưu trong thời gian 16 h. Các chất được làm nguội xuống nhiệt độ 30 °C và tách riêng các pha. Pha nước được chiết bằng 2-metyl-tetrahydrofuran (2 x 10 ml), sau đó lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối và xử lý bằng than hoạt tính (2,0 g). Hỗn hợp này được lọc qua điatomit, và sau đó rửa bằng 2-metyl-tetrahydrofuran (20 ml). Cô đặc dịch lọc đến thể tích khoảng 50 ml, sau đó cho nước (300 μl) vào, và các chất này được khuấy mạnh khi chất liệu mầm được cho vào để thúc đẩy sự kết tinh. Sản phẩm bắt đầu kết tinh và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 2 h ở nhiệt độ trong phòng, sau đó 30 phút ở nhiệt độ 0-5 °C trong bể nước đá trước khi được lọc. Bã lọc ép này được rửa bằng 10 ml 2-metyl-tetrahydrofuran lạnh và sau đó

làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 45 °C để tạo ra hợp chất raxemic nêu ở tiêu đề (5,2 g, 12,6 mmol, hiệu suất 63%): MS (ES+) m/z 413 [M+H]⁺.

(1r,1'R,4R)-4-metoxi-5''-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro-[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (chất đồng phân 1)



Phương pháp C

Khuấy dung dịch chứa (1r,4r)-4-metoxi-5''-metyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 20a phương pháp B, 4,85 g, 11,76 mmol) và EtOH (75 ml) ở nhiệt độ 55 °C. Cho dung dịch chứa (+)-di-p-toluoyl-D-tartric axit (2,271 g, 5,88 mmol) trong EtOH (20 ml) vào và tiếp tục khuấy. Sau 2 phút, chất kết tủa bắt đầu tạo ra. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 2 h trước khi từ từ được làm lạnh xuống nhiệt độ 30 °C và sau đó khuấy thêm 16 h nữa. Ngừng tác dụng nhiệt và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Lọc hỗn hợp này và rửa bã lọc ép này bằng EtOH lạnh (45 ml). Làm khô chất rắn trong lò chân không ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian 5 h, sau đó chất liệu này được nạp vào bình và cho DCM (50 ml) và 2,0 M trong nước NaOH dung dịch (20 ml) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 25 °C trong thời gian 15 phút. Các pha này được tách riêng và chiết lớp nước bằng 10 ml DCM. Pha hữu cơ này được cô trong chân không để còn lại và cho 20 ml EtOH vào. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng khi nước (15 ml) được từ từ cho vào bình này. Chất kết tủa từ từ bắt đầu tạo ra, và khuấy hỗn hợp thu được này trong thời gian 10 phút trước khi nước bổ sung (20 ml) được cho vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 h và sau đó lọc. Bã lọc ép này được rửa bằng nước (15 ml) và làm khô trong nồi chân không ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian 16 h để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,78 g, hiệu suất 36%): MS (ES+) m/z 413 [M+H]⁺. Chất liệu này là tương đương với Chất đồng phân 1 ở Ví dụ 20a nêu trên.

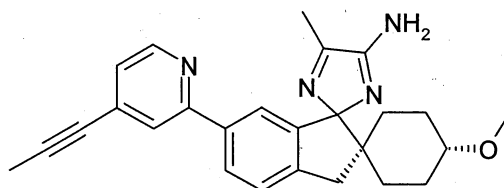
Phương pháp D

Cho (1r, 1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2'-imidazol]-4"-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 5, 25,4 g, 41,7 mmol), 2 M KOH trong nước (100 ml) và 2-metyl-tetrahydrofuran (150 ml) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 500 ml. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng sau đó hỗn hợp này được chuyển tới phễu tách và được để lắng. Các pha này được tách riêng và rửa pha hữu cơ bằng 2 M K₂CO₃ trong nước (100 ml). Pha hữu cơ được chuyển tới bình thót cổ đáy tròn 500 ml sau đó bổ sung axit 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic (Hợp chất trung gian 15, 6,72 g, 41,74 mmol), K₂CO₃ (2,0 M, 62,6 ml, 125,21 mmol). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục Ar qua dung dịch này trong thời gian 5 phút. Sau đó, cho thêm natri tetraclopalatat(II) (0,307 g, 1,04 mmol) và 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (0,560 g, 2,09 mmol) vào hỗn hợp này tiếp đó là gia nhiệt hỗn hợp này ở điều kiện hồi lưu (80 °C) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và tách các pha này. Chiết pha nước bằng 2-Me-THF (2x100 ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối và xử lý bằng than hoạt tính. Hỗn hợp này được lọc trên diatomit và rửa bã lọc ép bằng 2-Me-THF (2x20 ml), và cô đặc dịch lọc để tạo ra 17,7 g mà được kết hợp với 2,8 g từ các lần chạy trước. Chất liệu này được hoà tan trong 2-Me-THF trong điều kiện ấm và để lên trên silica (~500 g). Giải hấp bằng 2-Me-THF/ Et₃N (100: 0-97,5: 2,5) cho sản phẩm. Làm bay hơi dung môi, sau đó làm đồng bay hơi bằng EtOH (tuyệt đối, 250 ml) để tạo ra (9,1 g, hiệu suất 53%). Điều chế muối HCl để tinh chế thêm sản phẩm này. Sản phẩm này được hoà tan trong CH₂Cl₂ (125 ml) ở điều kiện hơi ấm, cho HCl trong Et₂O (~15 ml) trong Et₂O (100 ml) vào, sau đó bổ sung Et₂O (~300 ml) vào để tạo ra chất kết tủa, chất này được lọc và rửa bằng Et₂O để tạo ra muối HCl. Cho CH₂Cl₂ và 2M NaOH trong nước vào và tách riêng các pha. Pha hữu cơ được cô đặc và sau đó được làm đồng bay hơi bằng MeOH. Chất rắn tạo ra được làm khô trong buồng chân không ở nhiệt độ 45 °C qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,4 g, hiệu suất 43%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, 1 H) 1,12 - 1,30 (m, 2 H) 1,37 - 1,51 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,09 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,89 - 3,12 (m, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 6,54 (s, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,54 (d, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,51 (d, 1 H) 8,67 (d, 1 H); HRMS-

TOF (ES+) m/z 413,2338 $[M+H]^+$ (được tính toán 413,2341); độ tinh khiết đồng phân đối ảnh >99,5%; cường độ NMR $97,8 \pm 0,6\%$ (không bao gồm nước).

Ví dụ 20b

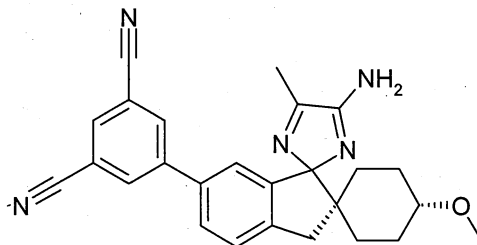
(1r,4r)-4-metoxo-5"-metyl-6'-[4-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Cho hấp thu (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 50 mg, 0,13 mmol), kali axetat (26,1 mg, 0,27 mmol), bis(pinacolato)điboron (37,1 mg, 0,15 mmol) và sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5,43 mg, 6,64 μmol) trong dioxan (1 ml) trong bình vi sóng. Đậy miệng bình phản ứng này lại và gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 20 phút trong chất khời mào Biotage. Sau khi làm nguội, cho K_2CO_3 (36,7 mg, 0,27 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7,68 mg, 6,64 μmol), và nước (0,300 ml) vào tiếp đó là 2-clo-4-(prop-1-ynyl)pyridin (Hợp chất trung gian 32, 22,16 mg, 0,15 mmol) trong đioxan (0,5 ml). Đậy miệng bình phản ứng này lại và gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 30 phút trong Chất khời mào Biotage. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của EtOAc trong heptan (0-100%), sau đó EtOAc: MeOH (9: 1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất 32%): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,95 (m, 1 H), 1,12 - 1,31 (m, 2 H), 1,39 - 1,54 (m, 3 H), 1,77 - 1,87 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,90 - 3,12 (m, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 6,56 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 8,55 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 413 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20c

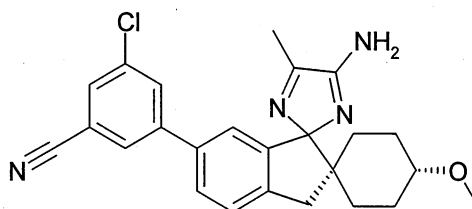
5-[(1r,4r)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]benzen-1,3-điacbonitril



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này (79 mg, hiệu suất 53%) như mô tả ở ví dụ 20d bắt đầu từ (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 133 mg, 0,35 mmol), và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)isophthalonitril (L. Echegoyen, F. Diederich et al. Eur. J. Org. Chem. 2007, 4659–4673) (135 mg, 0,53 mmol): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 - 1,04 (m, 1 H), 1,10 - 1,30 (m, 2 H), 1,34 - 1,52 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,86 - 3,13 (m, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 6,54 (s, 2 H), 6,96 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,34 - 8,42 (m, 3 H); MS (APCI $^+$) m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20d

3-[(1r,4r)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-5-clobenzonitril

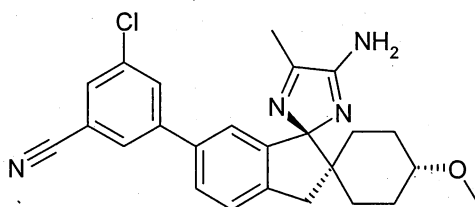


Phương pháp A

Trộn natri tetraclopalađat(II) (3 mg, 10 μmol), 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (5 mg, 0,02 mmol), (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 71 mg, 0,19 mmol), 3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 35, 75 mg, 0,28 mmol), và 2 M trong nước K_2CO_3 (0,29 ml, 0,57 mmol)

trong đioxan (2 ml) và khử khí hỗn hợp phản ứng trong vài phút bằng dòng N_2 (g). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 h. Cho nước và EtOAc vào và tách riêng các pha. Chiết pha nước bằng EtOAc và lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế chất liệu này bằng cách sắc ký nhanh (25 g silica, gradient dung môi rửa giải EtOAc vào hỗn hợp gồm EtOAc/MeOH/ NH_3 đặc). Tinh chế chất liệu thu được này bằng phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn tinh khiết được kết hợp lại và làm bay hơi dung môi hữu cơ. Phần còn lại được phân bố giữa 1 M NaOH trong nước và EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (31 mg, hiệu suất 38%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 - 1,03 (m, 1 H), 1,10 - 1,31 (m, 2 H), 1,34 - 1,53 (m, 3 H), 1,74 - 1,89 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,87 - 3,14 (m, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 6,55 (br. s., 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 8,01 (s, 1 H); MS (APCI $^+$) m/z 433 $[M+H]^+$.

3-[(1*r*,1'*R*,4*R*)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'*H*-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-clobenzonitril (chất đồng phân 1)



Phương pháp B

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả ở ví dụ 20d nêu trên bắt đầu từ (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'*H*-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Chất đồng phân 1) thành hai mẻ riêng rẽ (143 mg, 0,38 mmol và 48 mg, 0,13 mmol). Sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh và phương pháp sắc ký điều chế, làm đông khô sản phẩm này từ axetonitril và nước. Sản phẩm thu được được làm khô tiếp trong chân không ở nhiệt độ 40 °C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất đồng phân đơn đối ảnh (127 mg, hiệu suất 58%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (td, 1 H), 1,10 - 1,30 (m, 2 H), 1,34 - 1,51 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,18 (s,

3 H), 2,88 - 3,13 (m, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,95 (dt, 2 H), 8,02 (t, 1 H); MS (APCI⁺) m/z 433 [M+H]⁺.

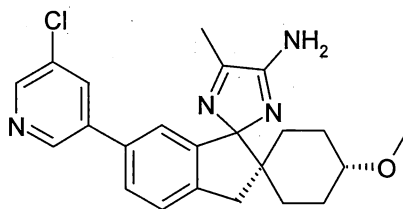
Phương pháp C

Khuấy (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối của axit D(+)-10-camphorsulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 36,6 g, 60,1 mmol), 2-metyl-tetrahydrofuran (440 ml) và 2 M KOH trong nước (330 ml) trong thời gian 30 phút. Rửa pha hữu cơ bằng 2 M K₂CO₃ trong nước (148 ml). Cho 3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 35, 24,97 g, 62,5 mmol) và 2 M K₂CO₃ trong nước (90 ml, 180,4 mmol) vào pha hữu cơ này. Khử khí hỗn hợp phản ứng. Cho natri tetraclopalat(II) (0,456 g, 1,50 mmol) và 3-(đi-tert-butylphosphinium)propan sulfonat (0,832 g, 3,01 mmol) vào tiếp đó là gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu dưới khí N₂(g). Khuấy hỗn hợp này ở điều kiện nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 220 phút. Cho 3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (0,600 g, 1,50 mmol) bổ sung vào hỗn hợp này tiếp đó là hồi lưu dưới khí N₂(g) trong 140 phút nữa. Sau đó, để hỗn hợp này đạt đến nhiệt độ 20 °C, tiếp đó là khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 20 °C. Cho nước (210 ml) và 2-Me-THF (211 ml) vào hỗn hợp này, tiếp đó là khuấy trong thời gian 10 phút. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (211 ml) và nước (211 ml). Pha hữu cơ này được chưng cất một số lần cho thêm 2-Me-HF nữa vào. Sau đó, cô đặc hỗn hợp này để tạo ra chất rắn. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (SiO₂; 2% NH₃ trong MeOH, 2% MeOH, 96% DCM; R_f=0,35) để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn. Cho 99,5% EtOH (150 ml) vào chất rắn này, tiếp đó là chưng cất hỗn hợp này dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn. Quy trình này được lặp lại 4 lần. Cho 99,5% EtOH (270 ml) vào chất rắn này. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ nội tại T=70 °C. Làm nguội hỗn hợp này trong thời gian 2 h xuống nhiệt độ 45 °C trong thời gian đó quá trình kết tinh diễn ra tiếp đó là khuấy ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian 6 h. Sau đó để hỗn hợp này đạt đến nhiệt độ 22 °C trong thời gian 1 h và khuấy ở nhiệt độ 22 °C trong thời gian 2 h. Hỗn hợp này được làm nguội xuống 5 °C và khuấy trong thời gian 3 h sau đó lọc để tạo ra chất rắn, chất này được rửa bằng 99,5% EtOH lạnh (70 ml) để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn, chất này được làm khô trong

nồi chân không ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 20 h để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (15,66 g; hiệu suất 60%). Lượng dư đồng phân đối ảnh được đo là lên đến 99,5% trên hệ thống phân tích SFC Berger Analytix được trang bị cột Chiralpak OD-H (4,6*250 mm; 5µm) và pha động bao gồm 35% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 65% CO₂. Píc đầu tiên với thời gian lưu 1,87 phút (diện tích 99,75%) tương ứng với hợp chất nêu ở đề mục này 3-[(1*r*,1'*R*,4*R*)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'*H*-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-clobenzonitril. Píc thứ hai với thời gian lưu 4,08 phút (diện tích 0,25 %) tương ứng với 3-[(1*r*,1'*S*,4*S*)- 4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'*H*-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-clobenzonitril: HRMS-TOF (ES⁺) *m/z* 433,1801 [M+H]⁺ (theo tính toán: 433,1795); cường độ NMR 90,0±0,2 % (dung môi etanol còn lại được phát hiện với lượng 7,2±0,1 %). Các số liệu phân tích khác (NMR, MS, HPLC) trong đó mà tương ứng với các số liệu được mô tả trước đây cho hợp chất này.

Ví dụ 20e

(1*r*,4*r*)-6'-(5-clopyridin-3-yl)-4-metoxi-5"-metyl-3'*H*-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

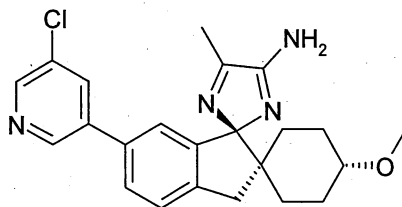


Phương pháp A

Cho natri tetraclopaladat(II) (3,13 mg, 10,63 µmol), 3-(di-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (5,71 mg, 0,02 mmol), (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'*H*-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19) (80 mg, 0,21 mmol) và axit 5-clopyridin-3-ylboronic (35,2 mg, 0,21 mmol), vào bình nhỏ. Cho 2-metyl-tetrahydrofuran (1 ml) và K₂CO₃ (2M trong nước) (0,319 ml, 0,64 mmol) vào và bình nhỏ được súc bằng Ar (g) và được đậy nắp. Gia nhiệt hỗn hợp này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 30 phút. Cho nước vào và chiết phần còn lại bằng EtOAc (x3). Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô đặc.

Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế. Cô đặc các phân đoạn mong muốn. Cho nước và DCM vào và rót các pha này lên thiết bị tách pha. Pha hữu cơ này được thu gom và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (32 mg, hiệu suất 37%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (td, 1 H), 1,13 - 1,29 (m, 2 H), 1,37 - 1,50 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,91 - 2,98 (m, 1 H), 3,00 (d, 1 H), 3,09 (d, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 6,54 (br. s., 2 H), 6,85 - 6,90 (m, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,09 (t, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,71 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(1r,1'R,4R)-6'-(5-clopyridin-3-yl)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (chất đồng phân 1)

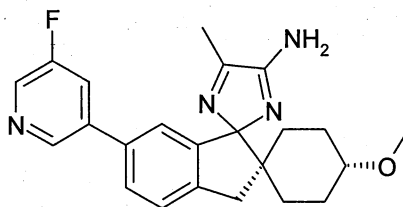


Phương pháp B

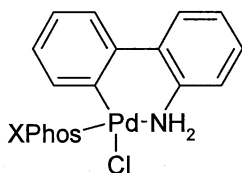
Cho natri tetraclopaladat(II) (0,015 g, 0,05 mmol), 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (0,014 g, 0,05 mmol), (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Chất đồng phân 1, 0,190 g, 0,50 mmol) và axit 5-clopyridin-3-ylboronic (0,100 g, 0,61 mmol) vào bình nhỏ. Cho 2-metyl-tetrahydrofuran (3 ml) và kali cacbonat (2M aq) (0,757 ml, 1,51 mmol) vào và bình nhỏ được súc bằng Ar (g) được đậy nắp lại. Gia nhiệt hỗn hợp này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 30 phút. Cho nước vào và chiết phần còn lại bằng EtOAc (x3). Pha hữu cơ được kết hợp lại và làm khô bằng MgSO_4 và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh (25g SiO_2 , 5% đẳng dung môi 0,1 M NH_3 trong MeOH trong DCM). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và làm bay hơi dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,085 g, hiệu suất 41%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,06 - 1,21 (m, 1 H), 1,27 - 1,44 (m, 2 H), 1,44 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,70 (m, 2 H), 1,96 (d, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 3,09 (t, 1 H), 3,17 (d, 1 H), 3,26 (d, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 8,03 - 8,09 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20f

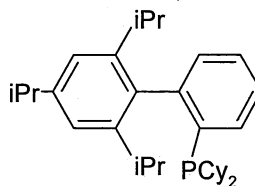
(1r,4r)-6'-(5-flopyridin-3-yl)-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Cho axit 5-flopyridin-3-ylboronic (48 mg, 0,34 mmol) và chất tiền xúc tác 13 (xem phần sau đây) 8,36 mg, 10,63 μmol) vào bình vi sóng. Bình nhỏ được đầy lại và được hút chân không bằng argon (được lặp lại 3 lần). Cho (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 80,0 mg, 0,21 mmol) đã được hoà tan trong THF đã loại khí (0,5 ml) vào qua xy ranh. Cho dung dịch 0,5 M K_3PO_4 đã loại khí (1,276 ml, 0,64 mmol) vào qua xy ranh. Bình nhỏ được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 15 phút. Cho THF (1,5 ml) và chất tiền xúc tác 13 (Fig 1) (8,36 mg, 10,63 μmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được hút chân không và được điền đầy lại bằng argon. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian vào khoảng 10 phút và sau đó gia nhiệt bằng cách sử dụng lò vi sóng (MW) trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 120 °C. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (34,5 mg, hiệu suất 41%), ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,05 - 1,14 (m, 1 H), 1,23 - 1,35 (m, 2 H), 1,44 (td, 1 H), 1,50 - 1,57 (m, 2 H), 1,84 - 1,91 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 3,00 (tt, 1 H), 3,09 (d, 1 H), 3,17 (d, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 5,27 (br. s., 2 H), 6,92 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,60 (t, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ m/z 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Chất tiền xúc tác 13

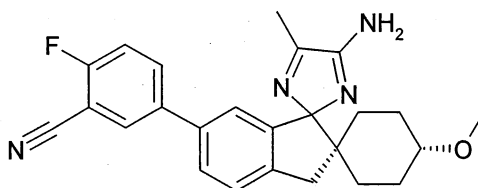


XPhos

Để điều chế chất tiền xúc tác 13 xem: Kinzel, T.; Yong Zhang, Y.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073-14075.

Ví dụ 20g

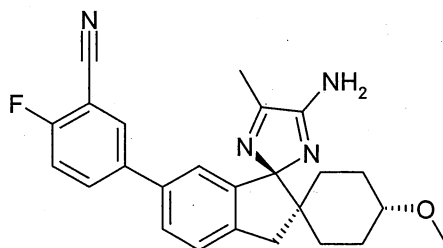
5-[(1r,4r)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-2-flobenzonitril



Phương pháp A: Hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất 20%) được điều chế như mô tả trong ví dụ 20e bắt đầu từ (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 84 mg, 0,22 mmol) và axit 3-xyano-4-flophenylboronic (40,5 mg, 0,25 mmol). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (td, 1 H), 1,13 - 1,28 (m, 2 H), 1,37 - 1,50 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,90 - 2,96 (m, 1 H), 2,98 (d, 1 H), 3,05 - 3,11 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 6,53 (br s, 2 H), 6,81 - 6,84 (m, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 2 H), 7,89 - 7,95 (m, 1 H), 8,10 (dd, 1 H)

MS (ES⁺) m/z 417 [M+H]⁺.

5-[(1r,1'R,4R)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-2-flobenzonitril (chất đồng phân 1)

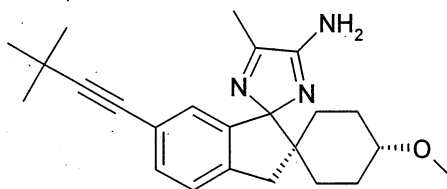


Phương pháp B: Hợp chất nêu ở đề mục này (34 mg, hiệu suất 20%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình ở Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối của axit

D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 230 mg, 0,38 mmol) và axit 3-xyano-4-flophenylboronic (74,8 mg, 0,45 mmol): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (m, 1 H), 1,21 (m, 2 H), 1,46 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 3,01 (m, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 6,53 (br. s, 2 H), 6,83 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,92 (m, 1 H), 8,10 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20h

(1r,4r)-6'-(3,3-đimetylbut-1-yn-1-yl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Cho 3,3-đimetylbut-1-yn (0,045 g, 0,54 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (0,048 g, 0,04 mmol) và trietylamin (1,75 ml, 12,5 mmol) vào dung dịch chứa (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 0,157 g, 0,42 mmol) trong DMF (8 ml) dưới khí quyển argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Cho đồng iotua (0,012 g, 0,06 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ 65 °C. Hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng và sau đó phân chia giữa nước muối và EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô trên MgSO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,047 g, hiệu suất 30%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,82 - 0,97 (m, 1 H), 1,24 (m, 11 H), 1,34 - 1,48 (m, 3 H), 1,81 (d, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,86 - 3,08 (m, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 6,47 (s, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,23 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tách các chất đồng phân của (1r,4r)-6'-(3,3-đimetylbut-1-yn-1-yl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

Tách chất đồng phân của (1r,4r)-6'-(3,3-đimetylbut-1-yn-1-yl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 20h, 0,047 g, 0,13 mmol) bằng cách sử dụng HPLC điều chế SFC Berger Multigram II, with a Chiralpak OD-H cột (20*250 mm; 5 μ m), và pha động bao gồm 10% IPA (chứa 0,1% DEA) và 90% CO₂ ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

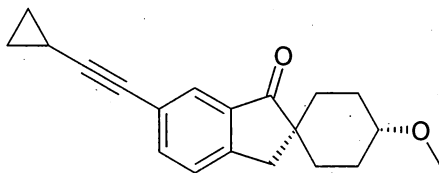
Chất đồng phân 1 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (16 mg, hiệu suất 33%) với thời gian lưu 4,9 phút: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,84 - 0,98 (m, 1 H), 1,24 (m, 11 H), 1,34 - 1,47 (m, 3 H), 1,81 (d, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,88 - 3,06 (m, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 6,47 (s, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,23 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺; và

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (16,0 mg, hiệu suất 34%) với thời gian lưu 6,7 phút: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 - 0,99 (m, 1 H), 1,24 (m, 11 H), 1,34 - 1,50 (m, 3 H), 1,81 (d, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,87 - 3,07 (m, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 6,47 (s, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 7,09 - 7,18 (m, 1 H), 7,23 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Ví dụ 20i

(1r,4r)-6'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

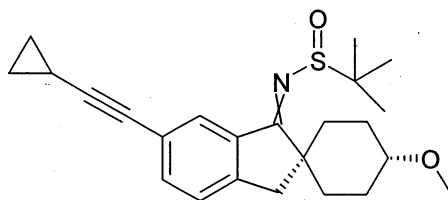
Bước 1: (1r,4r)-6'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on



Cân cho CuI (46,8 mg, 0,25 mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (43,1 mg, 0,06 mmol) vào bình vi sóng. Bình nhỏ được đậy nắp lại và cho dung dịch chứa 6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 5 Phương pháp A Bước 3, 760 mg, 2,46 mmol) trong THF (4 ml) vào, bình nhỏ được sục

bằng argon tiếp đó là bổ sung liên tiếp etynylxyclopropan (487 mg, 7,37 mmol) và triethylamin (1,028 ml, 7,37 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 100 °C bằng cách sử dụng MW trong thời gian 1 h. Cho CuI (56 mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (52 mg) và etynylxyclopropan (0,5 ml) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với EtOAc và được chuyển qua nút ngăn silica và được rửa giải tiếp bằng EtOAc. Cô đặc chất được rửa giải và phần còn lại được hoà tan trong THF (15 ml) và cho vào bình vi sóng chứa CuI (62 mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (54 mg) và Cs₂CO₃ (1708 mg, 5,24 mmol). Bình nhỏ được súc bằng argon và cho etynylxyclopropan (0,5 ml) vào. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến nhiệt độ 100°C bằng cách sử dụng MW trong thời gian 90 phút. Cho CuI (60 mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (57 mg) và etynylxyclopropan (0,5 ml) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 100 °C trong thời gian 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với EtOAc, được chuyển qua nút ngăn silica và cô đặc. Phần còn lại được được kết hợp với sản phẩm thô từ mẻ trước của cùng phản ứng (bắt đầu từ 243 mg 6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on). Các mẻ kết hợp được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silica bằng cách sử dụng gradient giải hấp bằng 0-30% EtOAc trong heptan. Tinh chế sản phẩm này tiếp bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 498 mg (hiệu suất 52%) hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,78 - 0,84 (m, 2 H), 0,85 - 0,92 (m, 2 H), 1,29 - 1,54 (m, 5 H), 1,71 - 1,82 (m, 2 H), 2,10 - 2,20 (m, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 3,21 - 3,32 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H). MS (ES⁺) m/z 295 [M+H]⁺.

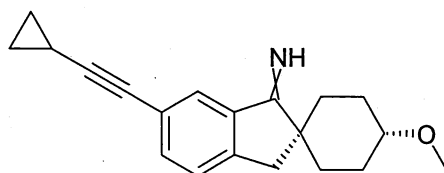
Bước 2: N-((1r,4r)-5'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Hoà tan (1r,4r)-6'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-

1'(3'H)-on (Ví dụ 20i Bước 1, 494 mg, 1,68 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (366 mg, 3,02 mmol) trong 2-Me THF (15 ml). Cho $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,704 ml, 3,36 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến nhiệt độ 80 °C trong thời gian 70 h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (85 ml). Cho nước (3 ml) vào và khuấy trộn mạnh và sau đó hỗn hợp này được để yên trong thời gian 1 h. Hỗn hợp này được lọc, làm bay hơi dung môi và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên silica bằng cách sử dụng gradient giải hấp 0-70% EtOAc/heptan để tạo ra 470 mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 70%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,83 (m, 2 H), 0,87 (m, 2 H), 1,29 - 1,91 (m, 16 H), 2,12 (m, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 3,20 - 3,33 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 7,27 và 7,29 (m overlapping with dung môi, 2 H), 7,49 (dd, 1 H). MS (ES+) m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

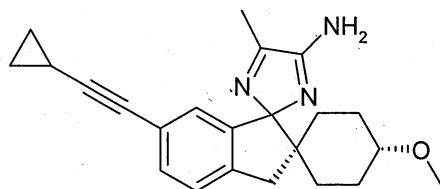
Bước 3: 6'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



Cho 4 M HCl trong đioxan (1,5 ml, 6,00 mmol) vào dung dịch chứa N-(5'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 20i Bước 2, 470 mg, 1,18 mmol) trong đioxan khô (5 ml) ở nhiệt độ 5 °C. Hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 h, sau đó được bảo quản ở nhiệt độ 0 °C qua đêm và tiếp theo cô đặc. Sản phẩm này (dưới dạng muối hydroclorua) được hoà tan trong DCM và rửa bằng NaHCO_3 trong nước bão hoà, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra 363 mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo định lượng). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,78 - 0,85 (m, 2 H), 0,85 - 0,91 (m, 2 H), 1,34 - 1,49 (m, 3 H), 1,54 - 1,63 (m, 2 H), 1,68 - 1,84 (m, 2 H), 2,08 - 2,19 (m, 2 H), 2,98 (s, 2 H), 3,23 - 3,33 (m, 1 H), 3,38 - 3,43 (m, 3 H), 7,27 (m, 2 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,69 (br. s., 1 H). MS (ES+) m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: (1r,4r)-6'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-

dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 6'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (Ví dụ 20i Bước 3, 360 mg, 1,23 mmol) và 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 380 mg, 3,68 mmol) trong MeOH khan (10 ml) đến nhiệt độ 60 °C dưới khí quyển argon trong thời gian 18 h. Hỗn hợp này được cô đặc và cho dung dịch 7 M của amoniac trong MeOH (20 ml, 140 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến nhiệt độ 120 °C bằng cách sử dụng MW trong thời gian 45 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này, cho một phần 7 M amoniac trong MeOH nữa (20 ml, 140 mmol) vào phần còn lại và gia nhiệt hỗn hợp này bằng cách sử dụng MW đến nhiệt độ 120 °C trong thời gian 45 phút. Chu trình cô đặc, bổ sung amoniac và gia nhiệt được lặp lại hai lần nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc, phần còn lại được hoà tan trong DCM và được chuyển qua nút silica chất này được rửa giải bằng DCM/EtOAc (~50: 50). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô đặc và tinh chế phần còn lại tiếp bằng HPLC để tạo ra 85 mg (19% hiệu suất) hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,71 - 0,76 (m, 2 H), 0,79 - 0,85 (m, 2 H), 1,09 (td, 1 H), 1,26 - 1,42 (m, 3 H), 1,42 - 1,50 (m, 1 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,87 - 2,00 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 3,02 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 3,19 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 6,76 (s, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H); MS (ES⁺) m/z 362 [M+H]⁺, (ES⁻) m/z 360 [M-H]⁻.

Tách các chất đồng phân của (1r,4r)-6'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

Tách các chất đồng phân của (1r,4r)-6'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 20i Bước 4, 65 mg, 0,18 mmol) bằng cách sử dụng HPLC điều chế SFC Berger Multigram II, với cột Chiralpak OD-H; 20*250 mm; 5μm, và pha động bao gồm 20% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 80% CO₂ ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

Chất đồng phân 1 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (22 mg, hiệu suất 35%) với thời gian lưu 2,9 phút: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,67 (m, 2 H), 0,83 (m, 2 H), 0,93 (br. s., 1 H), 1,18 (m, 2 H), 1,43 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,96 (m, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 6,48 (s, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 7,15 (dd, 1 H), 7,23 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

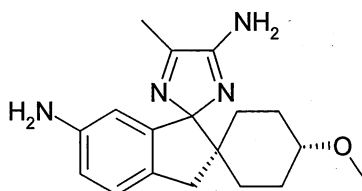
và

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (22 mg, hiệu suất 35%) với thời gian lưu 4,0 phút: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,67 (m, 2 H), 0,83 (m, 2 H), 0,93 (m, 1 H), 1,18 (m, 2 H), 1,42 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,97 (m, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 6,48 (s, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 7,15 (dd, 1 H), 7,23 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20j

N-[(1*r*,4*r*)-4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-bromopyrimidin-2-carboxamit

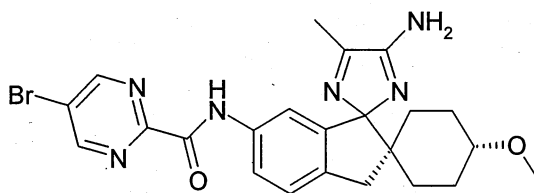
Bước 1: (1*r*,4*r*)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4",6'-điamin



Trộn (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 156 mg, 0,41 mmol), trans-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic axit (54,4 mg, 0,41 mmol), đồng(I) iotua (39,5 mg, 0,21 mmol) và K_2CO_3 (172 mg, 1,24 mmol) trộn trong đimetylsulfoxit khô (3 ml) trong bình vi sóng. Khuấy hỗn hợp này dưới khí argon ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Cho amoniac, 30-33% trong H_2O (0,389 ml, 6,22 mmol) vào, bình nhỏ được đập lại và được gia nhiệt ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 3 h trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với EtOAc (25 ml) và rửa bằng nước muối (25

ml). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 25 ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradient của 0%- 100% (10% MeOH trong DCM chứa 0,1 N NH_3) trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (99 mg, hiệu suất 76%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (td, 1 H), 1,07 - 1,25 (m, 2 H), 1,33 - 1,50 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,80 (m, 2 H), 2,91 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 4,71 (s, 2 H), 5,82 (d, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,41 (s, 2 H), 6,89 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

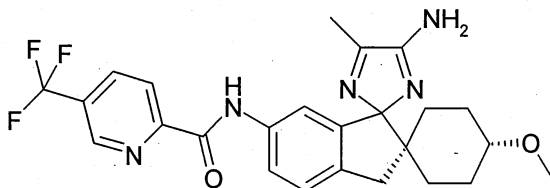
Bước 2: N-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-bromopyrimidin-2-carboxamit



Cho N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimite hydroclorua (45,5 mg, 0,24 mmol) vào huyền phù của axit 5-bromopyrimidin-2-carboxylic (44,4 mg, 0,22 mmol) trong DCM (0,5 ml). Dung dịch thu được được khuấy trong 5 phút và được cho từng giọt trong thời gian 2 phút vào dung dịch được làm lạnh bằng đá của (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4'',6'-điamin (Ví dụ 20j Bước 1, 57 mg, 0,18 mmol) và 2M HCl (0,091 ml, 0,18 mmol) trong DMF (0,500 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 10 phút và sau đó được để đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô này bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, hiệu suất 11%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 - 1,00 (m, 1 H), 1,08 - 1,31 (m, 2 H), 1,38 - 1,52 (m, 3 H), 1,77 - 1,87 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,87 - 3,06 (m, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 6,50 - 6,60 (m, 2 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 1 H), 9,18 (s, 2 H), 10,53 - 10,64 (m, 1 H). MS (ES+) m/z 497,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20k

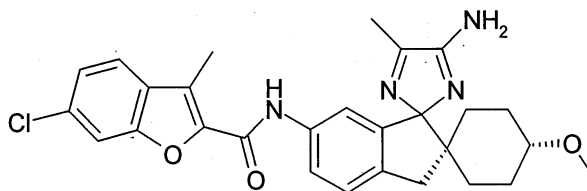
N-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit



Cho xantphos (20,76 mg, 0,04 mmol), xesi cacbonat (156 mg, 0,48 mmol), paladi(II) axetat (8,05 mg, 0,04 mmol) và 5-(triflometyl)picolinamit (79 mg, 0,42 mmol) cho vào bình vi sóng. Bình nhỏ được súc bằng argon. Cho dung dịch chứa 6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyzyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp A Bước 4, 90 mg, 0,24 mmol) trong THF khô (1,4 ml) vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt bằng cách sử dụng MW ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 1 h. Cho xantphos (20,76 mg, 0,04 mmol) và paladi(II) axetat (8,05 mg, 0,04 mmol) vào và gia nhiệt tiếp hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 1 h ở nhiệt độ 150 °C. Cùng một quy trình với bổ sung Xantphos và Pd(OAc)₂ và gia nhiệt được lặp lại một lần nữa. Làm bay hơi dung môi và hoà tan sản phẩm thô trong DCM. Hỗn hợp này được chiết bằng nước muối và lọc qua thiết bị tách pha. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh (12 g SiO₂, 0-10% 0,1 M NH₃ trong MeOH trong DCM). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm này tiếp bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, hiệu suất 9%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (td, 1 H), 1,30 - 1,42 (m, 2 H), 1,52 - 1,62 (m, 1 H), 1,63 - 1,78 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 3,03 - 3,13 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 7,35 (d, 1 H), 7,54 (dd, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 486 [M+H]⁺.

Ví dụ 20n

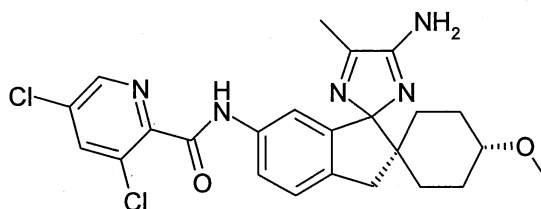
N-[(1r,4r)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyzyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-6-clo-3-metyl-1-benzofuran-2-carboxamit



Cho N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (45,5 mg, 0,24 mmol) vào huyền phù của axit 5-clo-3-metylbenzofuran-2-carboxylic (46,1 mg, 0,22 mmol) trong DCM (0,5 ml). Dung dịch thu được được khuấy trong 5 phút và sau đó được cho từng giọt trong thời gian 2 phút vào dung dịch được làm lạnh bằng đá của (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4",6'-điamin (Ví dụ 20j Bước 1, 57 mg, 0,18 mmol) và 2M HCl (0,091 ml, 0,18 mmol) trong DMF (0,500 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 10 phút và sau đó được để đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7 mg, hiệu suất 8%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86 - 0,97 (m, 1 H), 1,08 - 1,32 (m, 2 H), 1,41 - 1,51 (m, 3 H), 1,79 - 1,87 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,89 - 3,08 (m, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 6,57 (br. s, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 7,56 - 7,60 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 10,28 (s, 1 H). MS (ES+) m/z 505,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20o

N-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-3,5-điclopipyridin-2-carboxamit

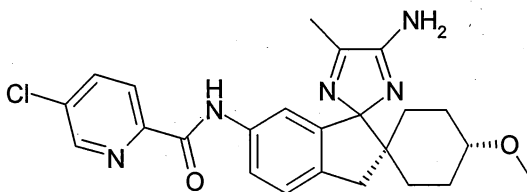


Cho N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (55,8 mg, 0,29 mmol) vào huyền phù của axit 3,5-điclopicolinic (43,0 mg, 0,22 mmol) trong DCM (0,5 ml). Dung dịch thu được được khuấy trong thời gian 5 phút và được cho từng giọt trong thời gian 2 phút vào dung dịch được làm lạnh bằng đá của 4-metoxi-5"-metyl-3'H-

đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4'',6'-điamin (Ví dụ 20j Bước 1, 70 mg, 0,22 mmol) và 2M HCl (0,112 ml, 0,22 mmol) trong DMF (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 60 phút. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày trước khi hỗn hợp này được cô đặc và pha loãng bằng DMSO và tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn được tập trung lại và chiết bằng DCM (x3), và chuyển pha hữu cơ này qua thiết bị tách pha. Loại bỏ dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19,5 mg, hiệu suất 18%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 1,06 (td, $J=13,56$, 3,78 Hz, 1 H), 1,26 - 1,43 (m, 2 H), 1,56 (td, $J=13,56$, 3,15 Hz, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,89 - 1,99 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 3,03 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 3,20 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 7,25 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H), 9,66 (s, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20q

N-[(1r,4r)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-5-clopyridin-2-carboxamit



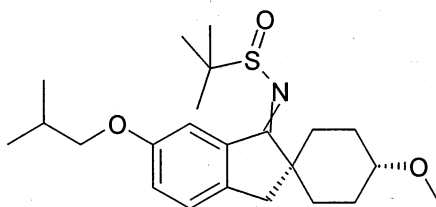
Cho N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimide hydroclorua (37,5 mg, 0,20 mmol) vào huyền phù của axit 5-clopicolinic (28,4 mg, 0,18 mmol) trong DCM (0,5 ml). Khuấy dung dịch này trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó bổ sung từng giọt trong thời gian 2 phút vào dung dịch được làm lạnh bằng đá của 4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4'',6'-điamin (Ví dụ 20j, bước 1, 47 mg, 0,15 mmol) và 2M HCl (0,075 ml, 0,15 mmol) trong DMF (0,500 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 2 phút. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết được gom lại và chiết bằng DCM, làm khô bằng thiết bị tách pha và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (31,5 mg, hiệu suất 46%). ^1H NMR (500

MHz, CD₃CN) δ ppm 1,04 (td, 1 H), 1,17 - 1,28 (m, 2 H), 1,45 (td, 1 H), 1,53 (d, 2 H), 1,83 - 1,89 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,93 - 3,06 (m, 2 H), 3,06 - 3,18 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 5,27 (br. s., 2 H), 7,14 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 9,80 (br. s., 1 H), MS (ES+) m/z 452 [M+H]⁺.

Ví dụ 20t

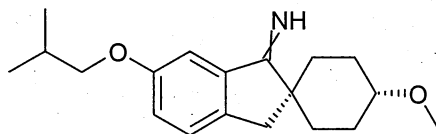
(1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

Bước 1: N-((1r,4r)-5'-isobutoxy-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



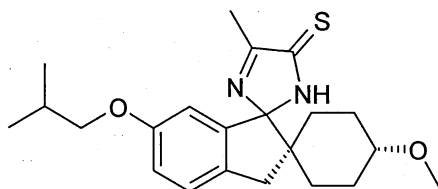
(1r,4r)-6'-isobutoxy-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 69, 1,24 g, 4,10 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,895 g, 7,38 mmol) đã được hoà tan trong 2-metyl-tetrahydrofuran (15 ml) và cho titan(IV) etoxit (1,72 ml, 8,20 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến hồi lưu qua đêm. Cho 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,45 g, 3,7 mmol) nữa vào và phản ứng này được tiếp tục. Sau ngày nữa, hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, EtOAc (35 ml) được cho vào, tiếp đó là bổ sung từng giọt nước (15 ml) với khuấy trộn mạnh. Sau 10 phút khuấy, hỗn hợp này còn được để yên trong thời gian 1 h trước khi chất rắn tạo ra được lọc tách. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-20% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải tạo ra 1,036 g (hiệu suất 62%) hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,01 - 1,07 (m, 6 H), 1,31 - 1,36 (s, 9 H), 1,36 - 1,46 (m, 2 H), 1,52 - 1,67 (m, 4 H), 2,07-2,14 (m, 3 H), 2,96 (s, 2 H), 3,22 - 3,33 (m, 1 H), 3,38 - 3,42 (m, 3 H), 3,73 - 3,84 (m, 2 H), 7,10 (dd, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,75 - 8,03 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 406 [M+H]⁺.

Bước 2: (1r,4r)-6'-isobutoxy-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



Cho HCl (4 M trong 1,4-đioxan, 6,4 ml, 25,5 mmol) vào dung dịch chứa N-((1r,4r)-5'-isobutoxy-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-methylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 20t, Bước 1, 1,036 g, 2,55 mmol) trong 1,4-đioxan khan (3 ml). Khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí N₂ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 h. Hỗn hợp này được cô đặc còn một phần ba thể tích và cho Et₂O (40 ml) vào. Chất rắn tạo ra được lọc ra và rửa bằng Et₂O. Chất rắn này được phân bố giữa DCM và NaHCO₃ trong nước bão hoà. Các pha này được tách và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm (635 mg, hiệu suất 82%) được sử dụng ngay như vậy trong bước tiếp theo: MS (EI) m/z 301 M⁺.

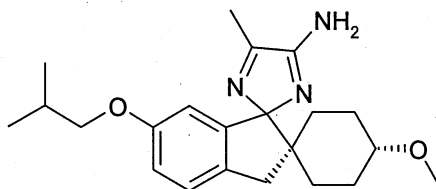
Bước 3: (1r,4r)-4-metoxy-5''-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-diđispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion



Hoà tan 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 652 mg, 6,32 mmol) và (1r,4r)-6'-isobutoxy-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (Ví dụ 20t, Bước 2, 635 mg, 2,11 mmol) trong MeOH khô (10 ml) và dung dịch thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C dưới khí nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-40% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải tạo ra 678 mg (hiệu suất 83%) của hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 (d, 6 H), 1,12 - 1,48 (m, 5 H), 1,56 - 1,80 (m, 3 H), 2,01 - 2,09 (m, 1 H), 2,40

(s, 3 H), 3,06 (s, 2 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,63 (d, 2 H), 6,43 (d, 1 H), 6,86 (dd, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 8,69 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 387 $[M+H]^+$.

Bước 4: (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Trộn (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion (Ví dụ 20t Bước 3, 678 mg, 1,75 mmol) và amoniac (7 M trong MeOH, 15 ml, 105 mmol) trong bình vi sóng. Bình nhỏ được đập lại và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng (thời gian lưu cố định). Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần còn lại được hoà tan trong amoniac (7 M trong MeOH, 15 ml, 105 mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Quá trình này (cô đặc, bổ sung amoniac và gia nhiệt) được lặp lại hai lần (4 lần chạy tổng cộng). Sau khi làm bay hơi dung môi, phần còn lại được phân bố giữa EtOAc và 2 M axit xitric. Các pha này được tách riêng và lớp hữu cơ được chiết bằng 2 M axit xitric. Lớp hữu cơ được bỏ ra còn pha nước kết hợp được kiềm hoá tới pH 12 bằng cách bổ sung 50% NaOH (trong nước). Sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (x 2). Lớp hữu cơ hỗn hợp được xử lý bằng than củi và được lọc qua diatomit. Tầm lọc được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra 432 mg (hiệu suất 67%) hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (d, 1 H), 0,93 (d, 6 H), 1,08 - 1,26 (m, 2 H), 1,35 - 1,49 (m, 3 H), 1,80 (d, 2 H), 1,86 - 1,97 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,81 - 2,98 (m, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,58 (dd, 2 H), 6,05 (d, 1 H), 6,50 (br. s., 2 H), 6,70 (dd, 1 H), 7,15 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 370 $[M+H]^+$.

Tách các chất đồng phân của (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

Tách các chất đồng phân của (1r,4r)-4-metoxi-5''-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 20t Bước 4, 376 mg, 1,02 mmol) bằng cách sử dụng HPLC điều chế SFC Berger Multigram II được trang bị cột LuxC4 (20*250 mm; 5 μ m), và pha động bao gồm 30% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 70% CO₂ ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

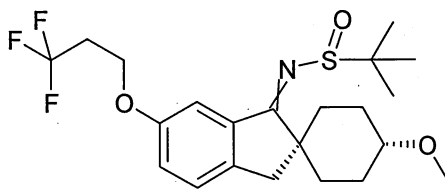
Chất đồng phân 1 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (128 mg, hiệu suất 34%) với thời gian lưu 2,6 phút: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (d, 1 H), 0,93 (d, 6 H), 1,08 - 1,27 (m, 2 H), 1,35 - 1,47 (m, 3 H), 1,80 (d, 2 H), 1,86 - 1,98 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 2,82 - 2,99 (m, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,58 (dd, 2 H), 6,05 (d, 1 H), 6,50 (s, 2 H), 6,70 (dd, 1 H), 7,14 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 370 [M+H]⁺; và

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (146 mg, hiệu suất 39%) với thời gian lưu 3,5 phút: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (d, 1 H), 0,93 (d, 6 H), 1,08 - 1,26 (m, 2 H), 1,35 - 1,47 (m, 3 H), 1,80 (d, 2 H), 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,81 - 2,98 (m, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,58 (dd, 2 H), 6,05 (d, 1 H), 6,50 (s, 2 H), 6,70 (dd, 1 H), 7,14 (d, 1 H). MS (ES+) m/z 370 [M+H]⁺.

Ví dụ 20u

(1r,4r)-4-metoxi-5''-metyl-6'-(3,3,3-triflopropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

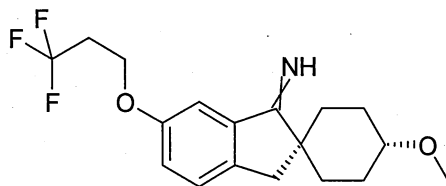
Bước 1: N-[(1r,1'E,4r)-4-metoxi-6'-(3,3,3-triflopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-yliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit



Hoà tan (1r,4r)-4-metoxi-6'-(3,3,3-triflopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 83, 320 mg, 0,93 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (204 mg, 1,68 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (4 ml). Cho titan(IV) etoxit (0,391 ml, 1,87 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ hồi lưu qua cuối tuần.

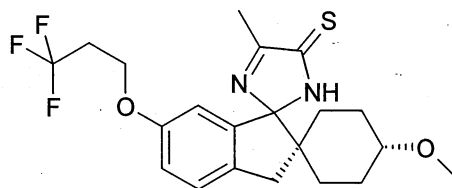
Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cho EtOAc (10 ml) vào tiếp đó là bổ sung từng giọt nước (5 ml) cùng với khuấy trộn mạnh. Sau 10 phút khuấy trộn, hỗn hợp này được để yên trong thời gian 1 h trước khi chất rắn tạo ra được lọc tách. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 0-20% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải tạo ra 270 mg (hiệu suất 65%) hợp chất nêu ở đề mục này (chứa 5% chất đồng phân kia): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,32 - 1,35 (m, 9 H), 1,36 - 1,45 (m, 2 H), 1,52 - 1,57 (m, 1 H), 1,60 - 1,68 (m, 1 H), 1,72 - 2,07 (m, 2 H), 2,13 (d, 2 H), 2,63 (dt, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 3,21 - 3,32 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 4,26 (td, 2 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,87 - 8,13 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: (1r,4r)-4-metoxi-6'-(3,3,3-triflopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



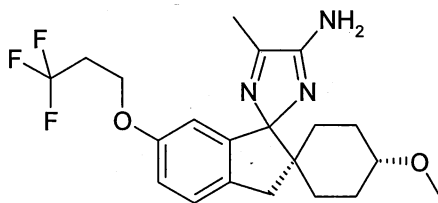
Cho HCl (4 M trong 1,4-đioxan) (1,52 ml, 6,06 mmol) vào dung dịch chứa N-((1r,4r)-4-metoxi-5'-(3,3,3-triflopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 20u Bước 1, 270 mg, 0,61 mmol) trong 1,4-đioxan khan (1 ml). Khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí N_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 h. Hỗn hợp này cô đặc đến còn $\sim 1/3$ thể tích và cho Et_2O (40 ml) vào. Chất rắn tạo ra được lọc ra và rửa bằng Et_2O . Chất rắn này được phân bố giữa DCM và NaHCO_3 trong nước bão hoà. Các pha này được tách và lốp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm này (174 mg, hiệu suất 84%) chứa 9% chất đồng phân kia được sử dụng ngay như vậy trong bước tiếp theo: MS (ES+) m/z 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: (1r,4r)-4-metoxi-5''-metyl-6'-(3,3,3-triflopropoxy)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion



Hoà tan 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 158 mg, 1,53 mmol) và 4-metoxo-6'-(3,3,3-triflopropoxy)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (Ví dụ 20u, Bước 2, 174 mg, 0,51 mmol) trong MeOH khô (3 ml) và gia nhiệt dung dịch màu da cam thu được ở nhiệt độ 60 °C dưới khí nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-30% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải tạo ra 175 mg (hiệu suất 81%) hợp chất nêu ở đề mục này chứa 5% chất đồng phân kìa: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,15 - 1,24 (m, 1 H), 1,34 - 1,53 (m, 2 H), 1,56 - 1,69 (m, 2 H), 1,75 (dd, 1 H), 2,02 (dt, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,53 - 2,64 (m, 2 H), 3,08 (s, 2 H), 3,09 - 3,13 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 4,12 (t, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 8,84 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: (1r,4r)-4-metoxo-5''-metyl-6'-(3,3,3-triflopropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



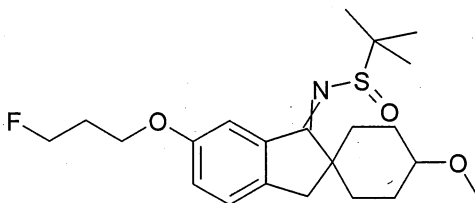
Trộn (1r,4r)-4-metoxo-5''-metyl-6'-(3,3,3-triflopropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion (Ví dụ 20u Bước 3, 175 mg, 0,41 mmol) và amoniac (7 M trong MeOH, 3 ml, 21 mmol) trong bình vi sóng. Bình nhỏ được đầy lại và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần còn lại được hoà tan trong amoniac (7 M trong MeOH, 3 ml, 21 mmol) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Quá trình này (cô đặc, bổ sung amoniac và gia nhiệt) được lặp lại hai lần (tổng số 4 lần). Sau khi làm bay hơi dung môi,

phần còn lại được phân bố giữa EtOAc và 2 M axit xitric trong nước. Các pha này được tách và chiết lớp hữu cơ bằng 2 M axit xitric. Lớp hữu cơ được bỏ đi còn pha nước kết hợp được kiềm hoá đến pH 12 bằng cách bổ sung 50% NaOH trong nước. Sản phẩm này được chiết bằng EtOAc (hai lần). Lớp hữu cơ hỗn hợp được xử lý bằng than củi và được lọc qua diatomit. Tầm lọc được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế tạo ra 64 mg (hiệu suất 38%) hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (td, 1 H), 1,08 - 1,27 (m, 2 H), 1,34 - 1,49 (m, 3 H), 1,80 (d, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,69 (tt, 2 H), 2,82 - 2,99 (m, 3 H), 3,15 - 3,22 (m, 3 H), 4,00 - 4,10 (m, 2 H), 6,08 (d, 1 H), 6,51 (br. s., 2 H), 6,75 (dd, 1 H), 7,18 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20v

(1r,4r)-6'-(3-flopropoxy)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

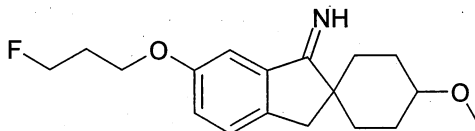
Bước 1: N-(5'-(3-flopropoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Hoà tan 6'-(3-flopropoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 65, 611mg, 1,99 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (435 mg, 3,59 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (40 ml). Cho titan(IV) etoxit (0,84 ml, 3,99 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến nhiệt độ 80 °C trong cuối tuần. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (85 ml). Cho nước (3 ml) vào đồng thời với khuấy trộn mạnh và sau đó hỗn hợp này được để yên trong thời gian 1 h. Hỗn hợp này được lọc, làm bay hơi dung môi, và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của EtOAc (0-70%) trong heptan để tạo ra 244 mg (hiệu suất 30%) hợp chất nêu ở đề mục này: MS (ES+) m/z 410

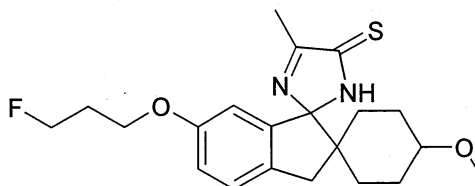
$[M+H]^+$.

Bước 2: 6'-(3-flopropoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



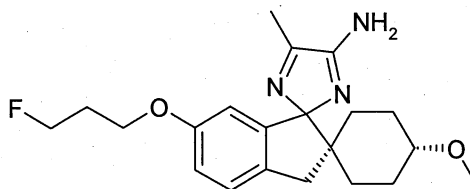
Cho HCl (4 M trong 1,4-đioxan, 1,489 ml, 5,96 mmol) vào dung dịch chứa N-(5'-(3-flopropoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 20v, Bước 1, 244mg, 0,60 mmol) trong 1,4-đioxan khan (25 ml). Chất kết tủa màu trắng được tạo ra ngay và khuấy hỗn hợp đục thu được dưới khí nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng với NaHCO_3 (trong nước) và chiết bằng DCM, làm khô bằng MgSO_4 và cô trong chân không để tạo ra 204 mg (hiệu suất theo định lượng) của hợp chất nêu ở đề mục này, chất này được sử dụng mà không cần bất kỳ việc tinh chế nào trong bước tiếp theo: MS (ES+) m/z 306 $[M+H]^+$.

Bước 3: 6'-(3-flopropoxy)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion



Cho 6'-(3-flopropoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (Ví dụ 20v, Bước 2, 204mg, 0,67 mmol), trimetyl orthoformat (0,193 ml, 1,76 mmol) và 2-propanol (5 ml) vào bình vi sóng. Bình nhỏ này được đậy lại và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 60 °C (bể dầu). Cho 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 138 mg, 1,34 mmol) trong MeOH (15 ml) vào và khuấy hỗn hợp thu được này qua đêm ở nhiệt độ 60 °C và sau đó cô trong chân không. Sản phẩm này được phân tách bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh (0-50% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (167 mg, hiệu suất 64%): MS (ES+) m/z 391 $[M+H]^+$.

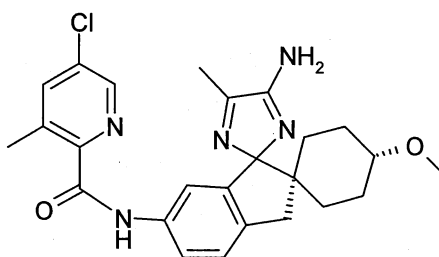
Bước 4: (1r,4r)-6'-(3-flopropoxy)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Đưa 6'-(3-flopropoxy)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion (Ví dụ 20v, Bước 3, 167mg, 0,43 mmol) vào bình vi sóng. Cho amoniac (7M trong MeOH, 2mL, 14 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 90 °C trong bình phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được cô đặc và cho amoniac (7M trong MeOH, 2mL, 14 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Chu trình cô đặc, bổ sung amoniac và gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C bằng lò vi sóng được lặp lại 5 lần. Cô hỗn hợp này trong chân không. Sản phẩm được phân tách bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 40 mg (hiệu suất 25%) của hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (td, $J=13,40$, 2,84 Hz, 1 H) 1,07 - 1,27 (m, 2 H) 1,31 - 1,48 (m, 3 H) 1,81 (d, $J=9,46$ Hz, 2 H) 1,95 - 2,10 (m, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,83 - 2,99 (m, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 3,88 - 3,95 (m, 2 H) 4,51 (t, $J=5,99$ Hz, 1 H) 4,61 (t, $J=5,99$ Hz, 1 H) 6,14 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 6,75 (dd, $J=8,20$, 2,52 Hz, 1 H) 7,17 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) MS (ES+) m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20w

N-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-clo-3-metylpyridin-2-carboxamit

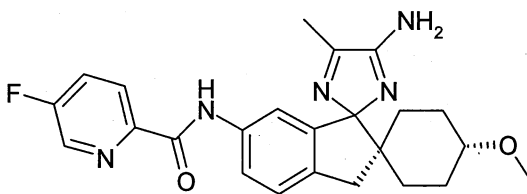


Cho 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimitt hydroclorua (45,5 mg, 0,24

mmol) vào huyền phù chứa axit 5-clo-3-metylpicolinic (37,6 mg, 0,22 mmol) trong hỗn hợp gồm DCM/DMF/THF (2,0 : 2,0 : 0,5 ml). Hỗn hợp này chứa axit hoạt hoá được khuấy trong thời gian 20 phút dưới khí argon trước khi nó được bổ sung vào dung dịch được khuấy lạnh (0 °C, nhiệt độ bên ngoài) của (1r,4r)-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4",6'-điamin (Ví dụ 20j, bước 1, 57,0 mg, 0,18 mmol), axit clohydric (3 M) (0,3 ml, 0,90 mmol) và trietylamin (0,099 ml, 0,71 mmol) trong DMF (2,0 ml). Sau 2 h, một phần nửa axit hoạt hoá, được điều chế như nêu trên, được cho vào ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 5 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian ~1 h trước khi nâng nhiệt độ lên đến 30 °C trong thời gian 30 phút. Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (1,5 ml) và hỗn hợp này cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế. Chất liệu đã được phân tách này được xử lý bằng 1,25M HCl trong MeOH (1,5 ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (15 mg, hiệu suất 18%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 (m, 1 H), 1,28 - 1,44 (m, 3 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 1,96 - 2,10 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 3,05 - 3,16 (m, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 7,32 - 7,36 (m, 2 H), 7,62 - 7,66 (m, 2 H), 8,37 (d, 1 H), 10,05 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 466 [M+H]⁺.

Ví dụ 20x

N-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-flopyridin-2-carboxamit

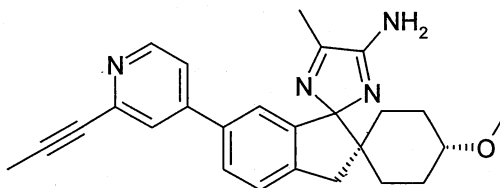


Cho N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimitt hydroclorua (39,1 mg, 0,20 mmol) vào huyền phù của axit 5-flopicolinic (26,6 mg, 0,19 mmol) trong DCM (0,5 ml). Khuấy dung dịch này trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được cho từng giọt vào dung dịch được làm lạnh bằng đá của 4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4",6'-điamin (Ví dụ 20j, bước 1, 49 mg, 0,16 mmol) và 2M

HCl (0,078 ml, 0,16 mmol) trong DMF (0,500 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 1 h. Làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn chứa sản phẩm này được tập trung lại và làm bay hơi MeOH. Cho DCM vào và pha hữu cơ này được chiết, làm khô bằng thiết bị tách pha và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (25 mg, hiệu suất 37%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 0,99 - 1,10 (m, 1 H), 1,18 - 1,27 (m, 2 H), 1,45 (td, 1 H), 1,50 - 1,57 (m, 2 H), 1,83 - 1,90 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,94 - 3,06 (m, 2 H), 3,06 - 3,15 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 5,29 (br. s., 2 H), 7,15 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,72 (td, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 9,78 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20y

(1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-[2-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-4-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

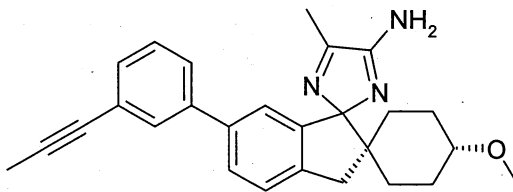


(1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19, 75 mg, 0,20 mmol), kali axetat (39,1 mg, 0,40 mmol), bis(pinacolato)điboron (55,7 mg, 0,22 mmol) và Sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8,14 mg, 9,97 μmol) được cho hấp thu trong đioxan (2 ml) trong bình vi sóng. Miếng bình phản ứng này được đặt lại và được gia nhiệt ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 30 phút và sau đó ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 15 phút trong chất khơi mào Biotage Initiator. Sau khi làm nguội, cho K_2CO_3 (55 mg, 0,40 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (11,5 mg, 9,97 μmol), và nước (0,3 ml) vào tiếp đó là 4-bromo-2-(prop-1-ynyl)pyridin (Hợp chất trung gian 33, 39 mg, 0,20 mmol) trong đioxan (1 ml). Miếng bình phản ứng này được đặt lại và gia nhiệt ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 30 phút trong chất khơi mào Biotage Initiator. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của EtOAc trong

heptan (0-100%), sau đó EtOAc: MeOH (9: 1) tiếp đó là phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7 mg, hiệu suất 9%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (m, 1 H), 1,12 - 1,29 (m, 2 H), 1,39 - 1,50 (m, 3 H), 1,83 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,90 - 3,13 (m, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 6,56 (s, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 8,49 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20z

(1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-[3-(prop-1-yn-1-yl)phenyl]-3'H-
đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

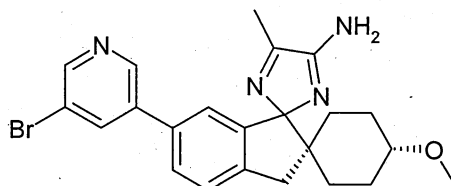


Gia nhiệt hỗn hợp gồm natri tetraclopaladat(II) (2,9 mg, 9,70 μmol), 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (5,2 mg, 20,0 μmol), (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19, 73 mg, 0,19 mmol) và axit 3-(prop-1-ynyl)phenylboronic (Hợp chất trung gian 34, 47 mg, 0,29 mmol) trong đioxan (2 ml) dưới khí argon ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Cho axit 3-(prop-1-ynyl)phenylboronic (46,6 mg, 0,29 mmol) vào và gia nhiệt tiếp tục trong thời gian 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 và làm bay hơi dung môi. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 4,0 mg (hiệu suất 5%) hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 - 1,02 (m, 1 H), 1,10 - 1,32 (m, 2 H), 1,40 - 1,54 (m, 3 H), 1,84 (d, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,92 - 3,13 (m, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 3 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20aa

(1r,4r)-6'-(5-bromopyridin-3-yl)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-

1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

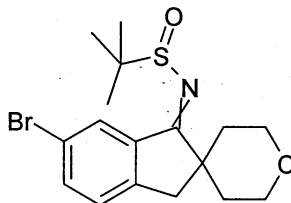


Cho dung dịch of (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxý-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19, 130 mg, 0,35 mmol) trong MeCN (3,5 ml) và DMF (0,5 ml) vào hỗn hợp gồm 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-diòxaborolan) (132 mg, 0,52 mmol), sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,1 mg, 0,02 mmol) và KOAc (136 mg, 1,38 mmol) dưới khí argon. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 120 °C bằng cách sử dụng MW trong thời gian 30 phút. Cho sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,1 mg, 0,02 mmol) và 3,5-đibromopyridin (123 mg, 0,52 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 120 °C bằng cách sử dụng MW trong thời gian 30 phút. Cho 3,5-đibromopyridin (123 mg, 0,52 mmol), KOAc (35 mg, 0,35 mmol), Sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,1 mg, 0,02 mmol) và nước (100 µl) vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút. Một chu trình nữa gồm bổ sung 3,5-đibromopyridin và chất xúc tác và sau đó gia nhiệt được thực hiện. Lọc hỗn hợp phản ứng này, cô đặc dịch lọc và tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của EtOAc và heptan (0-100%) và sau đó MeOH và DCM (0-5%). Tinh chế tiếp bằng phương pháp sắc ký điều chế tạo ra 22 mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 14%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (td, 1 H), 1,13 - 1,30 (m, 2 H), 1,36 - 1,52 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,91 - 2,98 (m, 1 H), 3,00 (d, 1 H), 3,09 (d, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 6,54 (s, 2 H), 6,86 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 8,19 (t, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,73 (d, 1 H). MS (ES⁺) m/z 453 [M+H]⁺ và (ES⁻) m/z 451 [M-H]⁻.

Ví dụ 25

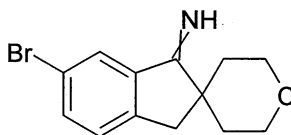
6'-bromo-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-dispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4-amin

Bước 1: N-(5-bromo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[inden-2,4'-pyran]-3(1H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Cho titan(IV) etoxit (2,119 ml, 10,14 mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[inden-2,4'-pyran]-1(3H)-on (Hợp chất trung gian 10, 1,14 g, 4,05 mmol) và 2-metyl-2-propansulfinamit (0,688 g, 5,68 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (12 ml) và khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 70 °C qua đêm. Khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cho MeOH (1,5 ml), trong nước bão hoà NaHCO₃ (5 ml) và EtOAc (10 ml) vào. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 h, sau đó lọc qua diatomit. Rửa bã lọc ép này bằng EtOAc (3 x 10 ml). Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (30 ml), làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô đặc và được tinh chế trên cột rửa giải silicagel bằng 0-40% EtOAc trong heptan để tạo ra 545 mg (hiệu suất 35%) hợp chất nêu ở đề mục này; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,54 (br. s., 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 3,88 (dd, 2 H), 3,51 (m, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 1,24 (m, 11 H), MS (ES+) m/z 384 [M+H]⁺.

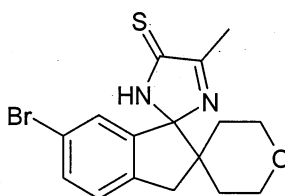
Bước 2: 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[inden-2,4'-pyran]-1(3H)-imin



Cho HCl (4M trong 1,4-đioxan) (0,683 ml, 2,73 mmol) vào dung dịch chứa N-(5-bromo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[inden-2,4'-pyran]-3(1H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 25 Bước 1, 105 mg, 0,27 mmol) trong 1,4-đioxan khan (1 ml) và khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cho Et₂O (3 ml) vào, chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng Et₂O và sau đó hoà tan trong DCM (5 ml) và trong nước bão hoà NaHCO₃ (5 ml). Hỗn hợp này được rót vào thiết bị tách pha, lớp hữu cơ

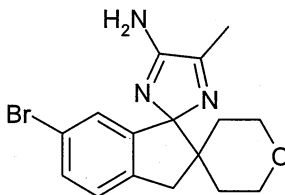
được thu gom và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần bất kỳ tinh chế thêm nào.

Bước 3: 6'-bromo-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-đispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4(3H)-thion



6-bromo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[inden-2,4'-pyran]-1(3H)-imin (Ví dụ 25 Bước 2, 235 mg, 0,84 mmol) và 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 173 mg, 1,68 mmol) được cho hấp thụ trong MeOH khan (5 ml) và khuấy hỗn hợp thu được này ở nhiệt độ 60 °C dưới khí nitơ trong thời gian 3 h. Khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng hỗn hợp này được cô đặc và được tinh chế trên cột rửa giải silicagel bằng 0-50% EtOAc trong heptan để tạo ra 385 mg (hiệu suất 95%) hợp chất nêu ở đề mục này; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,40 (br. s, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 3,71 (td, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,64 (s, 1 H), 1,55 (s, 1 H), 1,27 (m, 2 H); MS (ES⁺) m/z 365 [M+H]⁺.

Bước 4: 6'-bromo-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-đispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4-amin

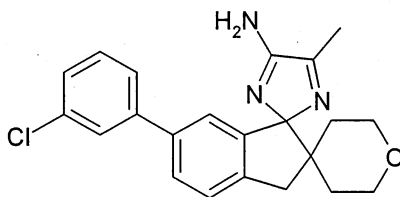


6'-bromo-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-đispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4(3H)-thion (Ví dụ 25 Bước 3, 415 mg, 1,14 mmol) được cho hấp thụ trong NH₃ (7M trong MeOH, 13 ml, 91 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp thu được này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 2x1 h. Hỗn hợp này được cô đặc và phần cặn tạo ra được hấp thụ trong NH₃ (7M trong MeOH, 13 ml, 91 mmol) và sau đó được gia nhiệt tiếp trong thời gian 1 h ở nhiệt độ 120 °C. Hỗn hợp này được cô đặc và phần

cặn tạo ra được hấp thụ trong DCM (10 ml) và NaHCO_3 trong nước bão hoà (5 ml) và rót vào thiết bị tách pha. Lớp hữu cơ được thu gom, cô đặc và được tinh chế trên cột rửa giải silicagel bằng 0-10% (0,1M NH_3 trong MeOH) trong DCM để tạo ra 295 mg (hiệu suất 75%) của hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,36 (dd, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,65 (br. s, 1 H), 3,65 (m, 2 H), 3,46 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 1,66 (td, 1 H), 1,19 (m, 3 H); MS (ES+) m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 26a

6'-(3-clophenyl)-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-đispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4-amin

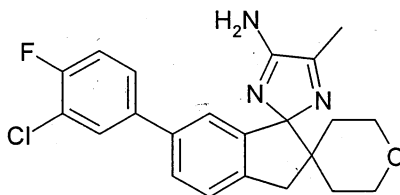


Trộn hỗn hợp gồm 6'-bromo-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-đispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4-amin (Ví dụ 25, 75 mg, 0,22 mmol), axit 3-clophenylboronic (40,4 mg, 0,26 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (8,86 mg, 10,77 μmol), 2 M K_2CO_3 trong nước (0,215 ml, 0,43 mmol) và 1,4-dioxan (2 ml) trong bình nhỏ và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 $^\circ\text{C}$ trong thời gian 15 phút. Khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với nước muối (3 ml) và chiết bằng DCM (3 x 3 ml). Lớp hữu cơ hỗn hợp được cô đặc và phần cặn tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn chứa hợp chất nêu ở đề mục này được tập trung lại, dung môi được loại bỏ trong chân không, và phần còn lại thu được trong nước được chiết bằng DCM (3 x 3 ml). Lớp hữu cơ hỗn hợp được chuyển qua thiết bị tách pha và cô đặc. Phần cặn tạo ra được hấp thụ trong MeOH (2 ml) và làm khô trong nồi chân không ở nhiệt độ 40 $^\circ\text{C}$ trong cuối tuần để tạo ra 36 mg (hiệu suất 44%) hợp chất nêu ở đề mục này; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 (t, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,39 (m, 3 H), 6,80 (d, 1 H), 6,61 (br. s, 1 H), 3,66 (m, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 3,40 (td, 1 H), 3,22 (d, 1 H), 3,08 (d, 1 H),

2,19 (s, 3 H), 1,72 (td, 1 H), 1,22 (m, 3 H); MS (ES+) m/z 380 $[M+H]^+$.

Ví dụ 26c

6'-(3-clo-4-flophenyl)-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-đispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4-amin

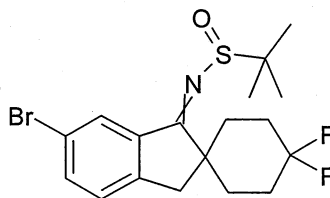


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp như mô tả ở ví dụ 26a với hiệu suất 42%, bắt đầu từ 6'-bromo-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-đispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4-amin (Ví dụ 25, 75 mg, 0,22 mmol) và axit 3-clo-4-flobenzenboronic (45,1 mg, 0,26 mmol); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,72 (dd, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,42 (m, 2 H), 6,80 (d, 1 H), 6,60 (br. s, 1 H), 3,66 (m, 2 H), 3,48 (t, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 3,07 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,71 (td, 1 H), 1,23 (m, 3 H), ; MS (ES+) m/z 398 $[M+H]^+$.

Ví dụ 27

6'-bromo-4,4-điflo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

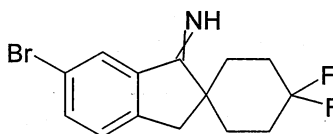
Bước 1: N-(5'-bromo-4,4-điflospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Hoà tan 6'-bromo-4,4-điflospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 11, 819 mg, 2,60 mmol), 2-metylpropan-2-sulfinamit (630 mg, 5,20 mmol) và titan etoxit (1,874 ml, 9,10 mmol) trong 2-Me THF (9 ml) và gia nhiệt đến nhiệt độ 120 °C bằng lò vi sóng trong thời gian 1 h. Cho EtOAc (20 ml) và NaHCO_3 (trong nước, bão

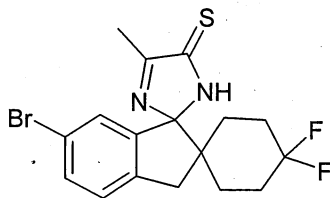
hoà, 2 ml) vào trong điều kiện có khuấy. Hỗn hợp này được để yên mà không có khuấy trong thời gian 1 h. Pha hữu cơ này được thu gom bằng cách lọc, làm khô bằng MgSO_4 và cô đặc. Phương pháp sắc ký nhanh với gradient của 0 - 50% EtOAc trong n-heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (340 mg, hiệu suất 31%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25 (s, 9 H), 1,56 - 1,71 (m, 2 H), 2,10 (br. s., 6 H), 3,12 (s, 2 H), 7,49 (d, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 8,43 - 8,63 (m, 1 H). MS (ES+) m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: 6'-bromo-4,4-điflospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



Cho HCl (4M trong 1,4-đioxan, 3,38 ml, 13,51 mmol) vào dung dịch chứa N-(5'-bromo-4,4-điflospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 27 Bước 1, 565 mg, 1,35 mmol) trong 1,4-đioxan khan (4 ml). Khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Cho Et_2O (2 ml) vào và chất kết tủa này được lọc ra và rửa bằng Et_2O . Chất rắn này được phân bố giữa DCM (8 ml) và NaHCO_3 trong nước bão hoà (8 ml). Các pha này được tách và lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và cô đặc để tạo ra 6'-bromo-4,4-điflospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (418 mg, hiệu suất 99%), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (ES+) m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

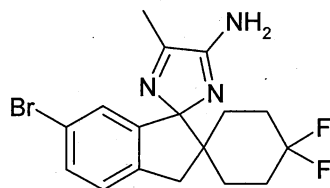
Bước 3: 6'-bromo-4,4-điflo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion



Hoà tan 6'-bromo-4,4-điflospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (Ví dụ 27 Bước 2, 418 mg, 1,33 mmol) và 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 412 mg, 3,99 mmol) trong MeOH khô (6 ml) và gia nhiệt dung dịch thu được ở nhiệt độ 60 °C dưới khí $\text{N}_2(\text{g})$ qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng,

chất kết tủa tạo ra được lọc ra và làm khô trong chân không, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (387 mg, 73% hiệu suất). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 - 1,47 (m, 2 H), 1,49 - 1,62 (m, 2 H), 1,81 - 2,08 (m, 4 H), 2,28 (s, 3 H), 3,09 (d, 1 H), 3,15 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 12,42 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 399,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

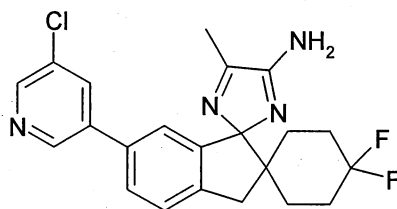
Bước 4: 6'-bromo-4,4-điflo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Gia nhiệt 6'-bromo-4,4-điflo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3'H)-thion (Ví dụ 27 Bước 3, 57 mg, 0,14 mmol) trong amoniac (7 M trong MeOH) (1,5 ml, 10,5 mmol) trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ 100 °C. Hỗn hợp này được cô đặc, hoà tan lại trong amoniac (7 M trong MeOH) (1,5 ml, 10,5 mmol) và gia nhiệt bằng lò vi sóng trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ 100 °C. Cô đặc hỗn hợp này. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 40: 1-30: 1-20: 1 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (21 mg, hiệu suất 39%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 - 1,29 (m, 1 H), 1,47 (m, 2 H), 1,61 - 1,73 (m, 1 H), 1,73 - 1,97 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 2,98 (d, 1 H), 3,08 (d, 1 H), 6,67 (m, 3 H), 7,26 (d, 1 H), 7,37 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 28c

6'-(5-clopyridin-3-yl)-4,4-điflo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



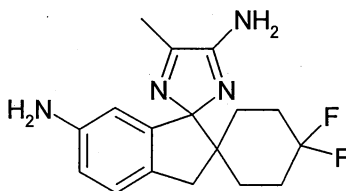
Cho natri tetraclopaladat(II) (7,70 mg, 0,03 mmol), 3-(đi-tert-

butylphosphoni)propan sulfonat (7,02 mg, 0,03 mmol), 6'-bromo-4,4-điflo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 27, 100 mg, 0,26 mmol) và axit 5-clopyridin-3-ylboronic (52,0 mg, 0,31 mmol) vào bình vi sóng và hoà tan trong 2-metyl-tetrahydrofuran (1 ml). Cho K₂CO₃ (2M aq) (0,392 ml, 0,78 mmol) vào và bình nhỏ được súc bằng Ar (g) được đậy nắp lại. Gia nhiệt hỗn hợp này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 45 phút. Natri tetraclopalat(II) (7,70 mg, 0,03 mmol), 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (7,02 mg, 0,03 mmol) bổ sung và 0,5 đương lượng axit 5-clopyridin-3-ylboronic được cho vào hỗn hợp phản ứng này và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 90 °C trong thời gian 1 h. Cho nước vào và phần còn lại được chiết bằng EtOAc (x3). Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô trên cột silicagel (4g SiO₂, 7 M NH₃ trong MeOH trong DCM 1: 9/DCM 0-100%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (41 mg, hiệu suất 38%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 - 1,32 (m, 1 H), 1,52 (br. s., 2 H), 1,72 (br. s., 1 H), 1,79 - 1,98 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 3,08 (d, 1 H), 3,16 (d, 1 H), 6,62 (br. s., 2 H), 6,90 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 8,10 (t, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,72 (d, 1 H). MS (APCI+) m/z 415,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 28d

N-(4"-amino-4,4-điflo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clopyridin-2-carboxamit

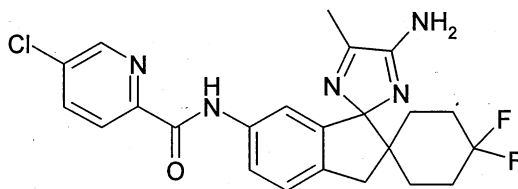
Bước 1: 4,4-điflo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4",6'-điamin



Trộn 6'-bromo-4,4-điflo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 27, 116 mg, 0,30 mmol), trans-4-hydroxy-L-prolin (40 mg, 0,30 mmol), đồng(I) iodua (29 mg, 0,15 mmol) và K₂CO₃ (126 mg, 0,91 mmol) trong dimetylsulfoxit (3 ml) khô trong bình vi sóng. Khuấy hỗn hợp này dưới khí argon ở nhiệt

độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Cho amoniac (30-33% in H₂O) (0,285 ml, 4,55 mmol) vào, bình nhỏ được đẩy lại và được gia nhiệt ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 3 h trong thiết bị tổng hợp vi sóng. Đồng(I) iodua (29 mg, 0,15 mmol) và trans-4-hydroxy-L-prolin (40 mg, 0,30 mmol) bổ sung được cho vào và sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110 °C trong thời gian 4 h. Hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc (10 ml) và rửa bằng nước muối (10 ml). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 10 ml). Lớp hữu cơ được kết hợp và cô trong chân không. Phần còn lại được đưa lên cột silica ngấn (4g SiO₂) và rửa giải bằng 0-100% (7 M NH₃ trong MeOH và DCM 1: 9) trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (46 mg, hiệu suất 48%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (t, 1 H), 1,48 (br. s., 2 H), 1,64 - 1,96 (m, 5 H), 2,11 - 2,17 (m, 3 H), 2,83 (d, 1 H), 2,90 (d, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 5,83 (d, 1 H), 6,37 (dd, 1 H), 6,50 (s, 2 H), 6,90 (d, 1 H); MS (ES⁺) m/z 319,1 [M+H]⁺.

Bước 2: N-(4"-amino-4,4-điflo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clopyridin-2-carboxamit

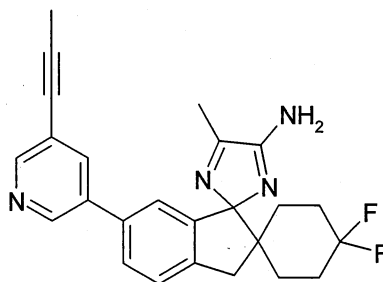


Cho N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimitt hydroclorua (36 mg, 0,19 mmol) vào huyền phù của axit 5-clopicolinic (27 mg, 0,17 mmol) trong DCM (0,5 ml). Khuấy dung dịch màu da cam thu được trong thời gian 5 phút và sau đó được bổ sung từng giọt trong thời gian 2 phút vào dung dịch được làm lạnh bằng đá của 4,4-điflo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4'',6'-điamin (Ví dụ 28d Bước 1, 46 mg, 0,14 mmol) và 2M HCl trong nước (0,072 ml, 0,14 mmol) trong DMF (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 10 phút và sau đó được để đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi. Chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (11 mg, hiệu suất 17%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (d, 1 H), 1,51 (d, 2 H), 1,66 - 1,98 (m, 5 H), 2,18 (s, 3 H), 2,99 (d, 1 H), 3,08 (d, 1 H), 6,63 (br. s., 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H),

7,62 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 458,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28h

4,4-điflo-5"-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

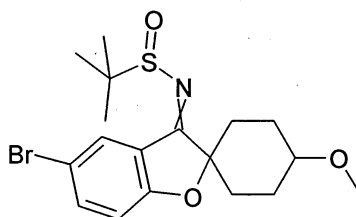


Hợp chất nêu ở đề mục này (26 mg, 24% hiệu suất) được điều chế như mô tả ví dụ 28c bắt đầu từ axit 6'-bromo-4,4-điflo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 27, 100 mg, 0,26 mmol) và 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic (Hợp chất trung gian 15, 50,5 mg, 0,31 mmol). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,22 - 1,30 (m, 1 H), 1,51 (br. s., 2 H), 1,71 (br. s., 1 H), 1,78 - 1,97 (m, 4 H), 2,09 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,06 (d, 1 H), 3,15 (d, 1 H), 6,61 (s, 2 H), 6,85 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,67 (d, 1 H). MS (APCI+) m/z 419,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29

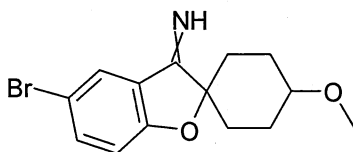
5'-bromo-4-metoxi-5"-metylđispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin

Bước 1: N-(5-bromo-4'-metoxi-3H-spiro[benzofuran-2,1'-xyclohexan]-3-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



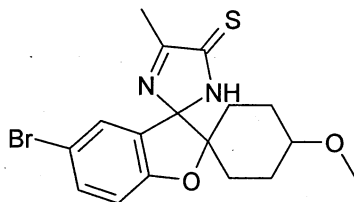
Cho titan etoxit (3,71 ml, 18,00 mmol) vào hỗn hợp gồm 5-bromo-4'-metoxy-3H-spiro[benzofuran-2,1'-xyclohexan]-3-on (Hợp chất trung gian 12, 2,8 g, 9,00 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (2,024 g, 16,20 mmol) trong metyl THF (15 ml) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 21 h, phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng với EtOAc (150 ml). Cho từng giọt nước (12 ml) vào trong thời gian 10 phút cùng với khuấy trộn mạnh và sau đó hỗn hợp này được để yên mà không khuấy trong thời gian 1,5 h. Chất rắn được lọc tách và các chất hữu cơ được làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0%- 50% EtOAc trong heptan, tạo ra 2,41 g hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 65%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,33 (s, 9 H), 1,81 (m, 6 H), 2,12 (d, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 6,94 (d, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 8,53 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: 5-bromo-4'-metoxy-3H-spiro[benzofuran-2,1'-xyclohexan]-3-imin



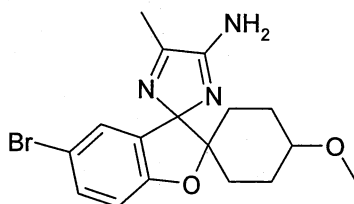
Cho 4M HCl trong 1,4-đioxan (12,07 ml, 48,27 mmol) vào dung dịch chứa N-(5-bromo-4'-metoxy-3H-spiro[benzofuran-2,1'-xyclohexan]-3-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 29 Bước 1, 2 g, 4,83 mmol) trong 1,4-đioxan khan (40 ml) và khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cho Et_2O (30 ml) vào và chất kết tủa này được lọc ra và rửa bằng Et_2O , sau đó phân chia giữa DCM (40 ml) và NaHCO_3 trong nước bão hoà (40 ml). Các pha này được tách riêng và lớp hữu cơ cô đặc, tạo ra 1,37 g hợp chất thô nêu ở tiêu đề, chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo: MS (EI) m/z 309 M^+ .

Bước 3: 5'-bromo-4-metoxy-5''-metylđispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion



Hoà tan 5-bromo-4'-methoxy-3H-spiro[benzofuran-2,1'-xyclohexan]-3-imin (Ví dụ 29 Bước 2, 1,37 g, 4,41 mmol) và 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 0,909 g, 8,81 mmol) trong MeOH khô (25 ml) và gia nhiệt dung dịch màu da cam thu được ở nhiệt độ 60 °C dưới khí nitơ qua đêm. Cho thêm một phần 2-oxopropanthioamit (400 mg) vào và tiếp tục khuấy. Sau 24 h, làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi dung môi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-100% EtOAc trong heptan tạo ra 373 mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 21%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (m, 1 H), 1,47 (m, 3 H), 1,87 (m, 2 H), 1,97 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 4,11 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: 5'-bromo-4-methoxy-5''-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2''-imidazol]-4''-amin

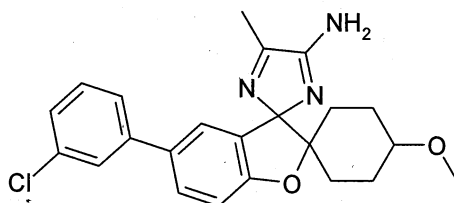


Điều chế hỗn hợp gồm 5'-bromo-4-methoxy-5''-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion (Ví dụ 29 Bước 3, 365 mg, 0,92 mmol) và 7M amoniac trong MeOH (10mL, 70,00 mmol) trong bình vi sóng. Bình nhỏ được đầy lại và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Cô đặc hỗn hợp này và hoà tan phần còn lại trong 7M amoniac trong MeOH (4 ml) và gia nhiệt một lần nữa ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút bằng cách sử dụng MW. Tiếp nữa, cô đặc hỗn hợp này, cho 7M amoniac trong MeOH (10mL, 70,00 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 120 °C. Cô đặc hỗn hợp này và hoà tan sản phẩm thô trong 20% MeOH trong DCM và lọc qua tấm silica và

rửa giải bằng 20% MeOH trong DCM. Sau khi cô đặc lớp hữu cơ, cho DCM vào phần còn lại. Chất rắn tạo ra được lọc ra và rửa bằng DCM, tạo ra 94 mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 27%). Cô đặc nước cái, cho Et₂O vào và chất rắn được lọc ra và làm khô, tạo ra phần thứ hai của hợp chất nêu ở đề mục này (85 mg, hiệu suất 24%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, 1 H), 1,43 (m, 3 H), 1,80 (d, 2 H), 1,95 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 3,07 (d, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 6,68 (d, 1 H), 6,74 (br. s., 2 H), 6,87 (d, 1 H), 7,31 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 379 [M+H]⁺.

Ví dụ 30b

5'-(3-clophenyl)-4-metoxo-5"-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin

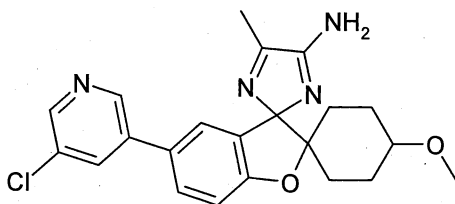


Cho axit 3-clophenylboronic (47,7 mg, 0,31 mmol), 5'-bromo-4-metoxo-5"-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 29, 77 mg, 0,20 mmol) và (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)-điclopaladi(II) (8,37 mg, 10,18 μmol) vào trong bình vi sóng và hoà tan trong đioxan khô (2 ml). Cho dung dịch trong nước K₂CO₃ 2M (0,204 ml, 0,41 mmol) vào, khử khí hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được kết hợp với hỗn hợp phản ứng thứ hai từ 10 mg (0,03 mmol) of 5'-bromo-4-metoxo-5"-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin và cô đặc. Cho EtOAc (7 ml) và dung dịch trong nước bão hoà của NaHCO₃ (5 ml) vào và các pha này được tách riêng. Chiết pha nước bằng EtOAc (5 ml) và lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế, tạo ra 38,5 mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 41%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (m, 1 H), 1,46 (m, 3 H), 1,82 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 6,71 (br. s., 2 H), 6,85 (d, 1 H), 6,98

(d, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 410 $[M+H]^+$.

Ví dụ 30d

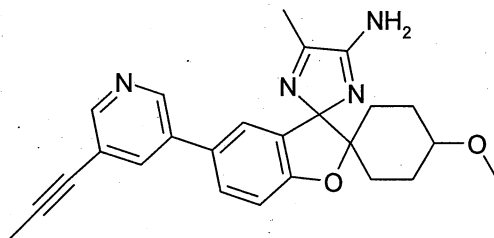
5'-(5-clopyridin-3-yl)-4-metoxi-5"-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin



Cho natri tetraclopaladat (II) (2,294 mg, 7,80 μ mol), 3-(di-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (4,19 mg, 0,02 mmol), axit 5-clopyridin-3-ylboronic (25,8 mg, 0,16 mmol) và 5'-bromo-4-metoxi-5"-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 29, 59 mg, 0,16 mmol), vào bình nhỏ. Cho 2-metyl-tetrahydrofuran (1 ml) và 2 M K_2CO_3 trong nước (0,234 ml, 0,47 mmol) vào và khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục khí nitơ qua dung dịch này. Bình nhỏ được đẩy lại và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 30 phút và hỗn hợp thô này được kết hợp với hỗn hợp phản ứng thứ hai từ 20 mg (0,05 mmol) of 5'-bromo-4-metoxi-5"-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin. Cho nước (5 ml) và EtOAc (5 ml) vào và các pha này được tách riêng. Chiết pha nước bằng EtOAc (5 ml) và lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient 0-10% của MeOH, chứa 1,2% 7M NH_3 trong MeOH, trong DCM tạo ra 36 mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 56%): 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,22 (m, 1 H), 1,46 (m, 3 H), 1,81 (m, 2 H), 1,97 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 3,10 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 6,71 (br. s., 2 H), 7,01 (m, 2 H), 7,61 (dd, 1 H), 8,08 (t, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,72 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 411 $[M+H]^+$.

Ví dụ 30e

4-metoxy-5"-metyl-5'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]dispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin

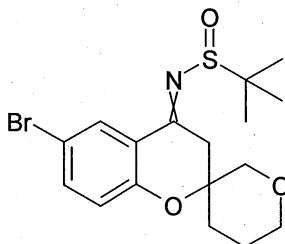


Hoà tan axit 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic (Hợp chất trung gian 15, 57,4 mg, 0,36 mmol), (1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen)-điclopaladi(II) (9,79 mg, 0,01 mmol), xesi cacbonat (233 mg, 0,71 mmol) và 5'-bromo-4-metoxy-5"-metyldispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 29, 90 mg, 0,24 mmol) trong hỗn hợp theo tỷ lệ 6: 3: 1 của DME: EtOH: nước (2 ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút. Cô đặc hỗn hợp này và phần còn lại được phân bố giữa EtOAc (7 ml) và NaHCO₃ trong nước bão hoà (5 ml). Các lớp này được tách riêng và lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế tạo ra 41 mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 42%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (m, 1 H), 1,46 (m, 3 H), 1,81 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 3,10 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 6,70 (s, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,67 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 415 [M+H]⁺.

Ví dụ 45

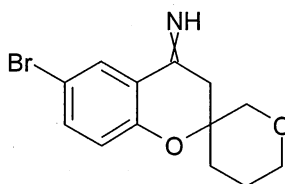
6'-bromo-5-metyl-5",6"-đihydro-4"H-dispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3"-pyran]-4-amin

Bước 1: N-(6-bromo-5',6'-đihydro-4'H-spiro[chromen-2,3'-pyran]-4(3H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Hoà tan 6-bromo-5',6'-đihydro-4'H-spiro[chromen-2,3'-pyran]-4(3H)-on (Hợp chất trung gian 26, 2,007 g, 6,75 mmol), 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,228 g, 10,13 mmol) và titan etoxit (2,78 ml, 13,51 mmol) trong metyl THF (16 ml) và gia nhiệt đến hồi lưu trong thời gian 19 h. Hỗn hợp phản ứng này được để lạnh xuống đến nhiệt độ trong phòng đồng thời cho EtOAc (80 ml) và NaHCO_3 (bão hoà, 5 ml) vào trong điều kiện có khuấy. Hỗn hợp này được để yên trong thời gian 1 h. Pha hữu cơ này được thu gom bằng cách lọc, làm khô bằng MgSO_4 và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-50% EtOAc trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn mong muốn để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang với tỷ lệ 1: 1 như được xác định bằng NMR (2,63 g, hiệu suất 97%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,34 (s, 9H), 1,50 - 1,57 (m, 0,5H), 1,60 - 1,68 (m, 1H), 1,73 (m, 0,5H) 1,87 - 2,09 (m, 2H), 2,99 (d, 0,5H), 3,26 (d, 0,5H), 3,33 (d, 0,5H), 3,45 - 3,61 (m, 2H), 3,64 (d, 0,5H), 3,77 - 3,93 (m, 2H), 6,88 - 6,93 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H); MS (ES⁺) m/z 401,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

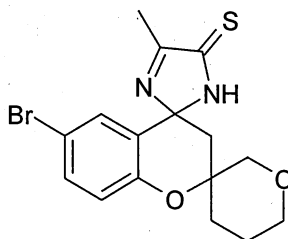
Bước 2: 6-bromo-5',6'-đihydro-4'H-spiro[chromen-2,3'-pyran]-4(3H)-imin



Cho HCl (4 M trong 1,4-đioxan) (0,395 ml, 12,99 mmol) vào huyền phù của N-(6-bromo-5',6'-đihydro-4'H-spiro[chromen-2,3'-pyran]-4(3H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 45 Bước 1, 520 mg, 1,30 mmol) trong 1,4-đioxan khan (6 ml) và khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Chất kết tủa được tạo ra. Chất kết tủa này được lọc ra và rửa bằng Et_2O . Sau đó, chất rắn này được hoà tan trong DCM và NaHCO_3 trong nước bão hoà. Hỗn hợp này được rót vào

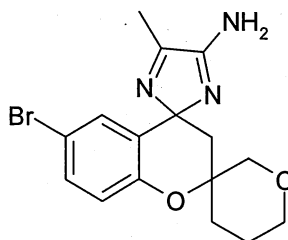
thiết bị tách pha, thu gom và cô đặc lớp hữu cơ. Hợp chất nêu ở đề mục này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần bất kỳ tinh chế thêm nào.

Bước 3: 6'-bromo-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4(3H)-thion



Hoà tan 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 289 mg, 2,80 mmol) và 6-bromo-5',6'-đihydro-4'H-spiro[chromen-2,3'-pyran]-4(3H)-imin (Ví dụ 45 Bước 2, 331,4 mg, 1,12 mmol) trong axetonitril (3 ml) và gia nhiệt bằng cách sử dụng MW trong thời gian 20 phút đến 120 °C. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-50% EtOAc trong heptan but được đồng rửa giải bằng các sản phẩm phụ. Sản phẩm không hoàn toàn tinh khiết này được sử dụng dưới dạng hỗn hợp trong bước tiếp theo.

Bước 4: 6'-bromo-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin



Hấp thụ 6'-bromo-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4(3H)-thion (Ví dụ 45 Bước 3, 319 mg, 0,84 mmol) trong amoniac (7M trong MeOH, 10 ml, 70,00 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp thu được này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 2 h. Làm bay hơi dung môi và cho amoniac (7M trong MeOH, 10 ml, 70,00 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này bằng cách sử dụng MW trong thời gian 1 h ở nhiệt độ 120 °C. Làm bay hơi dung môi và phân cặn

tạo ra được hấp thụ trong DCM và NaHCO_3 bão hoà và rót vào thiết bị tách pha. Pha hữu cơ được làm khô và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-100% EtOAc trong heptan tiếp đó là gradient của 0-40% MeOH với 1% NH_3 trong DCM. Làm bay hơi các phân đoạn mong muốn để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (130 mg, hiệu suất 43%) dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1: 1 như được xác định bằng NMR: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 - 1,49 (m), 1,76 - 1,89 (m), 1,89 - 1,95 (m), 1,95 - 2,06 (m), 2,21 (s), 2,23 (s), 3,16 (m), 3,41 (d), 3,51 (dd), 3,69 (dd), 3,92 (t), 4,07 - 4,12 (m), 6,45 (d), 6,47 (d), 6,57 (br. s.), 6,61 (br. s.), 6,82 (d), 7,25 (d), 7,26 (d); MS (ES+) m/z 366,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tách các chất đồng phân của 6'-bromo-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin

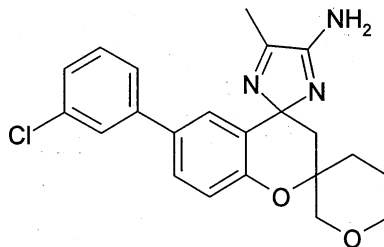
Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 6'-bromo-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin (Ví dụ 45 Bước 4) được tách ra (3 lần phun riêng rẽ) bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế (hệ thống Gilson Prep. với cột XBridge C18 10 μm 50 x 250mm dùng gradient của 15-55% B (100% MeCN) trong A (95% 0,05 M NH_4OAc trong nước MilliQ và 5% MeCN) trong thời gian 15 phút ở tốc độ chảy of 100 ml/phút) để tạo ra:

Chất đồng phân 1 (0,143 g, hiệu suất 11,5%) với cấu hình tuyệt đối không được xác định và với thời gian lưu 12,5 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,54 - 1,61 (m, 1 H), 1,84 (ddd, 2 H), 1,96 - 2,06 (m, 1 H), 2,13 - 2,18 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 3,57 (ddd, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,80 - 3,86 (m, 1 H), 4,03 (d, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,25 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 366,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Chất đồng phân 2 (0,109 g, hiệu suất 9%) với cấu hình tuyệt đối không được xác định và với thời gian lưu 13,1 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,52 - 1,60 (m, 1 H), 1,72 (br. s., 2 H), 1,86 (ddd, 1 H), 1,95 - 2,06 (m, 1 H), 2,20 - 2,26 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 3,57 (ddd, 1 H), 3,66 (d, 1 H), 3,80 - 3,86 (m, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,25 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 366,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 46a

6'-(3-clophenyl)-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin



Chất đồng phân 1

Cho hỗn hợp gồm 6'-bromo-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin (Ví dụ 45 Chất đồng phân 1, 116 mg, 0,32 mmol), axit 3-clophenylboronic (64,7 mg, 0,41 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (26,0 mg, 0,03 mmol), K₂CO₃ (2 M aq) (0,318 ml, 0,64 mmol) và 1,4-đioxan (2 ml) vào bình vi sóng. Bình nhỏ được đậy nắp lại, được hút chân không và được đổ khí argon. Gia nhiệt bình nhỏ này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 phút. Cho nước muối vào và phần còn lại được chiết bằng DCM (x3), làm khô bằng thiết bị tách pha và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế. Cô đặc các phân đoạn mong muốn. Cho nước và DCM vào và các lớp này được tách riêng. Pha hữu cơ này được làm khô bằng thiết bị tách pha và cô đặc để tạo ra chất đồng phân 1 của hợp chất nêu ở đề mục này (38,5 mg, hiệu suất 30%) với cấu hình không xác định: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 - 1,53 (m, 1 H), 1,83 - 1,92 (m, 3 H), 2,01 (d, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 3,41 - 3,48 (m, 1 H), 3,56 (d, 1 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,99 (d, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,39 - 7,47 (m, 3 H); MS (ES⁺) m/z 396 [M+H]⁺.

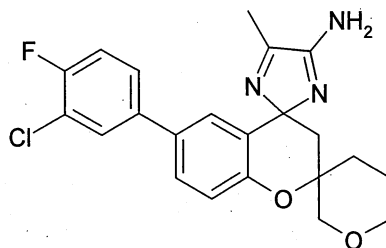
Chất đồng phân 2

Xử lý 6'-bromo-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin (Ví dụ 45 Chất đồng phân 2, 102 mg, 0,28 mmol) như mô tả ở ví dụ 46a, Chất đồng phân 1, để tạo ra chất đồng phân 2 của hợp chất nêu ở đề mục này (52 mg, hiệu suất 46%) với cấu hình không xác định: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 - 1,51 (m, 1 H), 1,80 - 1,91 (m, 3 H), 2,04 (d, 1 H), 2,06 - 2,11 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H),

3,40 - 3,47 (m, 1 H), 3,54 (d, 1 H), 3,68 - 3,74 (m, 1 H), 3,94 (d, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,36 - 7,40 (m, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 2 H); MS (ES+) m/z 396 [M+H]⁺.

Ví dụ 46b

6'-(3-clo-4-flophenyl)-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin



Chất đồng phân 1

6'-bromo-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin (Ví dụ 45 Chất đồng phân 1, 77 mg, 0,21 mmol) và axit 3-clo-4-flophenylboronic (47,9 mg, 0,27 mmol) được cho phản ứng bằng cách dùng các điều kiện được mô tả ví dụ 46a Chất đồng phân 1, để tạo ra Chất đồng phân 1 của hợp chất nêu ở đề mục này (33 mg, 38% hiệu suất) với cấu hình không xác định: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 - 1,52 (m, 1 H), 1,81 - 1,92 (m, 3 H), 1,97 - 2,05 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 3,41 - 3,48 (m, 1 H), 3,56 (d, 1 H), 3,67 - 3,74 (m, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 6,60 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 3 H), 7,60 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 414 [M+H]⁺.

Chất đồng phân 2

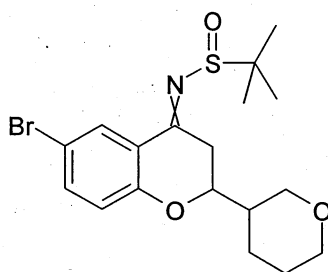
6'-bromo-5-metyl-5'',6''-đihydro-4''H-đispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin (Ví dụ 45 Chất đồng phân 2, 77 mg, 0,21 mmol), và axit 3-clo-4-flophenylboronic (47,9 mg, 0,27 mmol) được cho phản ứng bằng cách dùng các điều kiện được mô tả ví dụ 46a Chất đồng phân 1, để tạo ra Chất đồng phân 2 của hợp chất nêu ở đề mục này, (24 mg, 27% hiệu suất) với cấu hình không xác định: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,78 - 1,92 (m, 3 H), 1,99 - 2,13 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 3,40 - 3,47 (m, 1 H), 3,54 (d, 1 H), 3,68 - 3,74 (m, 1 H), 3,94 (d, 1 H), 6,53 (br. s, 2

H), 6,58 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 3 H), 7,58 - 7,63 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 414 [M+H]⁺.

Ví dụ 47

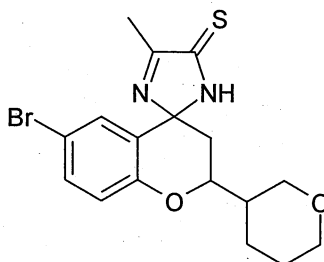
6-bromo-5'-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin

Bước 1: N-(6-bromo-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)chroman-4-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



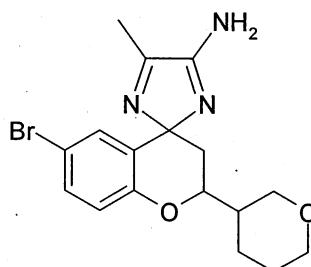
Hoà tan 6-bromo-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)chroman-4-on (Hợp chất trung gian 27, 1,5 g, 4,82 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,052 g, 8,68 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (12 ml) khô. Cho titan etoxit (1,788 ml, 8,68 mmol) dạng nguyên chất vào. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này bằng lò vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 60 phút. Hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc (150 ml) và cho từng giọt nước (40 ml) vào đồng thời khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng này. Tiếp tục khuấy trong thời gian 15 phút. Chất rắn được lắng gạn và lọc hỗn hợp này qua tấm diatomit. Lốp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng MgSO₄ và lọc chân không trực tiếp qua tấm silica (vào khoảng 10 g) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,8 g, hiệu suất 90%). MS (ES+) m/z 414 [M+H]⁺.

Bước 2: 6-bromo-4'-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)spiro[chroman-4,2'-imidazol]-5'(1'H)-thion



Hoà tan N-(6-bromo-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)chroman-4-yliden)-2-methylpropan-2-sulfinamid (Ví dụ 47 Bước 1, 0,5 g, 1,21 mmol) và 2-oxopropanthioamid (Hợp chất trung gian 2, 0,373 g, 3,62 mmol) trong axetonitril khô (4,0 ml) trong bình vi sóng khô. Bình nhỏ được đẩy lại và gia nhiệt bằng lò vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 130 °C. Làm bay hơi dung môi để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiêu đề, chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS (ES+) m/z 395 [M+H]⁺.

Bước 3: 6-bromo-5'-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin



Hoà tan 6-bromo-4'-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)spiro[chroman-4,2'-imidazol]-5'(1H)-thion (Ví dụ 47 Bước 2, 3,78 g, 9,56 mmol) trong dung dịch 7N amoniac trong MeOH (30,1 ml, 210 mmol) và gia nhiệt bằng lò vi sóng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này, phần còn lại được hoà tan lại trong DCM, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Hai hỗn hợp đồng phân được tách bằng cách sử dụng hệ Gilson RP HPLC với cột X-Bridge C18, 50x250 mm với gradient giải hấp axetonitril trong 0,05 M amoni axetat trong nước để tạo ra:

hỗn hợp đồng phân 1 (241 mg, hiệu suất 7%) với thời gian lưu 13,75 phút: MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺, và

hỗn hợp đồng phân 2 (206 mg, hiệu suất 6%) với thời gian lưu 14,53 phút: MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Bước 4: Tách các chất đồng phân của 6-bromo-5'-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin

Tách các chất đồng phân trong hỗn hợp đồng phân 1 từ Ví dụ 47 Bước 3, 60 mg, trên SFC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralcel OD-H; 4,6*250 mm; 5 µm và pha động bao gồm 10% MeOH (chứa 0,1% diethylamin) và 90% CO₂ ở tốc độ chảy 3 ml/phút để tạo ra chất đồng phân lập thể sau đây với cấu hình tuyệt đối không xác định:

Chất đồng phân 1 (13,7 mg, hiệu suất 11%) với thời gian lưu 7,63 phút: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,83 (dt, 1 H), 1,98 (ddt, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,48 (m, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 3,92 (d, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 4,33 (ddd, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,22 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Chất đồng phân 2 (15,7 mg, hiệu suất 13%) với thời gian lưu 8,67 phút: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (m, 1 H), 1,53 (dd, 1 H), 1,67 (m, 2 H), 1,83 (dt, 1 H), 1,99 (dtd, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,50 (m, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 3,92 (d, 1 H), 4,25 (dd, 1 H), 4,32 (ddd, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Chất đồng phân 3 (7,6 mg, hiệu suất 6%) với thời gian lưu 10,60 phút: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (m, 1 H), 1,56 (dd, 1 H), 1,67 (m, 2 H), 1,83 (dt, 1 H), 1,97 (dtd, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,40 (t, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 3,93 (d, 1 H), 4,26 (dd, 1 H), 4,47 (ddd, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Chất đồng phân 4 (7,8 mg, hiệu suất 6,5%) với thời gian lưu 11,64 phút: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (m, 1 H), 1,55 (dd, 1 H), 1,67 (m, 2 H), 1,83 (dt, 1 H), 1,97 (dtd, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 3,93 (d, 1 H), 4,26 (dd, 1 H), 4,47 (ddd, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Các chất đồng phân trong hỗn hợp đồng phân 2 từ Ví dụ 47 Bước 3, 60 mg, được tách trên SFC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H; 20*250 mm;

5 μ m; và pha động bao gồm 15% IPA (chứa 0,1% dietylamín) và 85% CO₂ ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra chất đồng phân lập thể sau đây có cấu hình tuyệt đối không xác định:

Chất đồng phân 5 (14,2 mg, hiệu suất 11%) với thời gian lưu 5,49 phút: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (d, 1 H), 1,66 (m, 3 H), 1,98 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,57 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,92 (m, 2 H), 4,41 (m, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

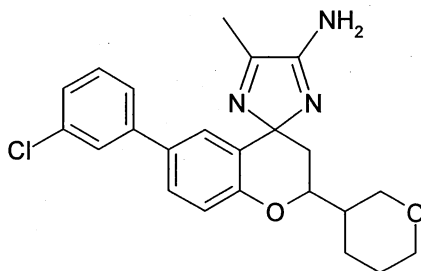
Chất đồng phân 6 (4,4 mg, hiệu suất 4%) với thời gian lưu 6,27 phút: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (d, 1 H), 1,64 (m, 3 H), 1,97 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,48 (m, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 4,53 (ddd, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Chất đồng phân 7 (14,3 mg, hiệu suất 12%) với thời gian lưu 7,17 phút: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (d, 1 H), 1,66 (m, 3 H), 1,99 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,57 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 4,41 (m, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Chất đồng phân 8 (4,5 mg; hiệu suất 4%) với thời gian lưu 8,98 phút: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (m, 1 H), 1,63 (m, 3 H), 1,94 (m, 1 H), 2,04 (m, 1 H), 2,31 (m, 3 H), 2,47 (t, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 3,94 (m, 2 H), 4,53 (m, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 7,23 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

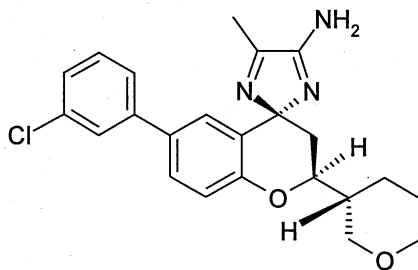
Ví dụ 48a

6-(3-clophenyl)-5'-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin



Hỗn hợp gồm 6-bromo-5'-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin (hỗn hợp đồng phân 1 từ Ví dụ 47 Bước 3, 0,181 g, 0,48 mmol), axit 3-clophenylboronic (0,112 g, 0,72 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (0,035 g, 0,04 mmol), K₂CO₃ (2 M trong nước) (0,479 ml, 0,96 mmol) và 1,4-dioxan (4 ml) được trộn trong bình nhỏ và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 15 phút. Khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với nước muối (3 ml) và chiết bằng DCM (3 x 3 ml). Cô đặc lớp hữu cơ hỗn hợp và phần cặn tạo ra được hấp thụ trong MeOH (1,5 ml), lọc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế. Tách chất đồng phân lập thể bằng cách sử dụng HPLC SFC không đối xứng trên cột Phenomenex Lux C4; 4,6*250 mm; 5µm, và pha động bao gồm 20% MeOH (chứa 0,1% dietylamín) và 80% CO₂ và tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

Chất đồng phân 1 (2S,4R)-6-(3-clophenyl)-5'-metyl-2-[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-2,3-dihydrospiro[chromen-4,2'-imidazol]-4'-amin:

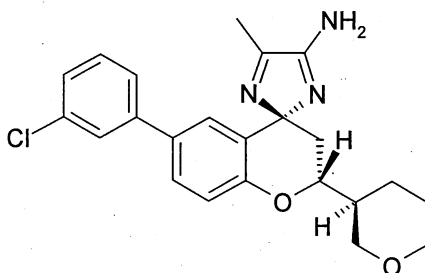


(23 mg, hiệu suất 12%) với thời gian lưu 6,77 phút: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,70 (m, 4 H), 1,86 (m, 1 H), 2,02 (ddt, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,57 (t, 1 H), 3,40 (m, 2 H), 3,94 (d, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,39 (ddd, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,39 (s, 1 H); MS (ES⁺) m/z 410 [M+H]⁺.

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (19 mg, hiệu suất 10%) với thời gian lưu 7,85 phút: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,69 (m, 4 H), 1,86 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,57 (t, 1 H), 3,40 (m, 2 H), 3,94 (d, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,40 (ddd, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,24 (qd, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,39 (m, 1 H); MS (ES⁺) m/z 410 [M+H]⁺.

Chất đồng phân 3 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (12 mg, hiệu suất 6%) với thời gian lưu 10,03 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,68 (m, 4 H), 1,86 (m, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,47 (t, 1 H), 3,40 (m, 2 H), 3,94 (m, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,40 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Chất đồng phân 4 (2R,4R)-6-(3-clophenyl)-5'-metyl-2-[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-1',2,3,3'-tetrahydrospiro[chromen-4,2'-imidazol]-4'-amin:



(10 mg, hiệu suất 5%) với thời gian lưu 11,65 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,69 (m, 4 H), 1,86 (d, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,47 (t, 1 H), 3,40 (m, 2 H), 3,95 (d, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 4,54 (ddd, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,40 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-bromo-5'-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin (hỗn hợp đồng phân 2 từ Ví dụ 47 Bước 3, 0,146 g, 0,39 mmol) được cho phản ứng với axit 3-clophenylboronic (0,091 g, 0,58 mmol) như đã nêu trên. Các chất đồng phân này được tách bằng cách sử dụng các phương pháp HPLC không đối xứng:

Phương pháp 1: SFC HPLC với cột OD-H; 20*250 mm; 5 μm và pha động bao gồm 15% (IPA/EtOH 50: 50 chứa 0,1%dietylamin) và 85% CO_2 ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

Chất đồng phân 5 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (29 mg, hiệu suất 15%) với thời gian lưu 8,94 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,67 (m, 4 H), 2,02 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,65 (t, 1 H), 3,44 (td, 1 H), 3,52 (t, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 4,46 (m, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,39 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

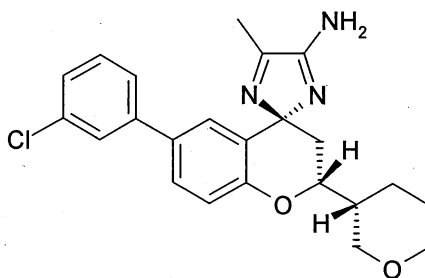
và

Chất đồng phân 6 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (9 mg, hiệu suất 5%) với thời gian lưu 11,11 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,60 (m, 4 H), 1,98 (td, 1 H), 2,07 (d, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,56 (t, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,51 (t, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 4,60 (dd, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,41 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

và

hỗn hợp đồng phân 1 được tách riêng nửa bằng cách sử dụng Phương pháp 2: SFC HPLC với cột Phenomenex Lux C4; 20*250 mm; 5 μm , và pha động bao gồm 20% MeOH (chứa 0,1% diethylamin) và 80% CO_2 ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

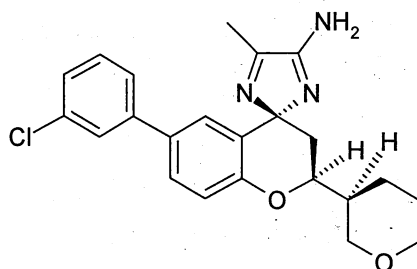
Chất đồng phân 7 (2R,4R)-6-(3-clophenyl)-5'-metyl-2-[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-1',2,3,3'-tetrahydrospiro[chromen-4,2'-imidazol]-4'-amin:



(8 mg, hiệu suất 4%) với thời gian lưu 6,64 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,65 (m, 4 H), 1,98 (dd, 1 H), 2,08 (d, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,55 (t, 1 H), 3,43 (td, 1 H), 3,51 (t, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 4,61 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,41 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

và

Chất đồng phân 8 (2S,4R)-6-(3-clophenyl)-5'-metyl-2-[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl]-1',2,3,3'-tetrahydrospiro[chromen-4,2'-imidazol]-4'-amin:

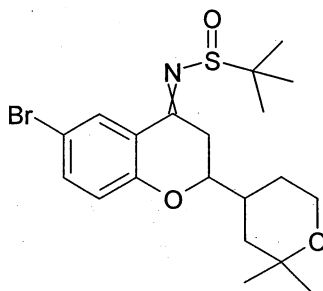


(25 mg, hiệu suất 13%) với thời gian lưu 10,30 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,68 (m, 4 H), 2,01 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,64 (t, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,52 (t, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 4,47 (m, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,39 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 49

6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5'-metyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin

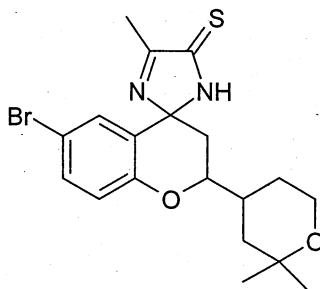
Bước 1: N-(6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)chroman-4-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Cho titan (IV) etoxit (6,18 ml, 29,48 mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)chroman-4-on (Hợp chất trung gian 28, 4 g, 11,79 mmol) trong THF khô (150 ml) dưới khí argon. Khuấy dung dịch này 5 phút trước khi bổ sung 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,715 g, 14,15 mmol) được thực hiện như một phần. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu qua cuối tuần (~70 giờ) với nhiệt độ bề gia nhiệt 80 °C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng EtOAc (300 ml). Cho NaHCO_3 (150 ml) bão hoà vào cùng với khuấy trộn mạnh. Sau 5 phút, cho điatomit vào và khuấy hỗn hợp này thêm 10 phút nữa. Lọc huyền phù đặc này qua điatomit (rửa bằng EtOAc) và làm bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh

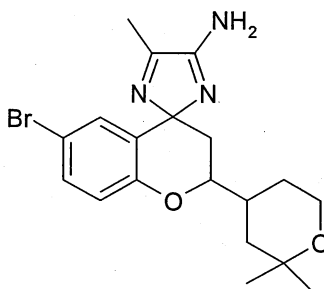
chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc/heptan) trên silicagel tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,93 g, hiệu suất 95%): MS (ES⁺) m/z 442 [M+H]⁺.

Bước 2: 6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-5'(1'H)-thion



Cho dung dịch 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 3,29 g, 31,94 mmol) trong DMF khô (15 ml) vào N-(6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)chroman-4-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 49 Bước 1, 4,71 g, 10,65 mmol) trong bình vi sóng đã được làm khô dưới khí argon. Bình nhỏ được đầy lại và được gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút. Sản phẩm này không được phân tách mà được sử dụng trực tiếp trong dung dịch trong phản ứng tiếp theo: MS (ES⁻) m/z 421 [M-H]⁻.

Bước 3: 6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin



Hoà tan 6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-5'(1'H)-thion (Ví dụ 49 Bước 2), trực tiếp từ bước trước trong DMF khô (4 ml) trong bình vi sóng. Cho amoniac, 7M trong MeOH (18 ml, 126 mmol) vào. Bình nhỏ được đầy lại và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt

độ 100 °C trong thời gian 60 phút trong bình phản ứng vi sóng (thời gian lưu cố định). Cô đặc hỗn hợp này và phần còn lại được hoà tan trong amoniac (7M trong MeOH, 18 ml, 126 mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Chu trình này được lặp lại ba lần nữa. Sau khi làm bay hơi dung môi, sản phẩm còn lại được xử lý bằng phương pháp sắc ký nhanh (0 - 7% MeOH(NH₃) trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân (1,29 g, hiệu suất 30% trong cả hai bước): MS (ES+) m/z 406 [M+H]⁺.

Bước 4: Tách các chất đồng phân của 6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin:

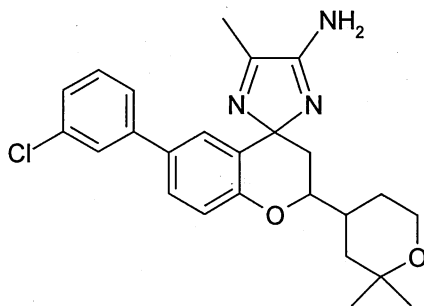
Tinh chế 6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin (Ví dụ 49 Bước 3, 1,28 g, 3,15 mmol) bằng cách sử dụng hệ thống Gilson RP HPLC với cột X-Bridge C18, 50x250 mm với gradient giải hấp của axetonitril trong 0,05 M amoni axetat trong nước. Tinh chế tạo ra hai hỗn hợp của chất đồng phân:

hỗn hợp đồng phân 1: (182 mg, hiệu suất 14%) với thời gian lưu 8,11 phút: MS (ES+) m/z 406 [M+H]⁺.

hỗn hợp đồng phân 2: (608 mg, hiệu suất 47%) với thời gian lưu 8,68 phút: MS (ES+) m/z 406 [M+H]⁺.

Ví dụ 50

6-(3-clophenyl)-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin



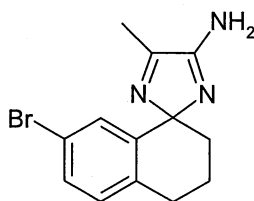
Trộn 6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5'-metylspiro[chroman-

4,2'-imidazol]-4'-amin (hỗn hợp đồng phân 1 từ Ví dụ 49 Bước 4, 0,08 g, 0,20 mmol), axit 3-clophenylboronic (0,046 g, 0,30 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (0,015 g, 0,02 mmol), dung dịch K_2CO_3 2 M trong nước (0,197 ml, 0,39 mmol) và 1,4-dioxan (1,5 ml) trong bình nhỏ và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 phút. Khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với DCM, rửa bằng nước và làm khô bằng Na_2SO_4 . Cô đặc dịch lọc và tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hỗn hợp đồng phân 1 của hợp chất nêu ở đề mục này (30 mg, hiệu suất 35%): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,28 (m, 7 H), 1,48 (m, 3 H), 1,64 (d, 1 H), 1,91 (t, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,51 (t, 1 H), 3,74 (td, 1 H), 3,85 (td, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,32 (d, 2 H), 7,40 (m, 2 H); MS (ES+) m/z 438 $[M+H]^+$.

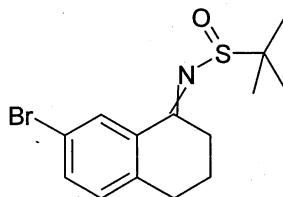
Bằng cách sử dụng cùng một quy trình như nêu trên nhưng bắt đầu từ 6-bromo-2-(2,2-đimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin (hỗn hợp đồng phân 2 từ Ví dụ 49 Bước 4, 0,102 g, 0,25 mmol) tạo ra hỗn hợp đồng phân 2 của hợp chất nêu ở đề mục này (35 mg, hiệu suất 32%): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,29 (m, 6 H), 1,50 (m, 3 H), 1,66 (d, 1 H), 1,90 (d, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 3,74 (td, 1 H), 3,86 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 438 $[M+H]^+$.

Ví dụ 51

7'-bromo-5-metyl-3',4'-đihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphtalen]-4-amin

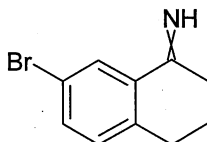


Bước 1: N-(7-bromo-3,4-đihydronaphtalen-1(2H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



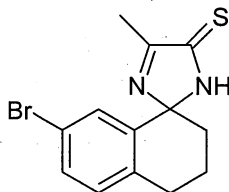
Hoà tan 7-bromo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on (5 g, 22,21 mmol), 2-methylpropan-2-sulfinamit (4,04 g, 33,32 mmol) và titan etoxit (9,15 ml, 44,43 mmol) trong 2-Me THF (50 ml) và gia nhiệt đến hồi lưu trong thời gian 22 h. Để lạnh hỗn hợp phản ứng này xuống đến nhiệt độ trong phòng EtOAc (20 ml), cho NaHCO_3 (bảo hoà, 5 ml) và nước vào trong điều kiện có khuấy. Hỗn hợp này được để yên mà không khuấy trong thời gian 1 h. Pha hữu cơ này được thu gom bằng cách lọc, làm khô bằng MgSO_4 và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,29 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 2,00 - 2,10 (m, 2 H), 2,77 - 2,86 (m, 2 H), 3,01 - 3,12 (m, 1 H), 3,28 (ddd, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 8,25 (d, 1 H), MS (ES+) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: 7-bromo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-imin



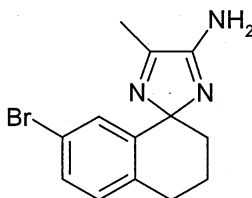
Cho HCl (4M trong 1,4-dioxan) (6,75 ml, 222,07 mmol) vào huyền phù của N-(7-bromo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-yliden)-2-methylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 51 Bước 1, 7,29 g, 22,2 mmol) trong 1,4-dioxan khan (50 ml). Khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 h. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra và rửa bằng Et_2O . Sau đó, chất rắn này được hoà tan trong DCM và trong nước bão hoà NaHCO_3 . Rót hỗn hợp này vào thiết bị tách pha, lớp hữu cơ được thu gom và cô đặc. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3: 7'-bromo-4-metyl-3',4'-dihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphthalen]-5(1H)-thion



Hoà tan 7-bromo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-imin (Ví dụ 51 Bước 2, 3 g, 13,39 mmol) trong MeOH (70 ml) và THF (10 ml). Cho 2-oxopropanthioamit (4,14 g, 40,16 mmol, Hợp chất trung gian 2) vào. Gia nhiệt dung dịch này ở nhiệt độ 60 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra, rửa bằng MeOH lạnh và làm khô trong chân không. Cô đặc nước cái. Tinh chế chất kết tủa kết hợp và nước cái đặc bằng cách sử dụng hai phương pháp sắc ký nhanh sau đó (1: 40 g SiO₂, 0-30% 0,2 NH₃ trong MeOH trong DCM, 2: 80 g SiO₂, 0-10 % 0,2 M NH₃ trong MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,05 g, hiệu suất 25%). MS (ES+) m/z 309 [M+H]⁺.

Bước 4: 7'-bromo-5-metyl-3',4'-dihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphthalen]-4-amin

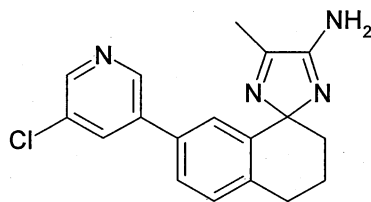


Hấp thụ 7'-bromo-4-metyl-3',4'-dihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphthalen]-5(1H)-thion (Ví dụ 51 Bước 3, 1 g, 3,23 mmol) trong amoniac (7M trong MeOH, 15 ml, 105 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp thu được này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 30 phút. Làm bay hơi dung môi. Cho amoniac (7M trong MeOH, 15 ml, 105 mmol) vào và được gia nhiệt tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng cách sử dụng MW trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 110 °C. Làm bay hơi dung môi. Cho amoniac (7M trong MeOH, 15 ml, 105 mmol) vào và gia nhiệt tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng cách sử dụng MW trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 110 °C. Làm bay hơi dung môi và hoà tan phần còn lại trong EtOAc (20 ml). Hỗn hợp thu được này được chiết bằng 0,1 M axit xitric (2 x 10 ml). Lớp hữu cơ được bỏ đi trong khi đó kiểm tra hoá pha nước bằng đến pH

12 bằng cách bổ sung 50% NaOH (trong nước) và chiết bằng DCM (3 x 20 ml). Pha hữu cơ này được làm khô bằng thiết bị tách pha và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,619 g, hiệu suất 65%). Tinh chế 20 mg sản phẩm bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh (4 g SiO₂, DCM trong 0,1M NH₃ trong MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,88 - 1,99 (m, 2 H), 2,07 - 2,16 (m, 1 H), 2,20 (dqđ, 1 H), 2,31 - 2,37 (m, 3 H), 2,92 (t, 2 H), 6,68 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 7,25 (dd, 1 H); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,84 (ddd, 1 H), 1,94 (ddd, 1 H), 2,03 - 2,12 (m, 1 H), 2,15 (dtd, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,91 (t, 2 H), 6,69 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), MS (ES+) m/z 292 [M+H]⁺.

Ví dụ 52

7'-(5-clopyridin-3-yl)-5-metyl-3',4'-đihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphtalen]-4-amin

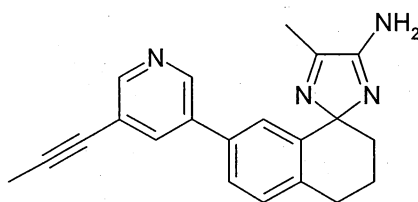


Cho natri tetraclopaladat(II) (3,52 mg, 0,01 mmol), 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (6,43 mg, 0,02 mmol), axit 5-clopyridin-3-ylboronic (51,6 mg, 0,31 mmol) và 7'-bromo-5-metyl-3',4'-đihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphtalen]-4-amin (Ví dụ 51 Bước 4, 70 mg, 0,24 mmol) vào bình nhỏ. Cho 2-metyl-tetrahydrofuran (1 ml) và K₂CO₃ (2M trong nước) (0,359 ml, 0,72 mmol) vào và khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục N₂ (g). Bình nhỏ được đậy lại và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 30 phút. EtOAc (5 ml) và cho nước (5 ml) vào và tách các pha này. Pha nước được chiết bằng EtOAc hai lần và lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (4 g SiO₂, 0-10% MeOH chứa 0,1M NH₃ trong DCM). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô đặc, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (26 mg, hiệu suất 33%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,85 - 1,94 (m, 1 H), 2,01 (ddd, 1 H), 2,08 - 2,17 (m, 1 H), 2,17 - 2,27 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 3,02 (t, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 7,34

(d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,97 (t, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 325 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53

5-metyl-7'-(5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-yl)-3',4'-đihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphthalen]-4-amin

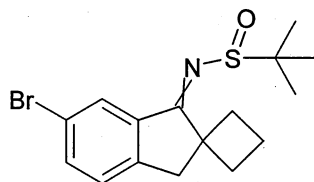


Hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất 22%), được điều chế như mô tả ví dụ 52 bắt đầu từ axit 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic (Hợp chất trung gian 15, 66 mg, 0,33 mmol) và 7'-bromo-5-metyl-3',4'-đihydro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphthalen]-4-amin (Ví dụ 51, 75 mg, 0,26 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,86 - 1,93 (m, 1 H), 2,01 (ddd, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,09 - 2,17 (m, 1 H), 2,17 - 2,26 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 3,02 (t, 2 H), 6,80 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,52 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 329 $[M+H]^+$.

Ví dụ 54

6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

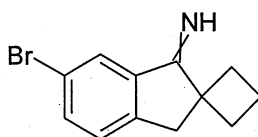
Bước 1: N-(5'-bromospiro[xyclobutan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Hoà tan 6'-bromospiro[xyclobutan-1, 2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 38, 1,1 g, 4,38 mmol), 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,96 g, 7,88 mmol), và titan etoxit (1,805 ml, 8,76 mmol) trong metyl THF (20 ml), và gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng

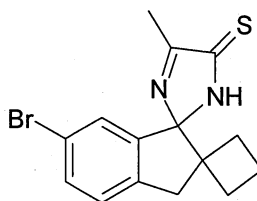
với EtOAc (150 ml). Cho từng giọt nước (22 ml) vào trong thời gian 10 phút cùng với khuấy trộn mạnh và sau đó hỗn hợp này được để yên mà không khuấy trong thời gian 1,5 h. Lọc tách chất rắn và làm bay hơi lớp hữu cơ để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: heptan/ethylacetat 8: 1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,1 g, hiệu suất 77%), hợp chất này được dùng như vậy trong bước tiếp theo: MS (ES+) m/z 354 $[M+H]^+$.

Bước 2: 6'-bromospiro[xyclobutan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



Cho axit clohydric (4M trong 1,4-đioxan, 14,89 ml, 59,55 mmol) vào dung dịch chứa N-(5'-bromospiro[xyclobutan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 54 Bước 1, 2,11 g, 5,96 mmol) trong 1,4-đioxan khan (60 ml), và khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí quyển argon trong thời gian 3 h. Cho Et₂O (4 ml) vào và chất kết tủa được lọc ra và rửa bằng Et₂O, sau đó phân chia giữa DCM (100 ml), và NaHCO₃ trong nước bão hoà (100 ml). Các pha này được tách riêng và cô đặc lớp hữu cơ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng như vậy mà không cần tinh chế thêm.

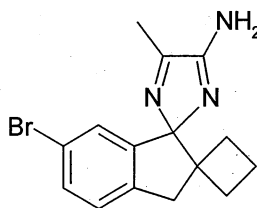
Bước 3: 6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion



Hoà tan 6'-bromospiro[xyclobutan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (Ví dụ 54 Bước 2, 1,49 g, 5,96 mmol) và 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 1,844g, 17,88 mmol) trong MeOH khô (12 ml), và gia nhiệt dung dịch thu được ở nhiệt độ 60 °C dưới khí quyển argon qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong

phòng và sau đó cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: heptan/EtOAc 12: 1 to 10: 1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,62 g, hiệu suất 81%): NMR: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,73 - 2,07 (m, 6 H), 2,42 (s, 3 H), 3,13 - 3,38 (m, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,42 - 7,47 (m, 1 H), 9,15 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

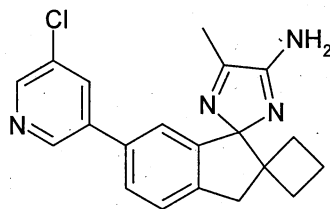
Bước 4: 6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Trộn 6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3'H)-thion (Ví dụ 54 Bước 3, 1,62 g, 4,83 mmol) và amoniac (7M trong MeOH, 15,2 ml, 106 mmol) cùng với nhau trong bình vi sóng. Bình nhỏ được đẩy lại và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Cô đặc hỗn hợp này và hoà tan phần còn lại trong amoniac (7M trong MeOH, 15,2 ml, 106 mmol), và được gia nhiệt một lần nữa ở 90 °C for 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Chu trình này được lặp lại bốn lần nữa. Sau khi làm bay hơi dung môi, sản phẩm thô được axit hoá bằng 2 M axit clohydric trong nước, và rửa bằng EtOAc. Pha nước được xử lý bằng 2M NaOH cho đến khi đạt đến độ pH kiềm và sau đó chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô trên MgSO_4 và cô đặc. Sau đó, axit hoá pha hữu cơ này bằng 2M axit xitric. Pha nước được xử lý bằng 2M NaOH cho đến khi đạt đến độ pH kiềm và sau đó dung dịch này được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ chứa hợp chất nêu ở đề mục này được kết hợp, làm khô bằng MgSO_4 và cô đặc. Phần còn lại được hoà tan trong EtOAc và rửa bằng 50% NaOH trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,0 g, hiệu suất 65%): NMR: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,48 - 1,67 (m, 4 H), 1,73 - 1,86 (m, 1 H), 2,08 - 2,17 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,06 - 3,20 (m, 2 H), 6,65 (br. s., 2 H), 6,71 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 55

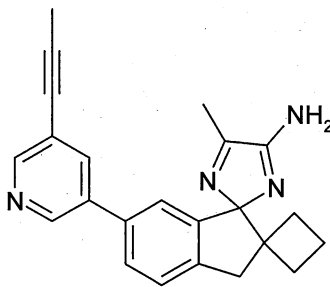
6'-(5-clopyridin-3-yl)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Cho natri tetraclopaladat (II) (2,77 mg, 9,43 μmol), 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (5,06 mg, 0,02 mmol), axit 5-clopyridin-3-ylboronic (40,6 mg, 0,25 mmol) và 6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 54, 60 mg, 0,19 mmol), vào bình nhỏ. Cho 2-metyl-tetrahydrofuran (1 ml) và 2 M K_2CO_3 trong nước (0,283 ml, 0,57 mmol) vào và khử khí hỗn hợp phản ứng này bằng cách sục N_2 (g). Bình nhỏ được đầy lại và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 90 $^{\circ}\text{C}$ trong thời gian 30 phút. Cho EtOAc (5 ml) và nước (5 ml) vào và các pha này được tách riêng. Chiết pha nước bằng EtOAc và lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-10% MeOH, chứa 1,2% 7M NH_3 trong MeOH, trong DCM, tạo ra 51 mg hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 77%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,62 (m, 4 H) 1,83 (d, 1 H) 2,16 (s, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 3,23 (d, 2 H) 6,60 (s, 2 H) 6,94 (d, 1 H) 7,43 (d, 1 H) 7,58 (dd, 1 H) 8,10 (t, 1 H) 8,57 (d, 1 H) 8,71 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 56

5''-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (60 mg, hiệu suất 68%) được điều chế bằng phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 55, bắt đầu từ 6'-bromo-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 54) (80 mg, 0,25 mmol) và axit 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic (Hợp chất trung gian 15, 53 mg, 0,33 mmol). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 (m, 4 H) 1,83 (d, 1 H) 2,09 (s, 3 H) 2,16 (d, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 3,23 (m, 2 H) 6,60 (s, 2 H) 6,89 (d, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,54 (dd, 1 H) 7,91 (t, 1 H) 8,52 (d, 1 H) 8,67 (d, 1 H). MS (ES+) m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 57

Tách các chất đồng phân của 5''-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

Các chất đồng phân của 5''-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 56, 47 mg, 0,13 mmol) được tách riêng bằng cách sử dụng HPLC điều chế SFC Berger Multigram II, với cột Chiralcel OD-H; 20*250 mm; 5 μm , và pha động bao gồm 30% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 70% CO_2 ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

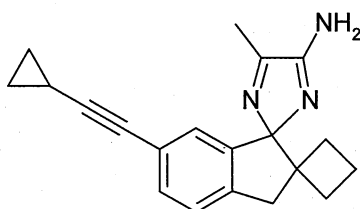
Chất đồng phân 1 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (16 mg, hiệu suất 34%) với thời gian lưu 2,4 phút: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,58 (m, 4 H), 1,83 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 2,16 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 3,23 (m, 2 H), 6,59 (m, 2 H), 6,89 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 8,52 (m, 1 H), 8,67 (m, 1 H); MS (APCI+) m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$; và

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (15 mg, hiệu suất 33%) với thời gian lưu 7,2 phút: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,61 (br. s., 4 H), 1,82 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 2,16 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 3,23 (d, 2 H), 6,60 (s, 2 H), 6,89

(d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,67 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 355 $[M+H]^+$.

Ví dụ 58

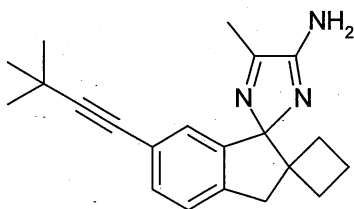
6'-(xyclopropyletynyl)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclobutan-1, 2'-inden-1', 2''-imidazol]-4''-amin



Cho etynylxyclopropan (0,031 g, 0,47 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,036 g, 0,03 mmol) và trietylamin (1,31 ml, 9,43 mmol) vào dung dịch chứa 6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 54, 0,10 g, 0,31 mmol) trong DMF (10 ml) dưới khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút trước khi bổ sung đồng iotua (8,98 mg, 0,05 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ 65 °C. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa NaHCO_3 trong nước bão hoà và EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô trên MgSO_4 và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,046 g, hiệu suất 48%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,60 - 0,73 (m, 2 H), 0,77 - 0,89 (m, 2 H), 1,46 (tt, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 4 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 2,08 - 2,16 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 3,07 - 3,23 (m, 2 H), 6,54 (d, 1 H), 6,60 (s, 2 H), 7,16 (dd, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 304 $[M+H]^+$.

Ví dụ 59

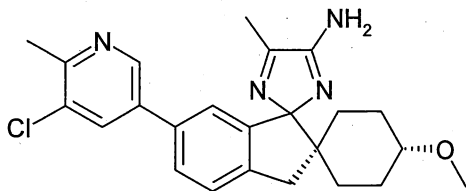
6'-(3, 3-đimetylbut-1-yn-1-yl)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclobutan-1, 2'-inden-1', 2''-imidazol]-4''-amin



Cho 3, 3-dimetylbut-1-yne (0,039 g, 0,47 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,036 g, 0,03 mmol) và trietylamin (1,31 ml, 9,43 mmol) vào dung dịch chứa 6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclobutan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 54, 0,100 g, 0,31 mmol) trong DMF (10 ml) dưới khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 phút trước khi bổ sung đồng iotua (8,98 mg, 0,05 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ 65 °C và sau đó phân chia giữa NaHCO₃ trong nước bão hoà và EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,039 g, hiệu suất 38%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (s, 9 H), 1,47 - 1,66 (m, 4 H), 1,73 - 1,84 (m, 1 H), 2,09 - 2,17 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 3,16 (d, 2 H), 6,53 (d, 1 H), 6,60 (s, 2 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,24 (d, 1 H); MS (ES⁺) m/z 320 [M+H]⁺.

Ví dụ 60

(1r,4r)-6'-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

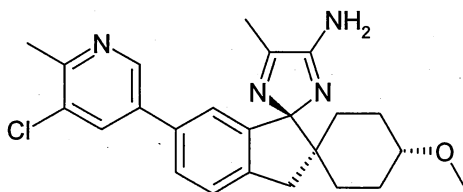


Cho 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (287 mg, 1,13 mmol), (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19, 213 mg, 0,57 mmol) và kali axetat (167 mg, 1,70 mmol) và đioxan (3 ml) vào và khử khí hỗn hợp phản ứng bằng dòng argon (g) trong vài phút. Cho PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (32,4 mg, 0,04 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến hồi lưu trong thời gian 1,5 h dưới khí N₂. Cho 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-

dioxaborolan) (120 mg, 0,47 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến hồi lưu qua đêm. Loại các chất dễ bay hơi ra trong chân không và 80 mg của phần còn lại ((1r,4r)-4-metoxo-5"-metyl-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (MS (ES+) m/z 424 [M+H]⁺) được trộn với 5-bromo-3-clo-2-metylpyridin (Hợp chất trung gian 43, 47 mg, 0,23 mmol), K₂CO₃ (0,38 ml, 0,76 mmol) và đioxan (2 ml). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng dòng argon (g) trong vài phút. Cho sản phẩm cộng PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (138 mg, 0,19 mmol) vào. Bình nhỏ được đậy lại và được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140 °C trong thời gian 30 phút. Cho EtOAc vào và rửa hỗn hợp này bằng nước muối và nước. Pha hữu cơ này được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (12 g SiO₂, 0-20% MeOH chứa 0,1 M NH₃ trong DCM). Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và cô đặc. Pha nước được chiết bằng DCM và các pha này được tách riêng bằng cách sử dụng thiết bị tách pha. Pha hữu cơ này được cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, hiệu suất 6%): ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1,11 (td, 1 H), 1,24 - 1,43 (m, 2 H), 1,49 (td, 1 H), 1,63 (td, 2 H), 1,90 - 2,00 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 3,04 - 3,12 (m, 1 H), 3,15 (d, 1 H), 3,25 (d, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 6,99 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 8,51 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 423 [M+H]⁺.

Ví dụ 61

(1r,1'R,4R)-6'-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

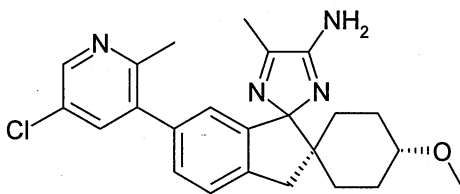


Hoà tan (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin dưới dạng muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 0,4 g, 0,66 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (5 ml). Cho KOH (0,4 g,

7,13 mmol) trong nước (3 ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 30 phút trước khi pha nước được loại ra và phần còn lại được rửa bằng dung dịch 2M K_2CO_3 (3 ml). Pha nước được loại ra và pha hữu cơ này được chuyển tới bình vi sóng. Cho 3-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (Hợp chất trung gian 44, 0,200 g, 0,79 mmol) vào tiếp đó là K_2CO_3 (2,0 M, 0,986 ml, 1,97 mmol). Sục Ar (g) qua hỗn hợp này. Cho natri tetraclopalatat(II) (9,67 mg, 0,03 mmol) và 3-(di-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (0,018 g, 0,07 mmol) vào và bình nhỏ được đóng lại và được gia nhiệt bằng lò vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 100 °C. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cho nước và 2-Me THF vào và pha nước được loại ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và nước và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh (40 g SiO_2 , gradient giải hấp 0-100% EtOAc trong heptan) sau đó bằng cách sắc ký nhanh (40 g SiO_2 , gradient giải hấp 0-10% MeOH (chứa 0,2 M NH_3) trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,065 g, hiệu suất 23%): 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,90 - 1,02 (m, 1 H), 1,09 - 1,31 (m, 2 H), 1,35 - 1,55 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,52 - 2,59 (m, 3 H), 2,89 - 3,03 (m, 2 H), 3,03 - 3,13 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 6,54 (br. s., 2 H), 6,84 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 423 $[M+H]^+$.

Ví dụ 62

(1*r*,4*r*)-6'-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

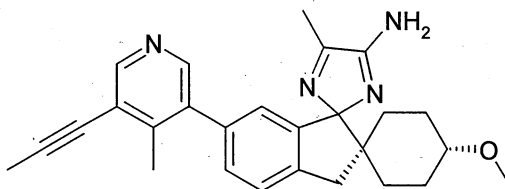


Cho 3-bromo-5-clo-2-metylpyridin (Hợp chất trung gian 41, 47 mg, 0,23 mmol), (1*r*,4*r*)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (được điều chế ở Ví dụ 60, 80 mg, 0,19 mmol), K_2CO_3 (2 M dung dịch trong nước, 0,38 ml, 0,76 mmol) và đioxan (2 ml) vào và khử khí hỗn hợp phản ứng này bằng dòng argon trong vài phút. Cho sản phẩm

cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (138 mg, 0,19 mmol) vào. Bình nhỏ được đầy lại và được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140 °C trong thời gian 30 phút. Cho EtOAc vào và rửa hỗn hợp phản ứng này bằng nước muối và nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (12 g SiO_2 , 0-20% MeOH chứa 0,1 M NH_3 trong DCM). Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, cô đặc và sấy ở nhiệt độ thấp tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, hiệu suất 6%): ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,07 - 1,19 (m, 1 H), 1,29 - 1,44 (m, 2 H), 1,49 (td, 1 H), 1,57 - 1,72 (m, 2 H), 1,92 - 2,00 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,04 - 3,13 (m, 1 H), 3,17 (d, 1 H), 3,26 (d, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 6,66 - 6,72 (m, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 63

(1r,4r)-4-metoxo-5"-metyl-6'-[4-metyl-5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



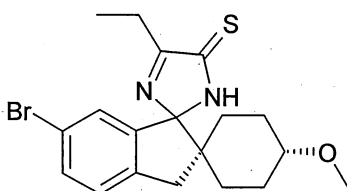
Huyền phù của 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (160 mg, 0,63 mmol), 3-bromo-4-metyl-5-(prop-1-ynyl)pyridin (Hợp chất trung gian 45, 66 mg, 0,31 mmol) và kali axetat (93 mg, 0,94 mmol) trong đioxan (3 ml) được loại khí bằng dòng argon trong vài phút. Cho $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (13 mg, 0,02 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ hồi lưu dưới khí N_2 trong thời gian 4 h. Hỗn hợp này được để nguội, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được (80 mg, 4-metyl-3-(prop-1-ynyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin) được trộn với natri tetraclopalat(II) (4 mg, 0,01 mmol), 3-(di-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (6 mg, 0,02 mmol), và (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19, 90 mg, 0,24 mmol) trong đioxan (3 ml). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng dòng argon trong vài phút và sau đó đun hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng

này được để nguội và tách loại dung môi trong chân không. Phần còn lại được phân bố giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh (4 g SiO_2 , gradient heptan-EtOAc/MeOH/ NH_3 90: 10: 1). Chất liệu thu được này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn chứa sản phẩm này được tập trung lại và dung môi hữu cơ được loại ra trong chân không. Phần còn lại được phân bố giữa 1 M NaOH và EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để tạo ra phần cặn dầu, phần này được hoá rắn bằng cách làm đồng bay hơi với axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, hiệu suất 15%) sau khi làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40 °C: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (t, 1 H), 1,11 - 1,34 (m, 2 H), 1,34 - 1,57 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,13 (m, 9 H), 2,87 - 3,13 (m, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 6,50 (d, 3 H), 7,18 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 8,16 (br. s., 1 H), 8,46 (br. s., 1 H); MS (APCI $^+$) m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 64

(1r,4r)-6'-bromo-5"-ethyl-4-metoxi-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

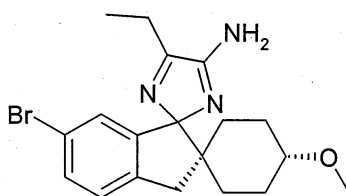
Bước 1: (1r,4r)-6'-bromo-5"-ethyl-4-metoxi-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion



Cho HCl (4M trong 1,4-đioxan, 1,807 ml, 7,23 mmol) vào dung dịch chứa N-((1r,4r)-5'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 1, 0,60 g, 1,45 mmol) trong 1,4-đioxan khan (3 ml) và khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Chất kết tủa được tạo ra. Cho Et_2O (15 ml) vào và chất rắn được lọc ra và rửa bằng Et_2O (10 ml). Chất rắn này được phân bố giữa DCM (20 ml) và NaHCO_3 trong nước bão hoà (20 ml). Các pha này được tách riêng và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-

1'(3'H)-imin thô (1,658 g), chất này được trộn với 2-oxobutanthioamit (Hợp chất trung gian 29, 1,891 g, 16,14 mmol) trong MeOH (50 ml). Hỗn hợp thu được này được hồi lưu trong thời gian 18 h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này và tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, (gradient giải hấp 0 đến 50% EtOAc trong n-heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,8 g, hiệu suất 82%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,17 (td, 1 H), 1,33 (m, 6 H), 1,63 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 2,02 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 3,09 (m, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 7,04 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 8,97 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: (1r,4r)-6'-bromo-5"-etyl-4-metoxy-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

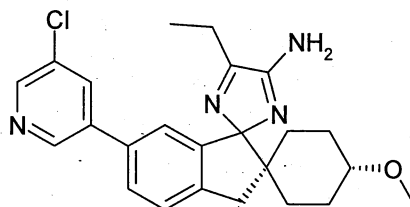


Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-5"-etyl-4-metoxy-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3'H)-thion (Ví dụ 64 bước 1, 0,32 g, 0,80 mmol) trong amoniac (dung dịch 7M trong MeOH, 7,04 ml, 49,31 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này trong lò vi sóng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc, hoà tan lại trong amoniac (dung dịch 7M trong MeOH, 7,04 ml, 49,31 mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 30 phút. Quá trình này được lặp lại thêm một lần nữa. Dung môi được cô trong chân không và phần còn lại được phân bố giữa axit xitric (dung dịch 2 M trong nước, 10 ml) và EtOAc (5 ml). Trung hoà lớp nước bằng NaHCO_3 rắn cho đến khi quá trình thoát khí ngừng lại và chiết sản phẩm bằng EtOAc (50 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,168 g, hiệu suất 54%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,08 (td, 1 H), 1,38 (m, 6 H), 1,67 (m, 2 H), 1,96 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 3,06 (m, 1 H), 3,12 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 6,87 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,36 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 65

(1r,4r)-6'-(5-clopyridin-3-yl)-5"-etyl-4-metoxy-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-

inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Trộn hỗn hợp gồm (1r,4r)-6'-bromo-5''-etyl-4-metoxi-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 64, 0,084 g, 0,22 mmol), axit 5-clopyridin-3-ylboronic (0,034 g, 0,22 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (0,016 g, 0,02 mmol), K₂CO₃ (2 M dung dịch trong nước, 0,215 ml, 0,43 mmol) và 1,4-đioxan (2 ml) trong bình nhỏ và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 phút. Khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với DCM, rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô đặc. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (46 mg, hiệu suất 51%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,38 (m, 6 H), 1,72 (m, 2 H), 2,03 (m, 2 H), 2,74 (q, 2 H), 3,11 (m, 1 H), 3,23 (d, 1 H), 3,30 (d, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 6,99 (s, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,79 (t, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,63 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 423 [M+H]⁺.

Ví dụ 66

Tách các chất đồng phân của (1r,4r)-6'-(5-clopyridin-3-yl)-5''-etyl-4-metoxi-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

Xử lý (1r,4r)-6'-(5-clopyridin-3-yl)-5''-etyl-4-metoxi-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 65, 39 mg, 0,09 mmol) tách HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng hệ thống SFC Berger Multigram II với cột Chiralcel OD-H (4,6*250 mm; 5μm) và pha động bao gồm 25% MeOH (chứa 0,1% DEA) và ở tốc độ chảy 75% CO₂ 50 ml/phút để tạo ra:

Chất đồng phân 1 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (15 mg, hiệu suất 39%) với thời gian lưu 3,2 phút: ¹H NMR (600 MHz,) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,32 (t, 3 H), 1,42 (m, 3 H), 1,71 (t, 2 H), 1,97 (d, 2 H), 2,63 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,24 (m, 2 H),

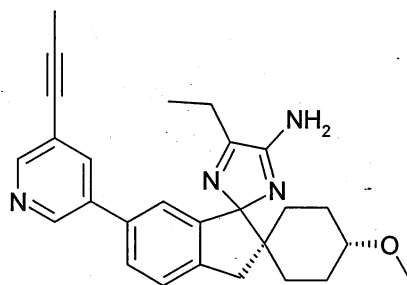
3,35 (s, 3 H), 6,90 (s, 1 H), 7,44 (s, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 8,62 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 423 $[M+H]^+$.

và

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (11 mg, hiệu suất 29%) với thời gian lưu 8,9 phút: 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,11 (m, 1 H) 1,32 (t, 3 H) 1,39 (m, 2 H) 1,50 (m, 1 H) 1,72 (t, 2 H) 1,97 (d, 2 H) 2,61 (dquin, 2 H) 3,08 (m, 1 H) 3,24 (m, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 6,89 (s, 1 H) 7,43 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 8,49 (m, 1 H) 8,62 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 423 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67

(1r,4r)-5"-ethyl-4-metoxo-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4"-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (40 mg, hiệu suất 43%) được điều chế bằng phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 65 bắt đầu từ (1r,4r)-6'-bromo-5"-ethyl-4-metoxo-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 64, 84 mg, 0,22 mmol), và axit 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic (Hợp chất trung gian 15, 35 mg, 0,22 mmol): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,34 (t, 3 H), 1,41 (m, 3 H), 1,70 (dd, 1 H), 1,77 (d, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,80 (q, 2 H), 3,11 (m, 1 H), 3,22 (d, 1 H), 3,30 (d, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 7,03 (s, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,54 (m, 1 H), 8,64 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 427 $[M+H]^+$.

Ví dụ 68

Tách các chất đồng phân này of (1r,4r)-5"-ethyl-4-metoxo-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4"-amin

Xử lý (1r,4r)-5''-ethyl-4-metoxxy-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 67, 29 mg, 0,07 mmol) bằng tách bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng hệ thống SFC Berger Multigram II với cột Chiralcel OD-H (4,6*250 mm; 5 μ m) và pha động bao gồm 25% MeOH (chứa 0,1% DEA) và ở tốc độ chảy 75% CO₂ 50 ml/phút để tạo ra:

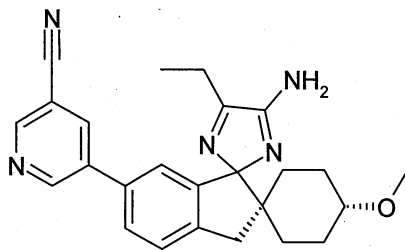
Chất đồng phân 1 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (11 mg, hiệu suất 39%) với thời gian lưu 3,4 phút: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (m, 1 H), 1,32 (t, 3 H), 1,41 (m, 3 H), 1,72 (m, 2 H), 1,99 (br. s., 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,66 (m, 2 H), 3,09 (m, 1 H), 3,24 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 6,93 (s, 1 H), 7,44 (q, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 8,53 (br. s., 1 H), 8,62 (br. s., 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 427 [M+H]⁺.

và

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (11 mg, hiệu suất 39%) với thời gian lưu 8,7 phút: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,11 (m, 1 H), 1,32 (t, 3 H), 1,39 (m, 2 H), 1,49 (m, 1 H), 1,72 (m, 2 H), 1,97 (d, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,61 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 427 [M+H]⁺.

Ví dụ 69

5-[(1r,4r)-4''-amino-5''-ethyl-4-metoxxy-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]pyridin-3-cacbonitril

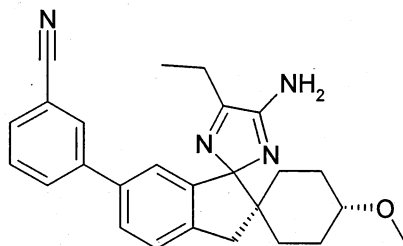


Hợp chất nêu ở đề mục này (44 mg, 52% hiệu suất) được điều chế bằng phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 65 bắt đầu từ (1r,4r)-6'-bromo-5''-ethyl-4-metoxxy-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 64, 80 mg, 0,20 mmol), và axit 5-xyanopyridin-3-ylboronic (0,030 g, 0,20 mmol): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

ppm 1,14 (td, 1 H), 1,37 (m, 6 H), 1,72 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 2,73 (q, 2 H), 3,10 (m, 1 H), 3,24 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 7,00 (s, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 8,06 (t, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,95 (d, 1 H); MS (ES⁺) m/z 414 [M+H]⁺.

Ví dụ 70

3-[(1r,4r)-4''-amino-5''-etyl-4-metoxý-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (73 mg, hiệu suất 85%) được điều chế bằng phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 65 bắt đầu từ (1r,4r)-6'-bromo-5''-etyl-4-metoxý-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 64, 81 mg, 0,21 mmol), và axit 3-xyanophenylboronic (30 mg, 0,21 mmol): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,13 (td, 1 H), 1,38 (m, 6 H), 1,72 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 2,76 (q, 2 H), 3,11 (m, 1 H), 3,22 (d, 1 H), 3,30 (d, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 7,00 (s, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,61 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,32 (br. s., 1 H); MS (ES⁺) m/z 413 [M+H]⁺.

Ví dụ 71

Tách các chất đồng phân của 3-[(1r,4r)-4''-amino-5''-etyl-4-metoxý-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]benzonitril

Xử lý 3-[(1r,4r)-4''-amino-5''-etyl-4-metoxý-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]benzonitril (Ví dụ 70, 34 mg, 0,08 mmol) bằng tách bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng hệ thống SFC Berger Multigram II với cột Chiralcel OD-H (4,6*250 mm; 5μm) và pha động bao gồm 25% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 75% CO₂ ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

Chất đồng phân 1 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (22 mg, hiệu suất 65%) với thời gian lưu 3,4 phút: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,33

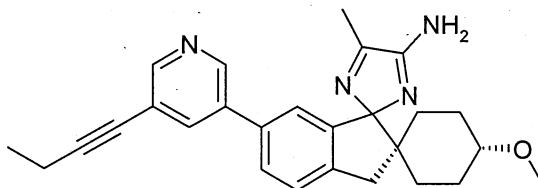
(t, 3 H), 1,42 (m, 3 H), 1,72 (m, 2 H), 1,98 (d, 2 H), 2,63 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,24 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 6,90 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,48 (t, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,78 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 413 $[M+H]^+$.

và

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (19 mg, hiệu suất 56%) với thời gian lưu 11,6 phút: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,11 (m, 1 H), 1,32 (t, 3 H), 1,39 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 1,72 (t, 2 H), 1,97 (d, 2 H), 2,62 (dquin, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 7,42 (s, 2 H), 7,47 (t, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,78 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 413 $[M+H]^+$.

Ví dụ 72

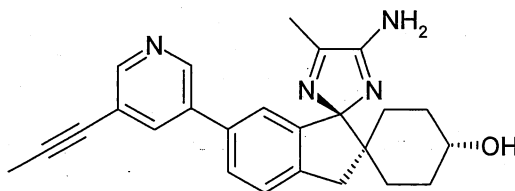
(1r,4r)-6'-[5-(but-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-4-metox-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Cân (1r,4r)-6'-bromo-4-metox-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 83 mg, 0,22 mmol), sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9,0 mg, 0,01 mmol), axit 5-(but-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic (60 mg, 0,34 mmol) và Cs_2CO_3 (144 mg, 0,44 mmol) cân cho vào bình vi sóng. Cho hỗn hợp gồm DME, nước và EtOH (6: 3: 1) (5 ml) vào và sục bình nhỏ bằng argon. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến nhiệt độ 120 °C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 1 h. Hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc và lọc. Làm bay hơi các dung môi và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 37 mg (hiệu suất 39%) của hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,27 (t, 2 H), 1,29 - 1,44 (m, 2 H), 1,50 (td, 1 H), 1,65 - 1,77 (m, 2 H), 1,92 - 2,01 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,45 (q, 2 H), 3,02 - 3,15 (m, 1 H), 3,17 - 3,28 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 6,90 (s, 1 H), 7,41 (s, 2 H), 7,78 (t, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,61 (d, 1 H); MS (APCI)+ m/z 427 $[M+H]^+$.

Ví dụ 73

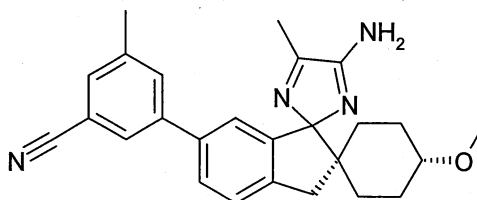
(1r,1'R,4R)-4"-amino-5"-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4-ol



Cho (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 20a Chất đồng phân 1, 519 mg, 1,26 mmol) vào (metylthio)trimetylsilan (1,249 ml, 8,81 mmol) trong 1,2-đicloetan (8mL), tiếp đó là kẽm iôđua (2,0 g, 6,29 mmol) và tetrabutylamoni iôđua (697 mg, 1,89 mmol). Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 2 ngày. Lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa dịch lọc bằng dung dịch 5% trong nước của bari hydroxit, sau đó với nước. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần còn lại được xử lý bằng phương pháp sắc ký nhanh (0 - 7% MeOH (chứa NH₃) trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (100 mg, hiệu suất 20%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 - 1,02 (m, 1 H) 1,13 - 1,35 (m, 2 H) 1,41 (br. s., 3 H) 1,66 (br. s., 2 H) 2,09 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 3,04 (dd, 2 H) 3,18 - 3,27 (m, 1 H) 4,55 (br. s., 1 H) 6,53 (br. s., 2 H) 6,82 (s, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,51 (d, 1 H) 8,66 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 399 [M+H]⁺.

Ví dụ 74

3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-metylbenzonitril

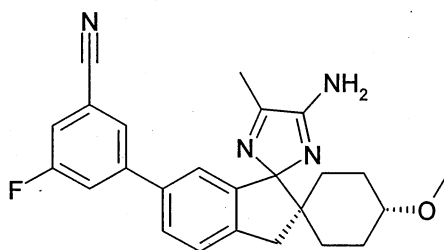


Cho (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 414 mg, 1,10 mmol), kali

axetat (216 mg, 2,20 mmol), bis(pinacolato)điboron (307 mg, 1,21 mmol) và sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -điclometan (44,9 mg, 0,06 mmol) hấp thu trong đioxan (8 ml) trong bình vi sóng Biotage 10-20 ml. Miệng bình phản ứng này được đậy lại và gia nhiệt ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 35+20 phút trong chất khơi mào Biotage. Hỗn hợp thu được chứa hỗn hợp (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin được sử dụng trực tiếp. Cho K_2CO_3 (2 M trong nước, 2,20 ml, 4,41 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (63,7 mg, 0,06 mmol) và 3-bromo-5-metylbenzonitril (Hợp chất trung gian 50, 216 mg, 1,10 mmol) trong đioxan (2 ml) vào. Miệng bình phản ứng này được đậy lại và gia nhiệt ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 phút trong Chất khơi mào Biotage. Sau khi làm nguội, bình này được mở nắp, hỗn hợp này được pha loãng với DCM, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất sản phẩm nêu ở đề mục (62 mg, hiệu suất 16%): ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,97 (td, 1 H) 1,11 - 1,30 (m, 2 H) 1,35 - 1,52 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,90 - 2,97 (m, 1 H) 2,97 - 3,11 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 6,53 (br. s, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 7,39 (d, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 75

3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-flobenzonitril



Trộn hỗn hợp gồm (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 300 mg, 0,80 mmol), axit 3-xyano-5-flophenylboronic (145 mg, 0,88 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (59,0 mg, 0,07 mmol), K_2CO_3 , 2 M

dung dịch trong nước (0,797 ml, 1,59 mmol) và 1,4-dioxan (5 ml) trong bình nhỏ và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 phút. Khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với DCM, rửa bằng nước và làm khô bằng Na₂SO₄. Cô đặc dịch lọc và tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (190 mg, hiệu suất 57%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 - 1,03 (m, 1 H) 1,11 - 1,31 (m, 2 H) 1,36 - 1,53 (m, 3 H) 1,82 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,88 - 2,98 (m, 1 H) 2,96 - 3,12 (m, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 6,56 (br. s, 2 H) 6,90 (d, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,58 (dd, 1 H) 7,73 - 7,84 (m, 2 H) 7,90 (t, 1 H); MS (ES+) m/z 417 [M+H]⁺.

Ví dụ 76

Tách các chất đồng phân của 3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-flobenzonitril

Hoà tan 3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-flobenzonitril (Ví dụ 75, 157 mg, 0,378 mmol) trong MeOH/DEA và dung dịch thu được được bơm (2 lần bơm riêng rẽ) lên hệ thống SFC Berger Multigram II được trang bị cột LuxC4 (4,6*250 mm; 5µm) bằng cách dùng pha động bao gồm 30% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 70% CO₂ ở vận tốc dòng chảy 50 ml/phút để tạo ra:

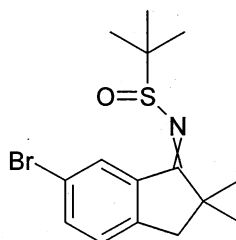
Chất đồng phân 1 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (56 mg, hiệu suất 36%) với thời gian lưu 4,8 phút: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 - 1,05 (m, 1 H) 1,09 - 1,30 (m, 2 H) 1,35 - 1,52 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,88 - 2,98 (m, 1 H) 3,04 (q, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 6,53 (br. s, 2 H) 6,90 (s, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,59 (d, 1 H) 7,74 - 7,84 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 417 [M+H]⁺; và

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (56 mg, hiệu suất 36%) với thời gian lưu 13 phút: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 - 1,06 (m, 1 H) 1,11 - 1,30 (m, 2 H) 1,36 - 1,56 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,89 - 2,97 (m, 1 H) 3,04 (q, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 6,53 (br. s., 2 H) 6,90 (s, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,59 (d, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 2 H) 7,91 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 417 [M+H]⁺.

Ví dụ 77

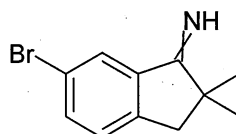
6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclopropan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

Bước 1: N-(5'-bromospiro[xyclopropan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



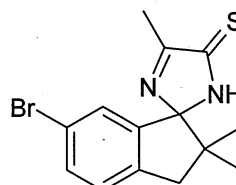
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế với hiệu suất định lượng như được mô tả ở ví dụ 19 Phương pháp A Bước 1 bắt đầu từ 6'-bromospiro[xyclopropan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 52, 1,41 g, 5,96 mmol): MS (ES+) m/z 342 [M+H]⁺.

Bước 2: 6'-bromospiro[xyclopropan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



Hợp chất nêu ở đề mục này (0,61 g, hiệu suất 44%) được điều chế như mô tả ví dụ 19 Phương pháp A Bước 2 bắt đầu từ N-(5'-bromospiro[xyclopropan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 77 Bước 1, 2,0 g, 5,88 mmol): MS (ES+) m/z 236 [M+H]⁺.

Bước 3: 6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclopropan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion

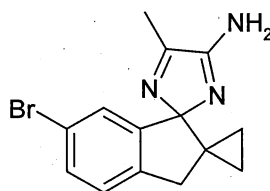


Hợp chất nêu ở đề mục này (0,51 g, hiệu suất 63%) được điều chế như mô tả ví dụ 19 Phương pháp A Bước 3 bắt đầu từ 6'-bromospiro[xyclopropan-1,2'-inden]-1'(3'H)-

imin (Ví dụ 77 Bước 2, 0,61 g, 2,54 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,55 - 0,62 (m, 1 H), 0,64 - 0,73 (m, 2 H), 0,79 - 0,87 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,91 (d, 1 H), 3,36 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), MS (ES+) m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4

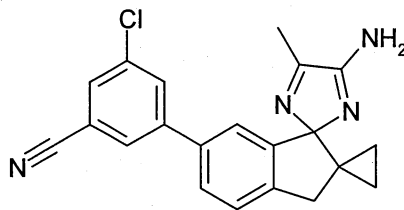
6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclopropan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (0,33 g, hiệu suất 68%) được điều chế như mô tả ở ví dụ 19 Phương pháp A Bước 4 bắt đầu từ 6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclopropan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion (Ví dụ 77 bước 3, 0,51 g, 1,59 mmol): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,23 (ddd, 1 H), 0,42 - 0,57 (m, 1 H), 0,65 (dt, 1 H), 0,79 (ddd, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,87 (d, 1 H), 3,42 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), MS (ES+) m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 78

3-(4''-amino-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclopropan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril



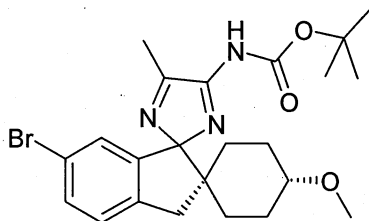
Cho 6'-bromo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclopropan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 77, 0,10 g, 0,33 mmol), 3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 35, 0,121 g, 0,46 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (0,048 g, 0,07 mmol), 2M trong nước K_2CO_3 (0,493 ml, 0,99 mmol) và THF (1 ml) vào bình vi sóng. Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục N_2 (g) qua nó. Bình nhỏ được đẩy lại và gia nhiệt trong bình phản ứng

vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 30 phút. Cho [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]paladi(II) clorua (0,048 g, 0,07 mmol) vào và khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục N₂ (g) qua nó. Bình nhỏ được đầy lại và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 30 phút. Hoà tan phần còn lại trong EtOAc và chiết hỗn hợp này bằng 1,0 M HCl (2x10 ml). Lớp hữu cơ được bỏ đi trong khi đó pha nước được kiềm hoá bằng đến độ pH 12 bằng cách bổ sung 1 M NaOH (trong nước). Chiết pha nước có tính kiềm này bằng DCM (2x20 ml). Pha hữu cơ này được làm khô bằng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (0-10% 0,1 M NH₃ trong MeOH, trong DCM, 25 g cột SiO₂). Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký nhanh thứ hai (0-100% EtOAc trong heptan, 25 g cột SiO₂) tiếp đó là phương pháp sắc ký điều chế. Các phân đoạn chứa tinh khiết sản phẩm được kết hợp và cô đặc. Cho DCM vào và pha hữu cơ này được thu gom và làm khô bằng thiết bị tách pha và cô trong chân không, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, 0,028 mmol, hiệu suất 8%): ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,14 - 0,23 (m, 1 H), 0,50 - 0,58 (m, 1 H), 0,62 - 0,70 (m, 1 H), 0,80 (ddd, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,96 (d, 1 H), 3,49 (d, 1 H), 7,02 - 7,08 (m, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,88 (s, 2 H); MS (MM-ES+ APCI)+ m/z 361 [M+H]⁺.

Ví dụ 79

(1r,4r)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-cacbonitril

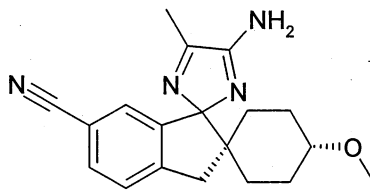
Bước 1: Tert-butyl [(1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-yl]carbamate



Cho di-tert-butyl dicacbonat (87 mg, 0,40 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-

4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 100 mg, 0,27 mmol) trong DMF (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được phân chia giữa nước (10 ml) và EtOAc (10 ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 ml), làm khô bằng MgSO_4 và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (112 mg, hiệu suất 88%): MS (ES-) m/z 474 $[\text{M-H}]^-$. Vị trí của nhóm tBuOC(O) không được thiết lập một cách chắc chắn.

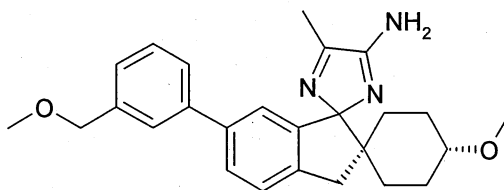
Bước 2: (1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-cacbonitril



Hỗn hợp gồm tert-butyl [(1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-yl]carbamate (Ví dụ 79 bước 1, 112 mg, 0,24 mmol), kẽm xyanua (33 mg, 0,28 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (14 mg, 0,01 mmol) trong DMF khan (2,1 ml) được chiếu tia ở nhiệt độ 170 °C trong lò vi sóng trong thời gian 60 phút và sau đó được để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng với NH_3 đặc (10 ml) và chiết bằng DCM (2x10 ml), làm khô bằng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, hiệu suất 6%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,16 (m, 1 H) 1,34 (m, 3 H) 1,66 (m, 2 H) 2,04 (m, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 2,66 (s, 2 H) 3,04 - 3,15 (m, 1 H) 3,35 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 7,48 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=7,57$ Hz, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) MS (ES+) m/z 323 $[\text{M+H}]^+$.

Ví dụ 80

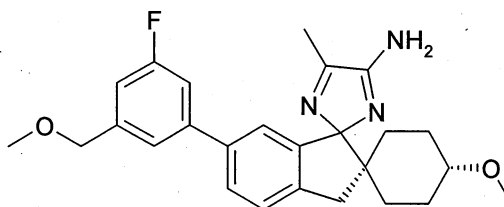
(1r,4r)-4-metoxi-6'-[3-(metoxymetyl)phenyl]-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Đưa (1r,4r)-6'-bromo-4-methoxy-5''-methyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Bước 4 Phương pháp B, 183 mg, 0,49 mmol), sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mg, 0,02 mmol) và Cs_2CO_3 (317 mg, 0,97 mmol) vào trong bình vi sóng. Cho dung dịch chứa axit 3-(metoxymetyl)phenylboronic (105 mg, 0,63 mmol) trong hỗn hợp có tỷ lệ 6: 3: 1 của DME, nước và EtOH (5 ml) vào, và ống này được đậy nắp lại và được thổi khí argon. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 120 °C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút điatomit và MgSO_4 . Làm bay hơi dung môi và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 54 mg (hiệu suất 26%) của hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (td, 1 H), 1,12 - 1,31 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 3 H), 1,83 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,05 - 3,11 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H), 7,40 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 - 7,47 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 81

(1r,4r)-6'-[3-flo-5-(metoxymetyl)phenyl]-4-methoxy-5''-methyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

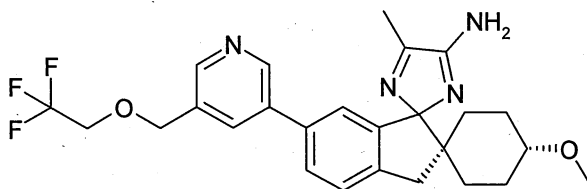


Cân 1-bromo-3-flo-5-(metoxymetyl)benzen (Hợp chất trung gian 53, 139 mg, 0,63 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-di-oxaborolan) (177 mg, 0,70 mmol), sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (26 mg, 0,03 mmol) và kali axetat (187 mg, 1,90 mmol) vào bình vi sóng. Cho 2-Me THF (2 ml) vào và bình nhỏ được súc bằng argon. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 100 °C trong bình phản ứng vi sóng trong thời

gian 30 phút. Từ hỗn hợp phản ứng này, phần được cho là dung dịch 0,3 M trong đioxan, được lấy ra tạo thành 2-(3-flo-5-(metoxymetyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-diòxaborolan (0,945 ml, 0,28 mmol). Dung dịch này được cho vào vào hỗn hợp gồm (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 82 mg, 0,22 mmol), natri tetraclopalat(II) (7 mg, 0,02 mmol), axit 3-(đi-tert-butylphosphino)propan-1-sulfonic (13 mg, 0,05 mmol), K₂CO₃ (0,33 ml, 0,65 mmol) và đioxan (2 ml) trong ống vi sóng. Ống này được sục bằng argon và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 120 °C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết pha nước bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước và làm khô bằng MgSO₄. Sau đó, lớp này được xử lý bằng than hoạt tính trong thời gian 5 phút, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC để tạo ra 19 mg (hiệu suất 20%) của hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (m, 1 H), 1,12 - 1,30 (m, 2 H), 1,40 - 1,51 (m, 3 H), 1,83 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,05 - 3,11 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 4,46 (s, 2 H), 6,56 (br. s., 2 H), 6,79 (s, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 436 [M+H]⁺.

Ví dụ 82

(1r,4r)-4-metoxi-5''-metyl-6'-{5-[(2,2,2-trifloetoxi)metyl]pyridin-3-yl}-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

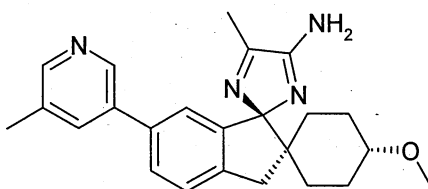


Hợp chất nêu ở đề mục này (37 mg, hiệu suất 19%) được điều chế như mô tả ở ví dụ 81 bắt đầu từ 3-bromo-5-((2,2,2-trifloetoxi)metyl)pyridin (Hợp chất trung gian 54, 222 mg, 0,82 mmol) và (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 149 mg, 0,40 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 - 1,01 (m, 1 H), 1,13 - 1,31 (m, 2 H),

1,44 - 1,52 (m, 3 H), 1,83 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,90 - 3,04 (m, 2 H), 3,05 - 3,14 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 4,16 (q, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 6,80 - 6,85 (m, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 8,48 - 8,52 (m, 1 H), 8,70 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 487 $[M+H]^+$.

Ví dụ 83

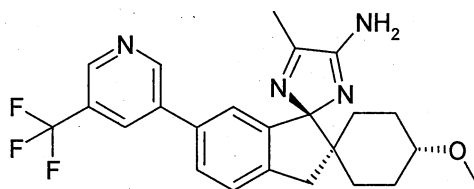
(1r,1'R,4R)-4-metoxy-5''-metyl-6'-(5-metylpyridin-3-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Xử lý (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 130 mg, 0,21 mmol) bằng 2-metyl-tetrahydrofuran (3 ml). Cho dung dịch KOH trong nước (1 M, 3 ml) vào, và khuấy hỗn hợp này trong thời gian 1 h. Pha nước được loại ra và rửa huyền phù bằng dung dịch K_2CO_3 trong nước (2 M, 3 ml). Các pha này được tách riêng, và cho hỗn hợp gồm (5-metyl-3-pyridinyl)-boronic axit (40,5 mg, 0,30 mmol), natri tetraclopalat(II) (8,80 mg, 0,03 mmol), và 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (16,05 mg, 0,06 mmol) vào lớp hữu cơ trong bình vi sóng. Cho K_2CO_3 (2,0 M, 0,320 ml, 0,64 mmol) vào, bình nhỏ được đóng lại, và khí quyển được thay cho argon. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 100 °C trong thời gian 30 phút bằng cách chiếu vi sóng. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất 19%): 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (td, 1 H) 1,12 - 1,29 (m, 2 H) 1,41 - 1,52 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,89 - 2,98 (m, 1 H) 3,04 (q, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 6,55 (br. s., 2 H) 6,80 (s, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,52 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 389 $[M+H]^+$.

Ví dụ 84

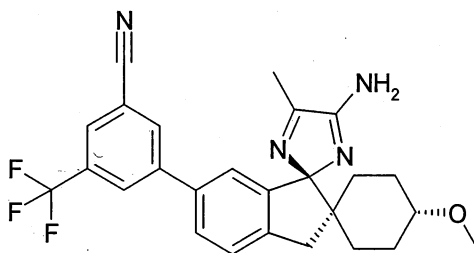
(1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metyl-6'-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (35 mg hiệu suất 32%) được điều chế như mô tả ở ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 130 mg, 0,21 mmol), và 5-triflometyl-pyridin-3-boronic axit (56,5 mg, 0,30 mmol): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 - 1,06 (m, 1 H) 1,11 - 1,31 (m, 2 H) 1,38 - 1,54 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,96 (m, 1 H) 3,06 (q, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 6,55 (br. s, 2 H) 6,93 (d, 1 H) 7,45 (d, 1 H) 7,63 (dd, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,91 (d, 1 H) 9,05 (d, 1 H); MS (ES $^+$) m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 85

3-[(1r,1'R,4R)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-(triflometyl)benzonitril

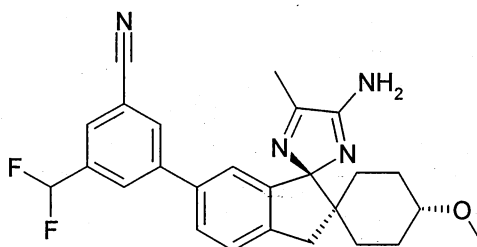


Hợp chất nêu ở đề mục này (34 mg, hiệu suất 34%) được điều chế như mô tả ở Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin như là muối axit của D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 130 mg, 0,21 mmol)) và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)benzonitril (Hợp chất trung gian 55, 70 mg, 0,23 mmol): ^1H NMR (500

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (br. s., 1 H) 1,12 - 1,29 (m, 2 H) 1,40 - 1,50 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,91 - 3,13 (m, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 6,55 (br. s., 2 H) 6,94 (s, 1 H) 7,44 (m, 1 H) 7,64 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 467 $[M+H]^+$.

Ví dụ 86

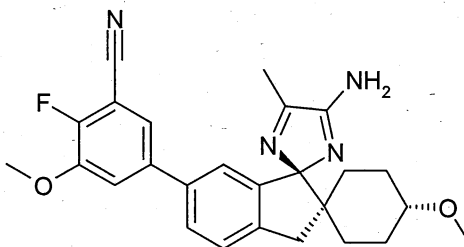
3-[(1*r*,1'*R*,4*R*)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'*H*-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-5-(điflometyl)benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (50 mg, hiệu suất 49%) được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bắt đầu từ (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'*H*-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối axit của D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 130 mg, 0,21 mmol) và 3-(điflometyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 56, 71,5 mg, 0,26 mmol): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, 1 H) 1,19 - 1,30 (m, 2 H) 1,38 - 1,50 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,91 - 3,12 (m, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 6,55 (br. s., 2 H) 6,89 (d, 1 H) 7,01 - 7,26 (m, 1 H) 7,43 (d, 1 H) 7,60 (dd, 1 H) 8,01 (d, 2 H) 8,22 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 449 $[M+H]^+$ và (ES-) m/z 447 $[M-H]^-$.

Ví dụ 87

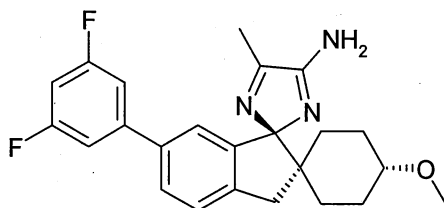
5-[(1*r*,1'*R*,4*R*)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'*H*-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-2-flo-3-metoxibenzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, hiệu suất 12%) được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-methoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 0,150 g, 0,25 mmol) và 2-flo-3-methoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 79, 0,082 g, 0,30 mmol) chỉ khác là thời gian phản ứng là 1 h: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (td, 1 H), 1,22 (m, 2 H), 1,43 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,95 (m, 2 H), 3,08 (d, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 6,53 (s, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,58 (dd, 1 H); MS (APCI+) m/z 447,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 88

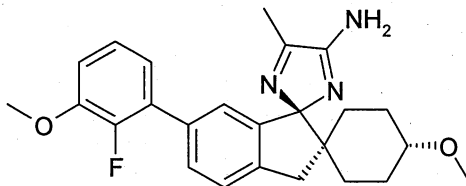
(1r,1'R,4R)-6'-(3,5-điflophenyl)-4-methoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (49 mg, 48% hiệu suất) được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-methoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 153 mg, 0,25 mmol) và axit 3,5-điflophenylboronic (48 mg, 0,30 mmol) chỉ khác là nhiệt độ phản ứng này là 120 °C: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,0 (td, 1 H), 1,1 - 1,3 (m, 2 H), 1,4 - 1,5 (m, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 2,2 (s, 3 H), 2,9 - 3,0 (m, 2 H), 3,0 - 3,1 (m, 1 H), 3,2 (s, 3 H), 6,5 (s, 2 H), 6,8 (s, 1 H), 7,1 - 7,2 (m, 1 H), 7,2 - 7,3 (m, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 7,5 - 7,6 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 89

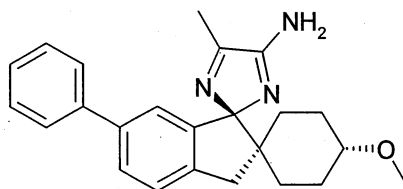
(1r,1'R,4R)-6'-(2-flo-3-metoxyphenyl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-
đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (49 mg, 47% hiệu suất) được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 153 mg, 0,25 mmol) và 2-(2-flo-3-metoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (76 mg, 0,30 mmol): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (td, 1 H), 1,10 - 1,33 (m, 2 H), 1,39 - 1,54 (m, 3 H), 1,83 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 3,04 - 3,13 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,89 (td, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,38 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 90

(1r,1'R,4R)-4-metoxy-5''-metyl-6'-phenyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

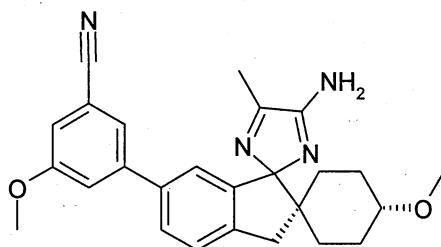


Hợp chất nêu ở đề mục này (41 mg, 44% hiệu suất) được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 149 mg, 0,24 mmol) và axit phenylboronic (30+6 mg, 0,24+0,05 mmol), chỉ khác là thời gian phản ứng này là 30+15 phút: ^1H NMR (500

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,95 (td, 1 H) 1,12 - 1,30 (m, 2 H) 1,43 - 1,51 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,91 - 2,96 (m, 1 H) 2,96 - 3,00 (m, 1 H) 3,06 - 3,10 (m, 1 H) 3,20 (s, 3 H) 6,54 (br. s., 2 H) 6,75 (d, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,35 - 7,47 (m, 4 H) 7,47 - 7,52 (m, 2 H); MS (ES+) m/z 374 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91

3-[(1r,4r)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-5-metoxibenzonitril



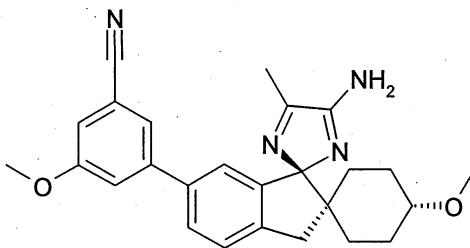
Trộn hỗn hợp gồm (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 87 mg, 0,23 mmol), axit 3-xyano-5-metoxiphenylboronic (45 mg, 0,25 mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (17 mg, 0,02 mmol), K_2CO_3 (2 M aq.dung dịch, 0,231 ml, 0,46 mmol) và 1,4-đioxan (2 ml) trong bình nhỏ và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 phút. Khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với DCM, rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (37 mg, hiệu suất 37%): 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (m, 1 H), 1,22 (m, 2 H), 1,44 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,99 (m, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,83 (d, 1 H), 7,37 (m, 3 H), 7,54 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 430 $[M+H]^+$.

Ví dụ 92

Tách các chất đồng phân của 3-[(1r,4r)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-5-metoxibenzonitril

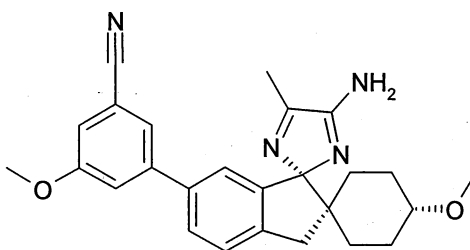
Hỗn hợp racemic của 3-[(1*r*,4*r*)-4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-methoxybenzonitril từ ví dụ 91 (19 mg, 0,04 mmol) được tách ra bằng cách sử dụng hệ thống SFC Berger Multigram II với cột Chiralcel OD-H (4,6*250 mm; 5 μ m) và pha động bao gồm 25% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 75% CO₂ ở vận tốc dòng chảy 50 ml/phút để tạo ra:

Chất đồng phân 1: 3-[(1*r*,1'*R*,4*R*)-4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-methoxybenzonitril (2 mg, hiệu suất 10%) với thời gian lưu 3,5 phút:



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 (td, 1 H), 1,29 (m, 2 H), 1,42 (td, 1 H), 1,63 (m, 2 H), 1,89 (d, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 3,01 (m, 1 H), 3,14 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 6,80 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,33 (s, 2 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 429 [M+H]⁺; và

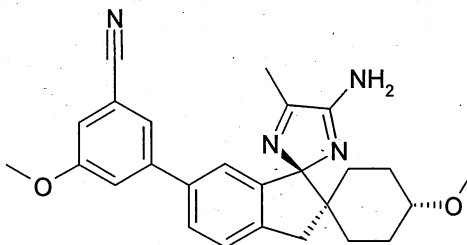
Chất đồng phân 2: 3-[(1*r*,1'*S*,4*S*)-4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-methoxybenzonitril (1 mg, hiệu suất 5%) với thời gian lưu 9,5 phút:



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05 (m, 1 H), 1,29 (m, 3 H), 1,43 (m, 1 H), 1,63 (m, 2 H), 1,89 (d, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 3,00 (m, 1 H), 3,14 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 6,80 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,33 (s, 2 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 429 [M+H]⁺.

Ví dụ 92 Chất đồng phân 1 (phương pháp khác)

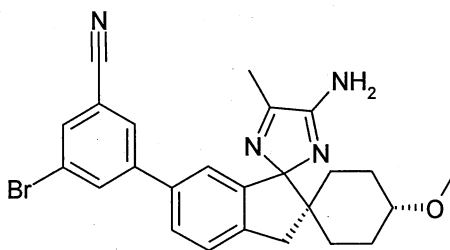
3-[(1r,1'R,4R)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-5-metoxibenzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (26 mg, hiệu suất 24%) được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 151 mg, 0,25 mmol) và axit 3-cyano-5-metoxiphenylboronic (44 mg, 0,25 mmol), chỉ khác là thời gian phản ứng này là 30+30 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,16 (td, 1 H), 1,42 (m, 3 H), 1,74 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 3,11 (m, 1 H), 3,25 (q, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 6,93 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,46 (m, 2 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 93

3-[(1r,4r)-4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-5-bromobenzonitril



Trộn hỗn hợp gồm (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 120 mg, 0,32 mmol), kali axetat (63 mg, 0,64 mmol), bis(pinacolato)điboron (89 mg, 0,35 mmol) và

sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (13 mg, 0,02 mmol) trong dioxan (2 ml) trong bình nhỏ và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 35 phút. Phát hiện được sự tạo thành (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin bằng LCMS (MS (ES+) m/z 342, 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$, phát hiện được khối lượng tương ứng với cả este boronic và axit boronic được thủy phân). Hỗn hợp thu được được sử dụng ở dạng như vậy. Cho K_2CO_3 (dung dịch trong nước 2 M, 0,319 ml, 0,64 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (18 mg, 0,02 mmol) và 3,5-đibromobenzonitril (125 mg, 0,48 mmol) trong dioxan (1 ml) vào hỗn hợp nêu trên chứa (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin. Miệng bình phản ứng này được đậy lại và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 phút. Khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với DCM, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (45 mg, hiệu suất 30%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (m, 1 H), 1,21 (m, 2 H), 1,44 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,94 (m, 1 H), 3,00 (d, 1 H), 3,09 (d, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 6,56 (br. s., 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 8,07 (m, 3 H); MS (ES+) m/z 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 94

Tách các chất đồng phân của 3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-bromobenzonitril

Hỗn hợp raxemic của 3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-bromobenzonitril từ ví dụ 93 (60 mg, 0,13 mmol) được tách ra bằng cách sử dụng hệ thống SFC Berger Multigram II với cột Chiralcel OD-H (20*250 mm; 5 μm) và pha động bao gồm 35% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 65% CO_2 ở vận tốc dòng chảy 50 ml/phút để tạo ra

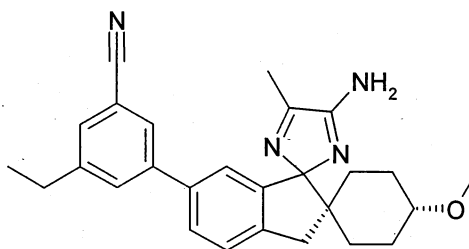
Chất đồng phân 1 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (13 mg, hiệu suất 22%) với thời gian lưu 2,0 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,37 (m, 2 H), 1,50 (m, 1 H), 1,70 (m, 2 H), 1,97 (d, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 3,08 (m, 1 H), 3,22

(m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 6,87 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,70 (dt, 2 H), 7,87 (t, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 477 [M+H]⁺; và

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (15 mg, hiệu suất 25%) với thời gian lưu 4,9 phút: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,38 (m, 2 H), 1,51 (td, 1 H), 1,70 (m, 2 H), 1,97 (d, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 3,09 (t, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 6,87 (s, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,70 (m, 2 H), 7,87 (t, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 477 [M+H]⁺.

Ví dụ 95

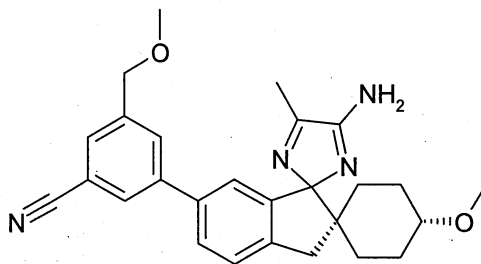
3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-ethylbenzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (38 mg, hiệu suất 17%) được điều chế như mô tả ví dụ 93 bắt đầu từ 3-bromo-5-ethylbenzonitril (Hợp chất trung gian 58, 0,124 g, 0,59 mmol) và (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin) (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 200 mg, 0,53 mmol): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 (td, 1 H) 1,27 (t, 3 H) 1,36 (m, 3 H) 1,71 (m, 2 H) 2,00 (m, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 2,72 (q, 2 H) 3,10 (m, 1 H) 3,23 (m, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 6,95 (m, 1 H) 7,45 (m, 3 H) 7,54 (s, 1 H) 7,59 (m, 1 H) 8,49 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 427 [M+H]⁺.

Ví dụ 96

3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxo-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-(metoxymetyl)benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (52 mg, hiệu suất 40%) được điều chế như mô tả ở ví dụ 93 bắt đầu từ 3-bromo-5-(metoxymetyl)benzonitril (Hợp chất trung gian 59, 66 mg, 0,29 mmol) và (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin) (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 109 mg, 0,29 mmol): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,15 (td, 1 H), 1,39 (m, 3 H), 1,72 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 3,10 (m, 1 H), 3,20 (d, 1 H), 3,28 (d, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,44 (s, 3 H), 4,52 (s, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 8,41 (br. s., 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 97

Tách các chất đồng phân của 3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-(metoxymetyl)benzonitril

Tách hỗn hợp raxemic từ ví dụ 96 (40 mg, 0,09 mmol) ra bằng cách sử dụng hệ thống SFC Berger Multigram II với cột Chiralcel OD-H (20*250 mm; 5 μm) và pha động bao gồm 30% MeOH (chứa 0,1% DEA) và 70% CO_2 ở tốc độ chảy 50 ml/phút để tạo ra:

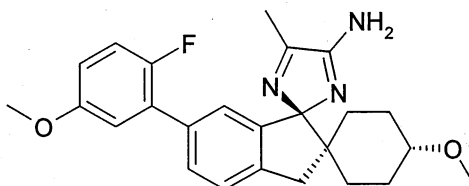
Chất đồng phân 1 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (14 mg, hiệu suất 35%) với thời gian lưu 2,5 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,37 (m, 2 H), 1,51 (td, 1 H), 1,72 (td, 2 H), 1,97 (d, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 4,50 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,70 (s, 2 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$; và

Chất đồng phân 2 với cấu hình tuyệt đối không được xác định (13 mg, hiệu suất 33%) với thời gian lưu 7,5 phút: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,38 (m, 2 H), 1,51 (m, 1 H), 1,72 (m, 2 H), 1,97 (d, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,23

(m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 4,50 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,70 (s, 2 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 443 $[M+H]^+$.

Ví dụ 98

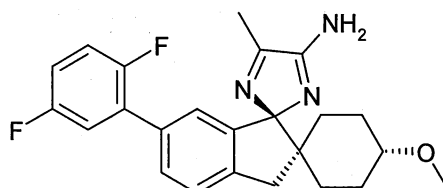
(1r,1'R,4R)-6'-(2-flo-5-metoxyphenyl)-4-metoxo-5"-metyl-3'H-
dispiro[xcyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxo-5"-metyl-3'H-dispiro[xcyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 150 mg, 0,25 mmol) và axit 2-flo-5-metoxyphenylboronic (42+21 mg, 0,25 mmol), chỉ khác là thời gian phản ứng này was 30+30 phút. Chất liệu thu được được kết hợp với sản phẩm từ chạy phản ứng đồng nhất bắt đầu với 80 mg (0,13 mmol) (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxo-5"-metyl-3'H-dispiro[xcyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic và tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 38 mg (hiệu suất 24%) hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (m, 1 H) 1,21 (m, 2 H) 1,47 (m, 3 H) 1,83 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,94 (m, 1 H) 3,04 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 6,54 (s, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 6,88 (m, 2 H) 7,17 (t, 1 H) 7,36 (m, 2 H); MS (ES+) m/z 422 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99

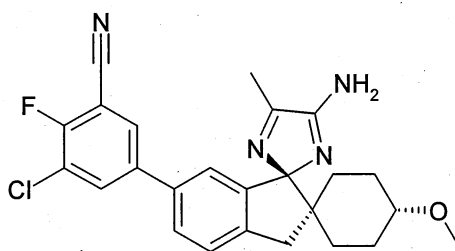
(1r,1'R,4R)-6'-(2,5-điflophenyl)-4-metoxo-5"-metyl-3'H-dispiro[xcyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (24,4 mg, hiệu suất 16%) được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 230 mg, 0,38 mmol) và axit 2,5-điflophenylboronic (87 mg, 0,56 mmol): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (m, 1 H) 1,21 (m, 2 H) 1,46 (m, 3 H) 1,83 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,94 (m, 1 H) 3,05 (dd, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 6,54 (s, 2 H) 6,70 (s, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,29 (m, 2 H) 7,38 (d, 2 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 100

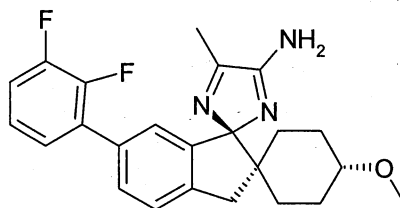
5-[(1r,1'R,4R)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-3-clo-2-flobenzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (22 mg, hiệu suất 20%) được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 150 mg, 0,25 mmol) và 3-clo-2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 57, 90 mg, 0,32 mmol): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 - 1,17 (m, 1 H), 1,29 - 1,44 (m, 3 H), 1,50 (br. s., 2 H), 1,65 - 1,75 (m, 4 H), 1,98 (d, , 2 H), 2,36 (s, 3 H), 3,04 - 3,13 (m, 1 H), 3,23 (d, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 6,85 (d, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,77 (dd, 2,36 Hz, 1 H) ; MS (ES+) m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 101

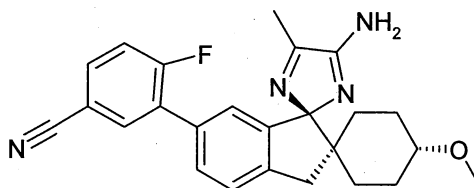
(1r,1'R,4R)-6'-(2,3-điflophenyl)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Xử lý (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-methoxy-5''-methyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 150 mg, 0,40 mmol) bằng 2-Me THF (2 ml) và dung dịch KOH trong nước (0,4 g KOH trong 3 ml nước). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 30 phút trước khi pha nước được loại ra và rửa huyền phù còn lại bằng dung dịch 2 M Na₂CO₃ trong nước (3 ml). Loại dung dịch nước ra, và pha hữu cơ này được chuyển tới a bình vi sóng. Cho axit 2,3-điflophenylboronic (126 mg, 0,80 mmol) vào, tiếp đó là Na₂CO₃ (598 μ l, 1,20 mmol). Loại khí dung dịch này bằng cách sục argon qua nó. Cho 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi điclorua (16,4 mg, 0,02 mmol) vào, và hỗn hợp phản ứng này được chiếu tia trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 120 °C. Cho nước/EtOAc vào, các pha này được tách riêng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và nước và làm khô bằng Na₂SO₄ và sau đó cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (61 mg, hiệu suất 60%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 (d, 1 H) 1,42 (d, 3 H) 1,67 - 1,81 (m, 2 H) 1,94 - 2,12 (m, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 3,11 (m, 1 H) 3,16 20 (m, 1 H) 3,29 (m, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 6,97 (s, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 3 H) 7,44 (m, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 8,35 (s, 1 H); MS (ES⁺) m/z 410 [M+H]⁺.

Ví dụ 102

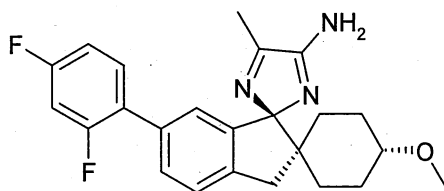
3-[(1r,1'R,4R)-4''-amino-4-methoxy-5''-methyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-4-flobenzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất 19%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 101 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 150 mg, 0,40 mmol) và axit 5-xyano-2-flophenylboronic (131 mg, 0,80 mmol): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,15 (td, 1 H) 1,31 - 1,47 (m, 3 H) 1,67 - 1,79 (m, 2 H) 1,95 - 2,11 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 3,12 (m, 1 H) 3,22 (m, 1 H) 3,30 (m, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 6,95 (s, 1 H) 7,23 (dd, 1 H) 7,41 - 7,52 (m, 2 H) 7,61 (ddd, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 8,38 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 103

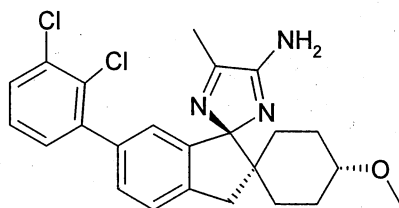
(1r,1'R,4R)-6'-(2,4-điflophenyl)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (56 mg, hiệu suất 53%) được điều chế theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 83 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 155 mg, 0,25 mmol) và axit 2,4-điflophenylboronic (48,3 mg, 0,31 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục này được kết tinh lại từ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,95 (m, 1 H), 1,12 - 1,32 (m, 2 H), 1,39 - 1,55 (m, 3 H), 1,84 (d, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,11 (d, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,14 (td, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 7,40 (d, 1 H), 7,45 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 104

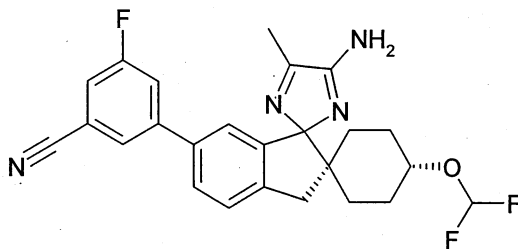
(1r,1'R,4R)-6'-(2,3-điclophenyl)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, hiệu suất 11%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 101 bắt đầu từ (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 150mg, 0,40 mmol) và 2,3-diclophenylboronic axit (114 mg, 0,60 mmol): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 (m, 1 H) 1,13 - 1,34 (m, 2 H) 1,41 (t, 1 H) 1,49 (d, 2 H) 1,84 (d, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,95 (m, 1 H) 3,03 (m, 1 H) 3,12 (m, 1 H) 3,20 (s, 3 H) 6,61 (s, 1 H) 7,25 (dd, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,61 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 105

3-[(1r,4r)-4''-amino-4-(điflometoxy)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-5-flobenzonitril

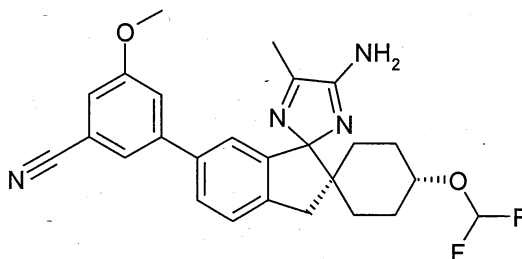


Cho 3-xyano-5-flophenylboronic axit (54 mg, 0,33 mmol) vào (1r,4r)-6'-bromo-4-(điflometoxy)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 15 Bước 3, 90 mg, 0,22 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran khô (2 ml). Cho K_2CO_3 (2,0 M trong nước, 0,327 ml, 0,65 mmol) vào. Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng cách sục Ar (g) qua nó (1 phút). Sau đó, cho natri tetraclopalađat(II) (3,2 mg, 10,92 μmol) và 3-(đi-tert-butylphosphi)propan sulfonat (5,9 mg, 0,02 mmol) vào và xử lý bằng vi sóng hỗn hợp này trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ 100 $^\circ\text{C}$. Cho axit 3-Xyano-5-flophenylboronic (54 mg, 0,33 mmol), natri tetraclopalađat(II) (3,2 mg, 10,92 μmol) và 3-(đi-tert-butylphosphi)propan sulfonat (5,9 mg, 0,02 mmol) vào và xử lý bằng vi sóng

hỗn hợp này trong thời gian 1 h ở nhiệt độ 120 °C. Cho nước, 2-metyl-tetrahydrofuran và EtOAc vào hỗn hợp này và các pha này được tách riêng. Rửa pha hữu cơ này một lần bằng nước muối và nước. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (30: 1-20: 1) tiếp đó là phương pháp sắc ký điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13 mg, hiệu suất 13%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (m, 1 H), 1,37 - 1,58 (m, 5 H), 1,81 (d, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 3,03 (d, 1 H), 3,12 (d, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 6,56 (s, 2 H), 6,66 (t, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,79 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 453,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 106

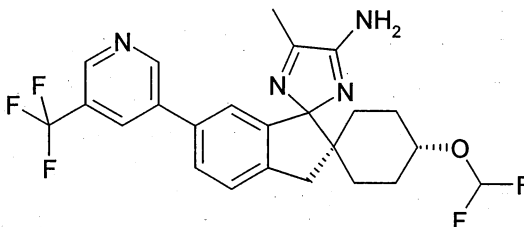
3-[(1r,4r)-4"-amino-4-(diflometoxy)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-metoxybenzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (45 mg, hiệu suất 22%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 105 bắt đầu từ 3-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (139 + 139 mg, 0,54+0,54 mmol) và (1r,4r)-6'-bromo-4-(diflometoxy)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 15 Bước 3, 184 mg, 0,45 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được chạy trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 40 phút tiếp đó là tổng cộng 3 h ở nhiệt độ 120 °C : ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (m, 1 H), 1,38 - 1,58 (m, 5 H), 1,81 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 3,02 (d, 1 H), 3,12 (d, 1 H), 3,81 - 3,93 (m, 4 H), 6,56 (s, 2 H), 6,66 (t, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 3 H), 7,50 - 7,59 (m, 2 H); MS (ES+) m/z 465,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 107

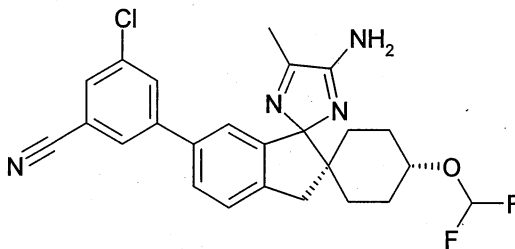
(1r,4r)-4-(diflometoxy)-5''-metyl-6'-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-3'H-
đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (68,5 mg, hiệu suất 59%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 105 bắt đầu từ 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin (99+99 mg, 0,36+0,36 mmol) và (1r,4r)-6'-bromo-4-(diflometoxy)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 15 Bước 3, 100 mg, 0,24 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 40+30 phút: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 - 1,11 (m, 1 H), 1,39 - 1,47 (m, 1 H), 1,47 - 1,60 (m, 4 H), 1,82 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 3,05 (d, 1 H), 3,14 (d, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 6,58 (br. s., 2 H), 6,66 (t, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,05 (d, 1 H); MS (ES⁺) m/z 479,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 108

3-[(1r,4r)-4''-amino-4-(diflometoxy)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-5-clobenzonitril

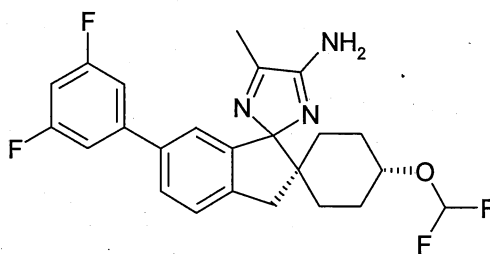


Hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, hiệu suất 17%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 105 bắt đầu từ 3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 35, 96 mg, 0,36 mmol) và (1r,4r)-6'-bromo-4-(diflometoxy)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-

imidazol]-4"-amin (Ví dụ 15 Bước 3, 100 mg, 0,24 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 40+30+30 phút: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05 (m, 1 H), 1,38 - 1,57 (m, 5 H), 1,81 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 3,03 (d, 1 H), 3,12 (d, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 6,56 (s, 2 H), 6,66 (t, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,95 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 469,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 109

(1r,4r)-4-(diflometoxy)-6'-(3,5-diflophenyl)-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

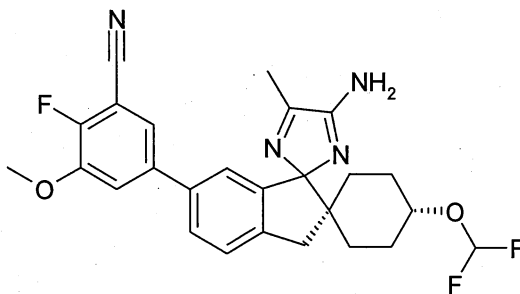


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 105 bắt đầu từ 2-(3,5-diflophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (62+34+34 mg, 0,26+0,14+0,14 mmol) và (1r,4r)-6'-bromo-4-(diflometoxy)-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 15 Bước 3, 97 mg, 0,24 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian lần lượt 30+30+20 phút. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế (2 lần phun riêng biệt) bằng cách sử dụng cột XBridge C18; 21*250 mm; 5 μm và 40-80% MeCN / 0,1% trong nước NH_3 làm pha động với tốc độ chảy 20 ml/phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này với thời gian lưu 12,4 phút. Các phân đoạn mong muốn được tập trung lại, làm bay hơi axetonitril và chiết pha nước còn lại bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, cô đặc và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 45 °C qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (44,5 mg, hiệu suất 42%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 - 1,08 (m, 1 H) 1,40 - 1,46 (m, 1 H) 1,46 - 1,56 (m, 4 H) 1,77 - 1,85 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,01 (d, 1 H) 3,11 (d, 1 H) 3,84 - 3,93 (m, 1 H) 6,56 (s, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,17 (tt, 1 H) 7,27 (d, 2 H) 7,39 (d, 1 H) 7,52 - 7,57 (m, 1 H); MS

(ES+) m/z 446,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 110

5-[(1*r*,4*r*)-4''-amino-4-(điflometoxy)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl]-2-flo-3-metoxybenzonitril

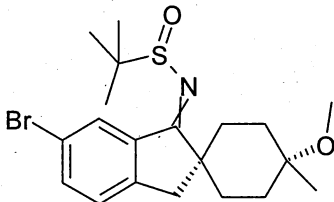


Hợp chất nêu ở đề mục này (22 mg, hiệu suất 21%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 105 bắt đầu từ 2-flo-3-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 79, 89+30 mg, 0,32+011 mmol) và (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-(điflometoxy)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 15 Bước 3, 88 mg, 0,21 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt bằng lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 30 +30+15 phút. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế (3 lần phun riêng biệt) bằng cách sử dụng cột XBridge C18; 4,6*250 mm; 5μm và 30-70% MeCN / 0,1% trong nước NH₃ làm pha động với tốc độ chảy 20 ml/phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này với thời gian lưu 16,2 phút: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 - 1,08 (m, 1 H) 1,40 - 1,55 (m, 5 H) 1,76 - 1,86 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 3,02 (d, 1 H) 3,11 (d, 1 H) 3,83 - 3,93 (m, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 6,56 (s, 2 H) 6,66 (t, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 7,58 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 483,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 111

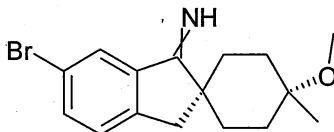
(1*r*,4*r*)-4-metoxy-4,5''-đimetyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

Bước 1: N-[(1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4-metylspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-yliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit



Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4-metylspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 61, 0,613 g, 1,90 mmol), 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,919 g, 7,59 mmol) và titan(IV) etoxit (2,163 ml, 10,43 mmol) trong 2-Me THF (6 ml) và đun hồi lưu trong thời gian 6 ngày. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng với EtOAc (30 ml). Cho nước (20 ml) vào đồng thời với khuấy trộn mạnh, và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 10 phút. Cho điatomit vào và hỗn hợp này được để yên mà không khuấy trong thời gian 1 h. Hỗn hợp này được lọc qua tấm điatomit. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng MgSO_4 và cô trong chân không. Hợp chất thô nêu ở tiêu đề (0,7 g, hiệu suất 87%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: MS (ES+) m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

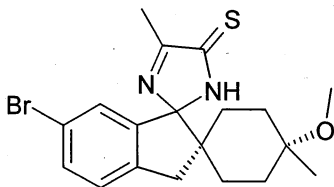
Bước 2: (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4-metylspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



Cho HCl (4M trong 1,4-đioxan, 1,9 ml, 7,60 mmol) vào dung dịch chứa N-((1r,4r)-5'-bromo-4-metoxi-4-metylspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,648 g, 1,52 mmol, Ví dụ 111 Bước 1) trong 1,4-đioxan khan (4 ml) và khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Cho chất kết tủa tạo ra Et_2O (5 ml) vào và chất rắn được lọc ra và rửa bằng Et_2O (5 ml). Chất rắn này được phân bố giữa DCM (20 ml) và NaHCO_3 trong nước bão hoà (20 ml). Các pha này được tách, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong

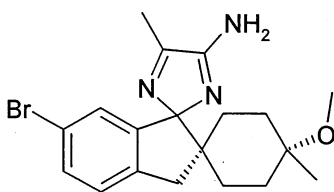
chân không để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiêu đề, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo: GCMS (CI) m/z 322 $[M+H]^+$.

Bước 3: (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4,5"-đimetyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion



Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4-metylspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (0,515 g, 1,60 mmol, Ví dụ 111 Bước 2) và 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 0,495 g, 4,79 mmol) trong MeOH (6 ml) và đun hồi lưu trong thời gian 18 h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này và hoà tan phần còn lại trong DCM (10 ml). Lốp hữu cơ được rửa bằng nước (10 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 , và lọc. Dịch lọc được chuyển qua tấm silicagel và rửa giải bằng DCM (loại bỏ các sản phẩm phụ) và bằng DCM: MeOH (9: 1) (để rửa giải sản phẩm). Cô đặc dung dịch sản phẩm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,536 g, hiệu suất 82%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,16 (s, 3 H), 1,35 (m, 3 H), 1,60 (m, 8 H), 2,40 (s, 3 H), 3,08 (s, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 7,06 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 407 $[M+H]^+$.

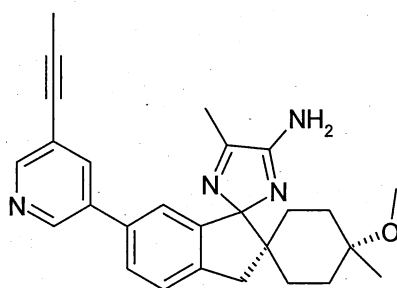
Bước 4: (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4,5"-đimetyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4,5"-đimetyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion (0,535 g, 1,31 mmol Ví dụ 111 Bước 3) trong amoniac (7 M trong MeOH, 16,89 ml, 118,2 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này bằng vi sóng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 60 phút. Hỗn hợp này được cô đặc, hoà tan trong amoniac (7M trong MeOH, 18,76 ml, 131,3 mmol) và được gia nhiệt tiếp bằng vi sóng

trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 90 °C. Quá trình này (cô đặc và xử lý bằng amoniac trong bình phản ứng vi sóng) được lặp lại một lần nữa. Cô đặc hỗn hợp này và tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh với gradient 0-6% MeOH trong DCM (chứa 6% 7N NH₃ trong MeOH): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (s, 3 H), 1,56 (m, 8 H), 2,32 (s, 3 H), 3,11 (d, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 6,84 (d, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 392 [M+H]⁺.

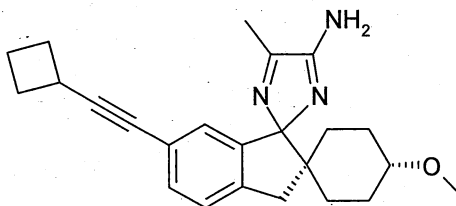
Bước 5: (1r,4r)-4-metoxi-4,5''-đimetyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Gia nhiệt hỗn hợp gồm (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4,5''-đimetyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 111, Bước 4, 84 mg, 0,22 mmol), axit 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic (Hợp chất trung gian 15, 45 mg, 0,28 mmol) [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (17,7 mg, 0,02 mmol), K₂CO₃ (2 M dung dịch trong nước, 0,215 ml, 0,43 mmol) và 1,4-dioxan (1 ml) trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 phút. Khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng với DCM, rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (53 mg, hiệu suất 58%): ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 1,29 (d, 1 H), 1,65 (m, 7 H), 2,10 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 3,20 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,27 (m, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,78 (t, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 427 [M+H]⁺.

Ví dụ 112

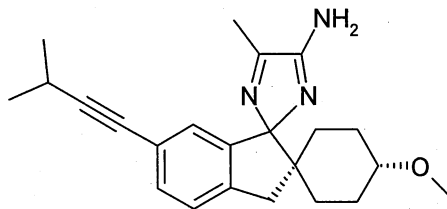
(1r,4r)-6'-(xyclobutyletynyl)-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Cho (xyclobutyletynyl)trimetylsilan (0,102 g, 0,67 mmol) vào hỗn hợp gồm (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 0,168 g, 0,45 mmol), K_2CO_3 (0,093 g, 0,67 mmol), đồng(I) iotua (5,10 mg, 0,03 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,031 g, 0,03 mmol) trong DMF (10 ml) (xem Kozhushkov, S. I.; Wagner-Gillen, K.; Khlebnikov A. F.; de Meijere, A. *Synthesis* 2010 (23), 3967-3973). Khí quyển trên hỗn hợp phản ứng này được thay bằng argon và gia nhiệt hỗn hợp này đến 70 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng, cho EtOAc và nước muối vào. Pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (73 mg, hiệu suất 44%): 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,28 (d, 1 H), 1,49 (d, 2 H), 1,70 - 1,83 (m, 3 H), 2,10 - 2,21 (m, 3 H), 2,21 - 2,31 (m, 1 H), 2,41 (td, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,55 - 2,65 (m, 2 H), 3,23 - 3,42 (m, 3 H), 3,50 - 3,59 (m, 4 H), 6,85 (s, 1 H), 6,88 (s, 2 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,59 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 376 $[M+H]^+$.

Ví dụ 113

(1r,4r)-4-metoxi-5''-metyl-6'-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

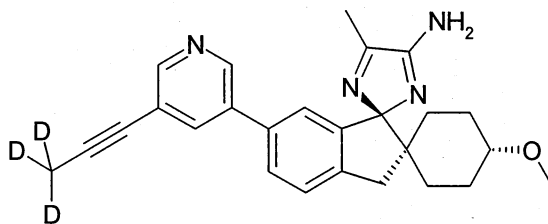


Cho 3-metylbut-1-yne (0,028 g, 0,41 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,047 g, 0,04 mmol) và trietylamin (1,70 ml, 12,2 mmol) vào dung dịch chứa (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

(Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 0,153 g, 0,41 mmol) trong DMF (8 ml) dưới khí argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút, sau đó cho đồng iotua (0,012 g, 0,06 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước muối và EtOAc. Pha hữu cơ này được làm khô trên MgSO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,035 g, hiệu suất 24%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 - 0,98 (m, 1 H), 1,09 - 1,26 (m, 8 H), 1,35 - 1,48 (m, 3 H), 1,81 (d, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,73 (dt, 1 H), 2,88 - 3,08 (m, 3 H), 3,18 (s, 3H), 6,49 (s, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 7,15 (dd, 1 H), 7,24 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 114

(1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metyl-6'-{5-[($^2\text{H}_3$)prop-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



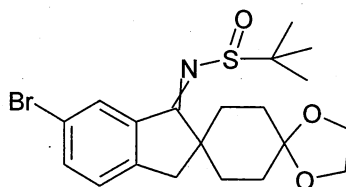
Xử lý dung dịch gồm (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin như là muối của axit D(+)-10-camphor sulfonic (Ví dụ 19 Bước 5, 135 mg, 0,22 mmol) trong 2-Me THF (3 ml) bằng KOH (1 M trong nước, 3,5 ml). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút, lớp hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Phần còn lại được hoà tan trong 1,4-đioxan (2 ml) và bis(pinacolato)điboron (62 mg, 0,24 mmol), kali axetat (44 mg, 0,44 mmol) và cho sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (9 mg, 0,01 mmol) vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 40 phút. Sau khi làm nguội, mở nắp bình này, và cho K_2CO_3 (2 M trong nước, 0,22 ml, 0,44 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (13 mg, 0,01 mmol) và 3-bromo-5-[($^2\text{H}_3$)prop-1-yn-1-yl]pyridin (Hợp chất trung gian 70, 53 mg, 0,27 mmol) trong đioxan (1 ml) vào. Miệng bình phản ứng này

được đập lại và gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được pha loãng với DCM, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế (cột XBridge 19x250 mm, 5µm, với pha động 20-60% MeCN trong 0,1% amoniac trong nước, ở tốc độ chảy 15 ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, hiệu suất 16%, Thời gian lưu 14 phút): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,37 (m, 2 H), 1,50 (m, 1 H), 1,72 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 6,92 (s, 1 H), 7,43 (s, 2 H), 7,77 (t, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 416 [M+H]⁺.

Ví dụ 115

3-(4''-amino-5''-metyl-4-oxodispiro[xyclohexan-1,2'-[1H]inden-1'(3'H),2''-[2H]imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril

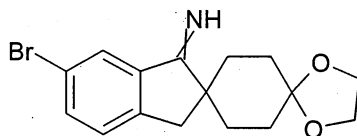
Bước 1: N-(6''-bromodispiro[1,3-dioxolan-2,1'-xyclohexan-4',2''-inden]-1''(3''H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Hoà tan 6''-bromodispiro[1,3-dioxolan-2,1'-xyclohexan-4',2''-inden]-1''(3''H)-on (Hợp chất trung gian 71, 320 mg, 0,95 mmol), 2-metylpropan-2-sulfinamit (173 mg, 1,42 mmol) và titan etoxit (0,391 ml, 1,90 mmol) trong 2-Me THF (5 ml) và gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được dừng lại và được để lạnh xuống đến nhiệt độ trong phòng. Cho EtOAc và nước vào trong điều kiện có khuấy. Hỗn hợp này được để yên trong thời gian 2 h. Pha hữu cơ này được thu gom bằng cách lọc, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-30% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (290 mg, hiệu suất 69%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 1,48 - 1,54 (m, 1 H) 1,61 (dd, 1 H) 1,67 - 1,77 (m, 2 H) 1,81 - 1,90 (m, 2 H) 2,10 (br. s., 2 H) 2,95 - 3,05 (m, 2 H) 3,95 - 4,02 (m, 4 H) 7,25 (s, 1 H) 7,60 (dd, 1 H) 8,62 (br. s., 1 H);

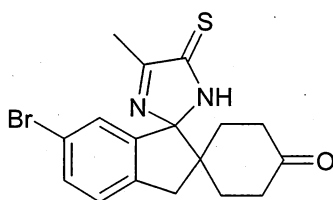
MS (ES+) m/z 440,0 [M+H]⁺.

Bước 2: 6'-bromo-1'-imino-1',3'-đihydrospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-4-on



Cho HCl (4 M trong 1,4-đioxan, 1,635 ml, 6,54 mmol) vào N-(6"-bromodispiro[1,3-dioxolan-2,1'-xyclohexan-4',2"-inden]-1"(3"H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 115, Bước 1, 288 mg, 0,65 mmol) trong 1,4-đioxan (2 ml) dưới khí N₂ (g). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó cô đặc. Sản phẩm thô được hoà tan trong DCM và rửa bằng NaHCO₃ (bão hoà trong nước). Chiết pha nước bằng DCM. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (220 mg, hiệu suất theo định lượng), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 - 1,24 (m, 2 H) 1,25 - 1,35 (m, 2 H) 1,66 - 1,75 (m, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 2,86 (s, 2 H) 5,83 (s, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 7,69 (d, 1 H) ; MS (ES+) m/z 292 [M+H]⁺.

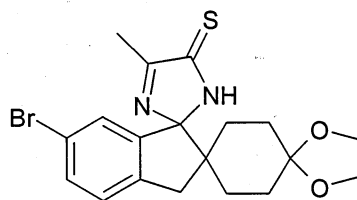
Bước 3: 6'-bromo-4"-metyl-5"-thioxo-1",5"-đihydro-3'H,4H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4-on



Gia nhiệt 6'-bromo-1'-imino-1',3'-đihydrospiro[xyclohexan-1,2'-inden]-4-on (Ví dụ 115, Bước 2, 2,37 g, 8,11 mmol) và trimetyl orthoformat (2,5 ml, 22,8 mmol) trong 2-propanol (25 ml) đến nhiệt độ 80 °C. Cho 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 1,673 g, 16,2 mmol) hoà tan trong 2-propanol (10 ml) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 80 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng trước khi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-100% EtOAc trong heptan. Cô đặc các phân đoạn mong muốn được để tạo ra hợp chất nêu ở đề

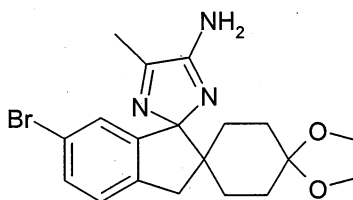
mục này (0,563 g, hiệu suất 18%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,69 (ddd, 1 H), 1,74 - 1,81 (m, 1 H), 1,90 - 1,96 (m, 1 H), 2,00 - 2,05 (m, 1 H), 2,40 (s, 4 H), 2,42 - 2,55 (m, 3 H), 3,25 - 3,35 (m, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 7,26 (br. s., 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 8,67 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: 6''-bromo-5'''-metyl-3'''H-trispiro[1,3-đioxolan-2,1'-xyclohexan-4',2''-inden-1'',2'''-imidazol]-4'''(3'''H)-thion



Gia nhiệt etan-1,2-điol (0,074 ml, 1,33 mmol), 6'-bromo-4''-metyl-5''-thioxo-1'',5''-đihydro-3'H,4H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4-on (Ví dụ 115 Bước 3, 0,5 g, 1,33 mmol) và monohydrat của axit p-toluensulfonic (0,013 g, 0,07 mmol) trong toluen (8 ml) đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó rửa bằng NaHCO_3 (trong nước bão hòa). Chiết pha nước bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,506 g, hiệu suất 91%): MS [ES+] m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

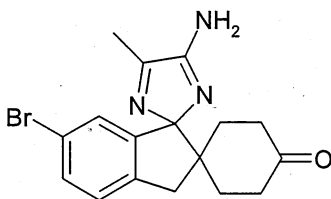
Bước 5: 6''-bromo-5'''-metyl-3'''H-trispiro[1,3-đioxolan-2,1'-xyclohexan-4',2''-inden-1'',2'''-imidazol]-4'''-amin



Hấp thụ 6''-bromo-5'''-metyl-3'''H-trispiro[1,3-đioxolan-2,1'-xyclohexan-4',2''-inden-1'',2'''-imidazol]-4'''(3'''H)-thion (Ví dụ 115 Bước 4, 0,5 g, 1,19 mmol) trong amoniac (7 M trong MeOH, 15 ml, 105 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp thu được này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 30 phút. Làm bay hơi dung môi trong chân không và cùng một quy trình (bổ sung amoniac, gia nhiệt và làm bay hơi)

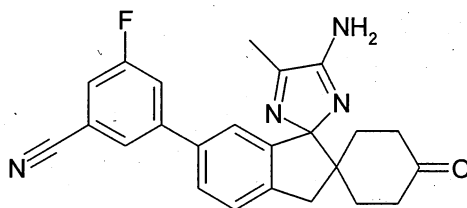
được lặp lại 3 lần. Làm bay hơi dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,568 g, hiệu suất theo định lượng), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,35 - 1,49 (m, 2 H), 1,61 (d, 2 H), 1,69 - 1,81 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 3,14 (s, 2 H), 3,87 - 3,98 (m, 4 H), 6,88 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 6: 4"-amino-6'-bromo-5"-metyl-3'H,4H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4-on



Hoà tan 6"-bromo-5"-metyl-3"H-trispiro[1,3-dioxolan-2,1'-xyclohexan-4',2"-inden-1'',2'''-imidazol]-4'''-amin (Ví dụ 115 Bước 5, 0,568 g, 1,40 mmol) trong HCl (1,25 M trong MeOH, 15 ml, 18,8 mmol) và nước (5 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 1,5 h. và sau đó ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 3 h. Cho EtOAc vào và chiết pha nước. Pha nước được bỏ đi. Cho dung dịch axit xitric trong nước (0,1 M) vào pha hữu cơ và các pha này được tách riêng. Pha hữu cơ này được chiết một lần nữa bằng axit xitric (0,1 M trong nước). Các pha axit xitric kết hợp được kiềm hoá bằng bằng 1 M NaOH và chiết bằng DCM hai lần. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng thiết bị tách pha và làm bay hơi đến khô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh (24 g SiO_2 , gradient giải hấp 0-20% (0,1 M NH_3 trong MeOH) trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,116 g, hiệu suất 23%): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,24 (t, 1 H), 1,55 (td, 1 H), 1,88 (dd, 2 H), 2,15 - 2,30 (m, 2 H), 2,30 - 2,38 (m, 3 H), 2,42 - 2,60 (m, 2 H), 3,27 (s, 1 H), 3,33 - 3,41 (m, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,42 (dd, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 360,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

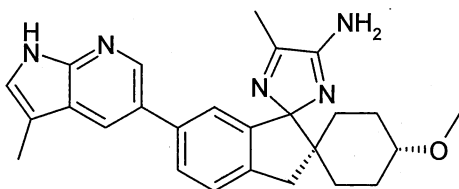
Bước 7: 3-(4"-amino-5"-metyl-4-oxodispiro[xyclohexan-1,2'-[1H]inden-1'(3'H),2"-[2H]imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril



Cho 4''-amino-6'-bromo-5''-methyl-3'H,4H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4-on (Ví dụ 115 bước 6, 92 mg, 0,26 mmol), axit 3-xyano-5-flophenylboronic (42 mg, 0,26 mmol), 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (6,8 mg, 0,03 mmol), natri tetraclopalat(II) (3,8 mg, 0,01 mmol), 2-Me THF (2 ml) và K₂CO₃ (2 M trong nước, 0,383 ml, 0,77 mmol) vào bình vi sóng. Bình nhỏ được đẩy lại và gia nhiệt trong lò vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 100 °C. Cho EtOAc và nước vào và pha hữu cơ này được thu gom, làm khô bằng thiết bị tách pha và làm bay hơi đến khô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (39 mg, hiệu suất 38%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (td, 1 H), 1,67 - 1,78 (m, 2 H), 1,78 - 1,90 (m, 1 H), 2,08 (d, 1 H), 2,14 - 2,23 (m, 4 H), 2,34 - 2,48 (m, 2 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 6,61 (br. s., 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,74 - 7,87 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 401 [M+H]⁺.

Ví dụ 116

(1r,4r)-4-metoxi-5''-metyl-6'-(3-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



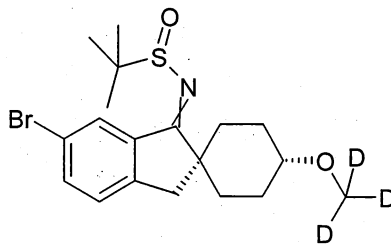
Áp dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả ví dụ 81 bằng cách sử dụng 3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin (98 mg, 0,38 mmol) và (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 130 mg, 0,35 mmol). Tinh chế sản phẩm này bằng cách sắc ký nhanh trên silica sử dụng gradient giải hấp với 0-10% 0,2

M amoniac trong metanol trong DCM để tạo ra 65 mg (hiệu suất 44%) hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 - 1,01 (m, 1 H), 1,13 - 1,33 (m, 2 H), 1,46 - 1,54 (m, 3 H), 1,84 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,91 - 3,03 (m, 2 H), 3,05 - 3,12 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 6,56 (br. s., 2 H), 6,81 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 7,93 - 7,98 (m, 1 H), 8,31 (m, 1 H), 11,31 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 117

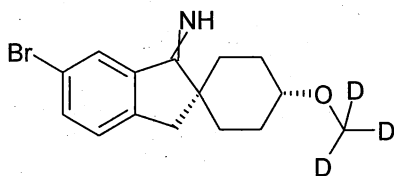
(1r,4r)-6'-bromo-5''-metyl-4-[($^2\text{H}_3$)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

Bước 1: (1r,4r)-N-{6'-bromo-4-[($^2\text{H}_3$)metyloxy]spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-yliden}-2-metylpropan-2-sulfinamit



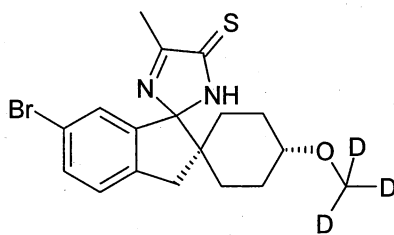
Hoà tan 6'-bromo-4-[($^2\text{H}_3$)metyloxy]spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 72, 1,66 g, 5,32 mmol), 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,20 g, 9,57 mmol) và titan etoxit (2,19 ml, 10,6 mmol) trong 2-Me THF (12 ml) và gia nhiệt đến hồi lưu qua cuối tuần. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng sau đó được pha loãng với EtOAc (20 ml). Cho từng giọt nước (15 ml) vào với khuấy trộn mạnh. Sau 10 phút, hỗn hợp này được để yên mà không khuấy trong thời gian 1 h. Lọc tách chất rắn và cô đặc lớp hữu cơ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 0-25% EtOAc trong heptan được dùng làm dung môi rửa giải tạo ra 1,44 g (hiệu suất 65%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân (1r,4r) chủ yếu và chất đồng phân (1s,4s) phụ. Chất đồng phân chủ yếu (1r,4r): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,31 - 1,36 (m, 9 H), 1,38 (m, 1 H), 1,52 - 1,68 (m, 4 H), 1,96 - 2,07 (m, 1 H), 2,13 (dt, 2 H), 2,97 (d, 2 H), 3,20 - 3,33 (m, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 8,46 - 8,71 (m, 1 H). MS (ES+) m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: (1r,4r)-6'-bromo-4-[(²H₃)metyloxy]spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



Cho HCl (4 M trong 1,4-đioxan, 8,67 ml, 34,7 mmol) vào dung dịch chứa N-{6'-bromo-4-[(²H₃)metyloxy]spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-yliden}-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 117 bước 1, 1,44 g, 3,47 mmol) trong 1,4-đioxan khan (5 ml). Chất kết tủa màu trắng được tạo ra ngay và khuấy hỗn hợp đục thu được dưới khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Cho Et₂O (30 ml) vào và chất rắn được lọc ra và rửa bằng Et₂O. Chất rắn này được phân bố giữa DCM và NaHCO₃ trong nước bão hoà. Các pha này được tách riêng và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra 999 mg (hiệu suất 93%) hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân (1r,4r) (chủ yếu) và (1s,4s) (phụ) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo: MS (ES⁺) m/z 311 [M+H]⁺.

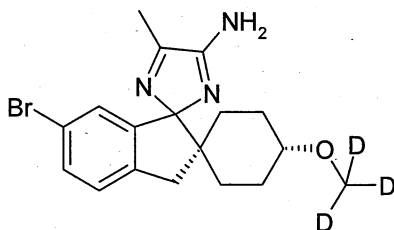
Bước 3: (1r,4r)-6'-bromo-5"-metyl-4-[(²H³)metyloxy]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion



Gia nhiệt 6'-bromo-4-[(²H₃)metyloxy]spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (Ví dụ 117 bước 2, 0,999 g, 3,21 mmol) và trimetyl orthoformat (1,06 ml, 9,63 mmol) trong 2-propanol (10 ml) đến nhiệt độ 80 °C. Cho từng giọt 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 0,828 g, 8,02 mmol) đã được hoà tan trong 2-propanol (6 ml) vào trong thời gian ~10 phút và khuấy hỗn hợp màu da cam thu được ở nhiệt độ 80 °C dưới khí N₂. Sau 3 h, hỗn hợp này được cô đặc còn khoảng 1/2 thể tích và được để qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Chất rắn tạo ra được lọc ra, rửa bằng MeOH lạnh và làm khô trong chân không, tạo

ra 0,701 g (hiệu suất 55%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân (83: 27 của (1r,4r) và (1s,4s)). Dịch cái được cô đặc và tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 0-40% EtOAc trong heptan để tạo ra 0,181 g nữa (hiệu suất 14%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân (94: 6 của (1r,4r) và (1s,4s)). Chất đồng phân chủ yếu (1r,4r): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16 - 1,32 (m, 4 H), 1,47 (dd, 2 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 2,23 - 2,29 (m, 3 H), 2,95 - 3,09 (m, 3 H), 6,98 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 12,35 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: (1r,4r)-6'-bromo-5"-metyl-4-[($^2\text{H}_3$)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

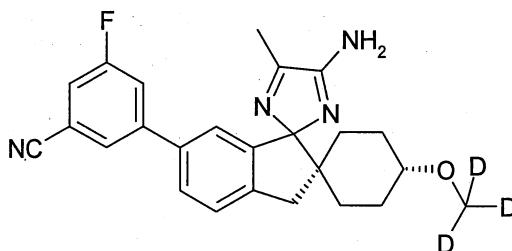


Trộn (1r,4r)-6'-bromo-5"-metyl-4-[($^2\text{H}_3$)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion (Ví dụ 117 bước 3, 0,701 g, 1,77 mmol) và amoniac (7 M trong MeOH, 12 ml, 84 mmol) trong bình vi sóng. Bình nhỏ được đập lại và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng (thời gian lưu cố định). Cô đặc hỗn hợp này và phần còn lại được hoà tan trong amoniac mới (7 M trong MeOH, 12 ml, 84 mmol) và gia nhiệt tiếp ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Quá trình này, cô đặc, bổ sung amoniac và gia nhiệt, được lặp lại một lần nữa (tổng số 3 lần). Sau khi làm bay hơi dung môi, phần còn lại được phân bố giữa EtOAc và 2 M axit xitric. Các pha này được tách và chiết lớp hữu cơ bằng 2 M axit xitric. Lớp hữu cơ được bỏ đi còn pha nước kết hợp được kiểm hoá đến pH 12 bằng cách bổ sung 50% NaOH (trong nước) và chiết bằng EtOAc x2. Lớp hữu cơ hỗn hợp được xử lý bằng than củi và được lọc qua điatomit. Rửa tám lọc bằng EtOAc và cô đặc pha hữu cơ, tạo ra 0,521 g (hiệu suất 78%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân (75: 25 của (1r,4r) và (1s,4s)). Thu được mẫu tinh khiết của (1r,4r)-6'-bromo-5"-metyl-4-[($^2\text{H}_3$)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-

1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin bằng cách sử dụng HPLC điều chế Water FractionLynx, với cột XBridge C18 (150*19 mm; 5 μ m), và pha động bao gồm 5-40% MeCN trong 0,1M NH₄OAc trong nước trong thời gian 18 phút ở tốc độ chảy 20 ml/phút và nhiệt độ 45 °C: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,88 - 0,98 (m, 1 H), 1,09 - 1,26 (m, 2 H), 1,35 - 1,46 (m, 3 H), 1,81 (d, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,86 - 3,04 (m, 3 H), 6,59 (br. s., 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H). MS (ES+) m/z 379 [M+H]⁺.

Ví dụ 118

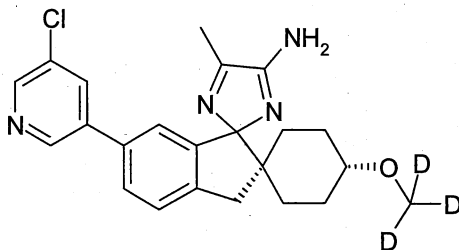
3-{(1r,4r)-4''-amino-5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl}-5-flobenzonitril



Cho (1r,4r)-6'-bromo-5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 117, 0,100 g, 0,26 mmol), 3-xyano-5-flophenylboronic axit (65 mg, 0,40 mmol), natri tetraclopalat(II) (3,8 mg, 0,01 mmol) và 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (7,1 mg, 0,03 mmol) vào bình vi sóng. Cho 2-Me THF (2 ml) vào tiếp đó là K₂CO₃ (2,0 M, 0,395 ml, 0,79 mmol) và khử khí hỗn hợp phản ứng này. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 100 °C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 30 phút. Cho nước và EtOAc vào và các pha này được tách riêng. Chiết pha nước bằng EtOAc và lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng MgSO₄ và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký điều chế sau đó là sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradient của 5% MeOH (chứa 0,1M NH₃) trong EtOAc để thu được 40 mg (hiệu suất 37%) của hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,94 - 1,03 (m, 1 H), 1,13 - 1,28 (m, 2 H), 1,36 - 1,50 (m, 3 H), 1,82 (d, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,90 - 2,98 (m, 1 H), 2,98 - 3,11 (m, 2 H), 6,53 (s, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,79 (dd, 2 H), 7,91 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 420 [M+H]⁺.

Ví dụ 119

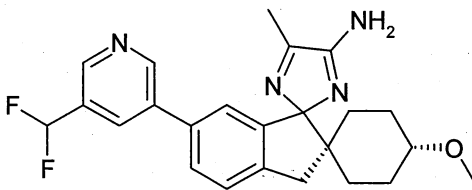
(1r,4r)-6'-(5-clopyridin-3-yl)-5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-
đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (23 mg, hiệu suất 21%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả ví dụ 118 bắt đầu từ (1r,4r)-6'-bromo-5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 117, 0,100 g, 0,26 mmol) và axit 5-clopyridin-3-ylboronic (0,054 g, 0,34 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93 - 1,02 (m, 1 H), 1,13 - 1,29 (m, 2 H), 1,40-1,50 (m, 3 H), 1,80-1,85 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,91 - 2,98 (m, 1 H), 2,98 - 3,13 (m, 2 H), 6,54 (s, 2 H), 6,87 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,09 (t, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,71 (d, 1 H). MS (ES⁺) m/z 412 [M+H]⁺.

Ví dụ 120

(1r,4r)-6'-[5-(điflometyl)pyridin-3-yl]-4-metoxi-5''-metyl-3'H-
đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

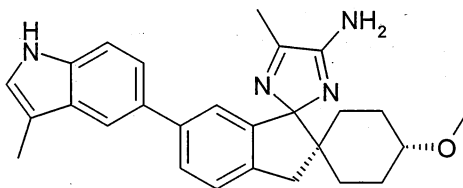


Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 400 mg, 1,06 mmol) trong 2-Me THF (3 ml) trong bình vi sóng nhỏ. Cho 3-(điflometyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (Hợp chất trung gian 74, 184 mg, 0,72 mmol) vào, tiếp đó là K₂CO₃ (2,0 M trong nước) (1,595 ml, 3,19 mmol). Sau đó, cho natri tetraclopalatat(II) (44 mg, 0,15 mmol) và 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (80 mg, 0,30 mmol) vào, hệ thống này được đóng lại và chạy trong bình phản ứng lò vi sóng trong thời gian

30 phút ở nhiệt độ 100 °C. Cho nước và 2-Me THF vào. Pha nước được loại ra. Rửa pha hữu cơ một lần bằng nước muối và nước. Pha hữu cơ này được cô trong chân không và tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 7 mg (hiệu suất 1,5%) hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (m, 1 H) 1,12 - 1,31 (m, 2 H) 1,38 - 1,55 (m, 3 H) 1,83 (d, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,91 - 2,99 (m, 1 H) 3,05 (q, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 6,56 (br. s, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,18 (t, 1 H) 7,44 (d, 1 H) 7,59 (dd, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 121

(1r,4r)-4-metoxi-5''-metyl-6'-(3-metyl-1H-indol-5-yl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

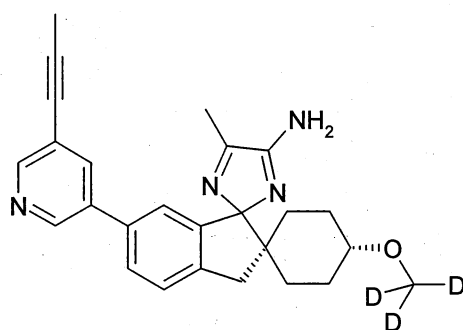


Cho (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 110 mg, 0,29 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (82 mg, 0,32 mmol), sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11,9 mg, 0,01 mmol) và kali axetat (86 mg, 0,88 mmol) vào trong bình vi sóng. Cho 2-Me THF (5 ml) vào và bình nhỏ được hút chân không và được đổ đầy khí argon. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 100 °C trong thiết bị vi sóng trong thời gian 30 phút. Cho 5-bromo-3-metyl-1H-indol (74 mg, 0,35 mmol), natri tetraclopalat(II) (4,3 mg, 0,01 mmol), 3-(đi-tert-butylphosphino)propan-1-sulfonic axit (7,8 mg, 0,03 mmol) và 2 M K_2CO_3 trong nước (0,438 ml, 0,88 mmol) vào hỗn hợp thu được này. Bình nhỏ được hút chân không và được đổ đầy khí argon. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 120 °C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với EtOAc và DCM, rửa bằng nước, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng cách sắc ký nhanh trên silica bằng cách sử dụng gradient giải hấp 0-10% (0,2 M amoniac trong MeOH) trong DCM để tạo ra 56 mg (hiệu suất 44%) của hợp chất nêu ở đề mục này: ^1H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (m, 1 H), 1,12 - 1,32 (m, 2 H), 1,49 (m, 3 H), 1,84 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,90 - 3,01 (m, 2 H), 3,03 - 3,12 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 2 H), 7,46 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H); MS (ES⁺) m/z 427 [M+H]⁺.

Ví dụ 122

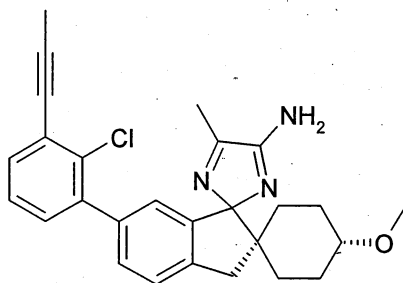
(1*r*,4*r*)-5"-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Cho (1*r*,4*r*)-6'-bromo-5"-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 117, 0,100 g, 0,26 mmol), axit 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic (Hợp chất trung gian 15, 55 mg, 0,34 mmol), natri tetraclopalat(II) (3,88 mg, 0,01 mmol) và 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (7,07 mg, 0,03 mmol) vào trong bình vi sóng. Cho 2-Me THF (2 ml) vào, tiếp đó là K₂CO₃ trong nước (2,0 M, 0,395 ml, 0,79 mmol). Khử khí hỗn hợp phản ứng, khí quyển được thay thành argon, và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 100 °C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng, và cho EtOAc và nước muối vào. Pha hữu cơ này được làm khô trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế cột (XBridge C18 (150 x 19 mm, 5 μ m) và gradient của 10-40% MeCN trong 50 mM trong nước NH₄OAc trong thời gian 18 phút ở nhiệt độ 45 °C với tốc độ chảy 20 ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (55 mg, hiệu suất 50%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 - 1,04 (m, 1 H), 1,11 - 1,31 (m, 2 H), 1,37 - 1,55 (m, 3 H), 1,83 (d, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,89 - 3,14 (m, 3 H), 6,53 (br. s., 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,67 (d, 1 H); MS (ES⁺) m/z 416 [M+H]⁺.

Ví dụ 123

(1r,4r)-6'-[2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)phenyl]-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

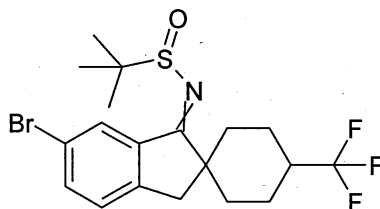


Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 0,218 g, 0,58 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (0,162 g, 0,64 mmol), 1,1'-bis-(điphenylphosphino)feroxen-palađi điclorua (24 mg, 0,03 mmol) và kali axetat (0,114 g, 1,16 mmol) trong đioxan (7 ml) trong bình vi sóng và chiếu tia ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 40 phút trong bình phản ứng vi sóng. Cho K₂CO₃ (2 M trong nước, 0,578 ml, 1,16 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)palađi (33 mg, 0,03 mmol) và dung dịch chứa 1-bromo-2-clo-3-(prop-1-ynyl)benzen (Hợp chất trung gian 75, 146 mg, 0,64 mmol) trong đioxan (2 ml) vào hỗn hợp này. Bình nhỏ được đậy lại và gia nhiệt ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 phút trong bình phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được pha loãng với DCM, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm này được phân tách bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 25 mg (hiệu suất 10%) của hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,15 (td, J=13,40, 2,84 Hz, 1 H) 1,30 - 1,47 (m, 3 H) 1,67 - 1,75 (m, 1 H) 1,79 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 1,96 - 2,10 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,11 (br. s., 1 H) 3,20 (m, 1 H) 3,29 (m, 1 H) 3,35 (s, 3 H) 6,87 (s, 1 H) 7,18 (q, J=7,99 Hz, 2 H) 7,35 - 7,44 (m, 3 H) 8,33 (br. s., 2 H); MS (ES⁺) m/z 446 [M+H]⁺.

Ví dụ 124

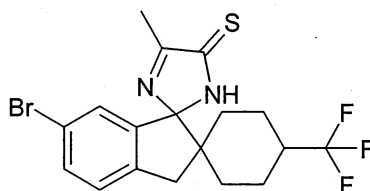
6'-bromo-5"-metyl-4-(triflometyl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

Bước 1: N-(5'-bromo-4-(triflometyl)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



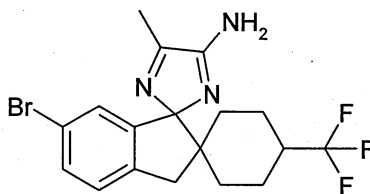
Gia nhiệt titan etoxit (2,03 ml, 9,85 mmol), 2-metyl-2-propansulfinamit (0,895 g, 7,39 mmol) và 6'-bromo-4-(triflometyl)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 78, 1,71 g, 4,93 mmol) trong 2-Me THF khô (30 ml) đến nhiệt độ 100 °C để tạo ra chất đẳng phí ở nhiệt độ 74 °C. Chung cất đẳng phí được tiếp tục trong thời gian 5 h và sau đó hỗn hợp này được cho hồi lưu trong thời gian 2 ngày. Làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và cho nước (10 ml) và EtOAc (20mL) vào, trong điều kiện khuấy liên tục, trong khi đó chất rắn được tạo ra. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 h, và sau đó chất rắn tạo ra được để lắng cặn trong thời gian 1 h. Lọc hỗn hợp này, và rửa chất rắn bằng EtOAc. Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (dung môi rửa giải heptan/EtOAc 65/35) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (400 mg, hiệu suất 18%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,34 - 1,37 (m, 9 H) 1,56 (s, 4 H) 1,73 - 1,82 (m, 2 H) 2,13 (br. s., 5 H) 2,89 (d, 2 H) 7,22 (d, 1 H) 7,60 (dd, 1 H) 8,53 (d, 1 H); MS (ES+) 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: 6'-bromo-5"-metyl-4-(triflometyl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion



Hoà tan N-(5'-bromo-4-(triflometyl)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 124 Bước 1, 400 mg, 0,89 mmol) trong đioxan (10 ml). Khí quyển được thay thành argon. Cho axit clohydric (4 M trong đioxan) (2,22 ml, 8,88 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 21 °C trong thời gian 2,5 h. Cô đặc hỗn hợp này và hoà tan phần còn lại trong DCM (~4-6 ml). Cho Et₂O (14 ml) vào và chất rắn này được lọc ra và rửa bằng Et₂O. Chất rắn này được phân bố giữa DCM (10 ml) và NaHCO₃ trong nước bão hoà (8 ml). Tách riêng các pha này và cô lớp hữu cơ trong chân không. Gia nhiệt chất rắn cần thiết (340 mg), trimetyl orthoformat (0,292 ml, 2,67 mmol), và N-etyldiisopropylamin (0,307 ml, 1,78 mmol) trong i-PrOH (20 ml) đến nhiệt độ 80 °C trong thời gian 10 phút, và sau đó cho 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 183 mg, 1,78 mmol) vào. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 6 h. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và cô trong chân không. Phần còn lại được pha loãng với EtOAc, và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc, và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (dung môi rửa giải heptan/EtOAc 80/20) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (40 mg, hiệu suất 10%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 - 1,50 (m, 6 H) 1,66 - 1,83 (m, 6 H) 1,89 - 2,04 (m, 4 H) 2,07 - 2,22 (m, 2 H) 2,44 (s, 4 H) 3,00 (d, 2 H) 7,01 (d, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 7,45 (dd, 1 H) 9,04 - 9,13 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 433 [M+H]⁺ và (ES-) m/z 431 [M-H]⁻.

Bước 3: 6'-bromo-5''-metyl-4-(triflometyl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

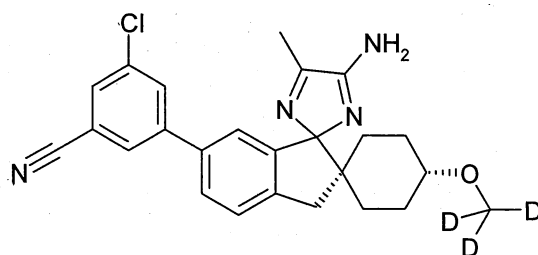


Hoà tan 6'-bromo-5''-metyl-4-(triflometyl)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion (Ví dụ 124 Bước 2, 40 mg, 0,09 mmol) trong amoniac (7 M trong MeOH) (2 ml, 14,0 mmol) trong bình vi sóng. Bình nhỏ được đậy nắp lại, và gia nhiệt đến nhiệt độ 110 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Cô đặc dung dịch này, và hoà tan phần còn lại trong amoniac (7 M trong MeOH) (2 ml, 14,0

mmol) và gia nhiệt đến nhiệt độ 110 °C trong bình phản ứng vi sóng. Chu trình này (cô đặc, bổ sung amoniac và gia nhiệt) được lặp lại cho đến khi tất cả nguyên liệu được chuyển hoá thành sản phẩm (6 lần). Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8 mg, hiệu suất 21%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 - 1,38 (m, 4 H) 1,42 - 1,59 (m, 3 H) 1,84 - 1,92 (m, 1 H) 1,98 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,76 - 2,94 (m, 2 H) 6,55 - 6,62 (m, 3 H) 7,22 (m, 1 H) 7,34 (m, 1 H); MS (APCI+) 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 125

3-{(1r,4r)-4"-amino-5"-metyl-4-[($^2\text{H}_3$)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl}-5-clobenzonitril

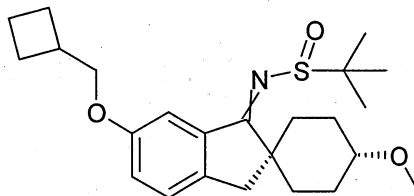


Hợp chất nêu ở đề mục này (40 mg, 35% hiệu suất) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả ví dụ 118 bắt đầu từ (1r,4r)-6'-bromo-5"-metyl-4-[($^2\text{H}_3$)metyloxy]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 117, 0,100 g, 0,26 mmol) và 3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 35, 0,114 g, 0,29 mmol): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 - 1,04 (m, 1 H), 1,11 - 1,30 (m, 2 H), 1,35 - 1,51 (m, 3 H), 1,82 (d, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,90 - 2,96 (m, 1 H), 2,96 - 3,12 (m, 2 H), 6,54 (br. s., 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 8,01 (s, 1 H). MS (APCI+) m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 126

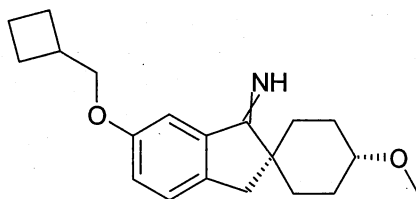
(1r,4r)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

Bước 1: N-((1r,4r)-5'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



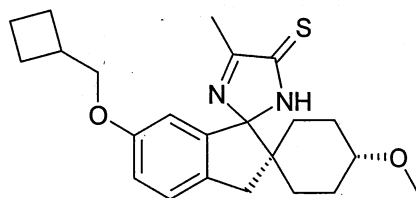
Hoà tan (1r,4r)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 46, 1,48 g, 4,71 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,027 g, 8,47 mmol) trong 2-Me THF (17 ml) và cho titan(IV) etoxit (1,97 ml, 9,41 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến hồi lưu qua đêm. Cho 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,560 g, 4,62 mmol) vào và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 6 h. Cho bổ sung 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,560 g, 4,62 mmol) và titan(IV) etoxit (1 ml, 4,79 mmol) vào và đun hồi lưu hỗn hợp này qua đêm. Cho thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,560 g, 4,62 mmol) và titan(IV) etoxit (1 ml, 4,79 mmol) vào và đun hồi lưu hỗn hợp này qua đêm đến thời gian phản ứng đạt được độ chuyển hóa 80%. Cho EtOAc (10 ml) và NaHCO₃ trong nước bão hòa (2 ml) vào trong điều kiện có khuấy. Hỗn hợp này được để yên trong thời gian 1 h. Pha hữu cơ này được thu gom bằng cách lọc qua diatomit, làm khô bằng MgSO₄ và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô trên cột silicagel (gradient giải hấp 0-100% EtOAc trong n-heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,12 g, hiệu suất 57%) chứa 30 % chất đồng phân (1s,4s). Chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (m, 11 H), 1,50 (m, 3 H), 1,87 (m, 5 H), 2,06 (m, 4 H), 2,73 (m, 1 H), 2,96 (m, 2 H), 3,17 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,95 (d, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 418,2 [M+H]⁺.

Bước 2: (1r,4r)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



Cho HCl (4 M trong 1,4-đioxan) (6,70 ml, 26,8 mmol) vào dung dịch chứa N-((1r,4r)-5'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1H)-yliden)-2-methylpropan-2-sulfinamid (Ví dụ 126 Bước 1, 1,12 g, 2,68 mmol) trong 1,4-đioxan khan (8 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Cho DCM (20 ml) và NaHCO₃ trong nước bão hòa (15 ml) vào hỗn hợp phản ứng này. Các pha này được tách riêng và cô đặc lớp hữu cơ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,840 g, hiệu suất theo định lượng), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo: MS (ES+) m/z 314,15 [M+H]⁺.

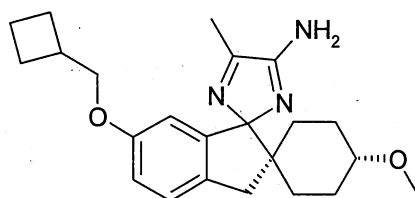
Bước 3: (1r,4r)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion



Hoà tan (1r,4r)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (Ví dụ 126 Bước 2, 0,84 g, 2,68 mmol) và 2-oxopropanthioamid (Hợp chất trung gian 2, 0,829 g, 8,04 mmol) trong MeOH khô (12 ml) và gia nhiệt dung dịch màu da cam thu được ở nhiệt độ 60 °C dưới khí N₂ (g) qua đêm. Cho 2-oxopropanthioamid (Hợp chất trung gian 2, 0,829 g, 8,04 mmol) bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 60 °C trong thời gian 6 h, nhưng không có sản phẩm mong muốn trong hỗn hợp này. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này và thay dung môi bằng 2-propanol (12 ml) và cho trimetyl orthoformat (0,880 ml, 8,04 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 80 °C trong thời gian khoảng 2 ngày (độ chuyển hóa 20%). Cô đặc hỗn hợp này. Phần còn lại được hoà tan trong EtOAc và sau đó rửa bằng nước. Pha hữu cơ này được cô đặc và tinh chế phần còn lại trên cột silicagel (0-100%

EtOAc trong n-heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,140 g, hiệu suất 13%). Sản phẩm này chứa 15% chất đồng phân (1s,4s) và chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (m, 1 H) 1,24 (m, 3 H) 1,49 (m, 2 H) 1,85 (m, 6 H) 2,03 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,64 (dt, 1 H) 2,97 (m, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,85 (m, 2 H) 6,30 (d, 1 H) 6,87 (dd, 1 H) 7,23 (d, 1 H) 12,29 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

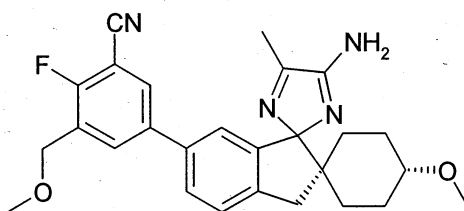
Bước 4: (1r,4r)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Xử lý (1r,4r)-6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion (Ví dụ 126 Bước 3, 140 mg, 0,35 mmol) và amoniac (7 M trong MeOH) (1,5 ml, 10,5 mmol) bằng vi sóng trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ 100 °C. Cô đặc hỗn hợp này và sau đó hoà tan lại trong amoniac (7 M trong MeOH) (1,5 ml, 10,5 mmol). Xử lý hỗn hợp này bằng vi sóng trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ 110 °C. Quá trình này (cô đặc, hòa tan trong amoniac và gia nhiệt) được lặp lại 4 lần. Tinh chế sản phẩm thô trên cột silicagel (4g SiO₂, gradient giải hấp 0-100% (7 M NH₃ trong MeOH/DCM 1: 9) trong DCM) tiếp đó là phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (44,0 mg, hiệu suất 28%): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, 1 H) 1,17 (m, 2 H) 1,41 (m, 3 H) 1,82 (m, 9 H) 2,01 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,62 (m, 1 H) 2,90 (m, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 3,78 (m, 2 H) 6,05 (s, 1 H) 6,46 (br. s, 2 H) 6,70 (d, 1 H) 7,14 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 127

5-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-2-flo-3-(metoxymetyl)benzonitril

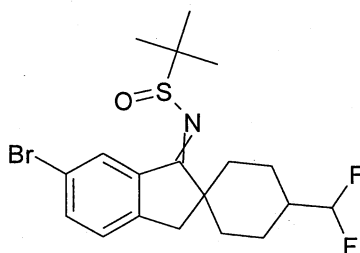


Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxymetyl-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin (Ví dụ 19 Phương pháp B Bước 4, 328 mg, 0,87 mmol) trong 2-Me THF (5 ml). Cho 2-flo-3-(metoxymetyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 86, 254 mg, 0,87 mmol) vào dung dịch nêu trên, tiếp đó là K_2CO_3 (2,0 M trong nước) (1,3 ml, 2,61 mmol). Cho natri tetraclopalat(II) (35,9 mg, 0,12 mmol) và 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (65,5 mg, 0,24 mmol) vào, bình nhỏ dùng trong lò vi sóng được đóng lại và gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 100 °C. Hỗn hợp này được chuyển tới phễu tách, và cho nước và 2-Me THF vào. Pha nước được loại ra. Rửa pha hữu cơ một lần bằng nước muối và nước. Cô pha hữu cơ trong chân không và tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra (23 mg, hiệu suất 5%) hợp chất nêu ở đề mục này: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,12 (td, 1 H), 1,31 - 1,45 (m, 2 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,71 (t, 2 H), 1,98 (d, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 3,04 - 3,15 (m, 1 H), 3,22 (q, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 4,56 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H); (ES+) m/z 461 $[M+H]^+$.

Ví dụ 128

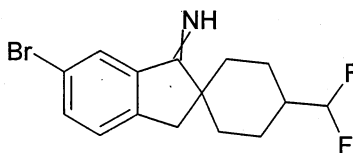
6'-bromo-4-(điflometyl)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

Bước 1: N-(5'-bromo-4-(điflometyl)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



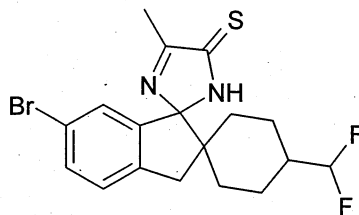
Hoà tan titan etoxit (0,893 ml, 4,33 mmol), 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,315 g, 2,60 mmol) và 6'-bromo-4-(điflometyl)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 91, 0,713 g, 2,17 mmol) trong 2-Me THF (5 ml) và gia nhiệt đến nhiệt độ 90 °C qua đêm. Cho 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,315 g, 2,60 mmol) và titan etoxit (0,893 ml, 4,33 mmol) vào và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 7 h. Một phần nửa các chất phản ứng được cho vào và đun hồi lưu hỗn hợp này qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng, cho EtOAc (50 ml) vào, tiếp đó là bổ sung từng giọt NaHCO_3 (10 ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 h. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh (40 g SiO_2 , 0-40% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (564 mg, hiệu suất 60%): MS (ES+) m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: 6'-bromo-4-(điflometyl)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



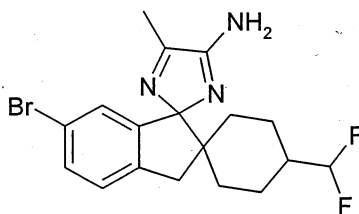
Cho HCl (4 M trong 1,4-đioxan) (3,26 ml, 13,0 mmol) vào huyền phù của N-(5'-bromo-4-(điflometyl)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 128 Bước 1, 0,564 g, 1,30 mmol) trong 1,4-đioxan (5 ml) và khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra và rửa bằng Et_2O . Sau đó, hoà tan chất rắn này trong DCM và NaHCO_3 trong nước bão hoà. Rót hỗn hợp này vào thiết bị tách pha, lớp hữu cơ được thu gom và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo: MS (CI) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: 6'-bromo-4-(điflometyl)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-thion



Gia nhiệt 6'-bromo-4-(difluorometyl)spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin (Ví dụ 128 Bước 2, 0,310 g, 0,94 mmol), trimetyl orthoformat (0,209 ml, 1,89 mmol) và 2-propanol (4 ml) đến nhiệt độ 80 °C. Cho 2-oxopropanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 0,244 g, 2,36 mmol) trong 2-propanol (1 ml) vào và gia nhiệt hỗn hợp này trong thời gian 3,5 h. Cô đặc hỗn hợp này và sau đó cho MeOH vào. Hỗn hợp phản ứng này được để yên trong máy lạnh trong cuối tuần. Làm bay hơi dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh (40 g SiO₂, 0-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (300 mg, hiệu suất 77%): MS (ES⁺) m/z 413 [M+H]⁺.

Bước 4: 6'-bromo-4-(difluorometyl)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin

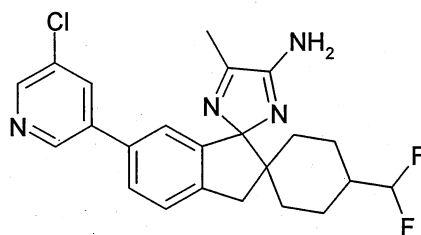


Hấp thụ 6'-bromo-4-(difluorometyl)-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''(3'H)-thion (Ví dụ 128 Bước 3, 0,3 g, 0,73 mmol) trong amoniac (7 M trong MeOH) (6,22 ml, 43,6 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp thu được này trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 30 phút. Làm bay hơi dung môi. Cho cùng một lượng amoniac vào và gia nhiệt hỗn hợp này và cô đặc (5 lần). Hoà tan chất liệu thô này trong EtOAc. Cho dung dịch axit xitric trong nước (0,1 M) vào và các pha này được tách. Pha axit xitric được kiềm hoá bằng bằng 1 M NaOH và chiết bằng DCM hai lần. Cô đặc dịch chiết DCM hỗn hợp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,120 g, hiệu suất 42%). Tinh chế 20 mg sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 11 mg hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 - 1,31 (m, 3 H),

1,34 - 1,48 (m, 3 H), 1,66 - 1,82 (m, 2 H), 1,90 (d, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 5,53 - 5,97 (m, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 396 [M+H]⁺.

Ví dụ 129

6'-(5-clopyridin-3-yl)-4-(điflometyl)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

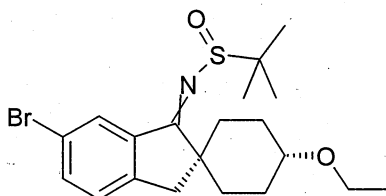


Cho 6'-bromo-4-(điflometyl)-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 128, 0,1 g, 0,25 mmol), axit 5-clopyridin-3-yl boronic (0,048 g, 0,30 mmol), 3-(đi-tert-butylphosphi)propan sulfonat (6,77 mg, 0,03 mmol), natri tetraclopalat(II) (3,71 mg, 0,01 mmol), 2-Me THF (2 ml) và K₂CO₃ trong nước (2,0 M, 0,379 ml, 0,76 mmol) vào bình vi sóng. Bình nhỏ được đẩy lại và hút chân không và đổ đầy Ar (g) và sau đó được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 100 °C. Cùng một lượng chất xúc tác Pd, phối tử và este boronic được cho vào và bình nhỏ được đẩy lại và hút chân không và đổ đầy Ar (g). Gia nhiệt bình nhỏ này trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 100 °C. Cho EtOAc và nước vào và pha hữu cơ này được chiết, làm khô bằng thiết bị tách pha và làm bay hơi đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12 mg, hiệu suất 11%): ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,24 - 1,41 (m, 4 H), 1,45 - 1,54 (m, 3 H), 1,71 - 1,86 (m, 1 H), 2,00 (dt, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,98 (d, 1 H), 3,07 (d, 1 H), 5,32 (br. s., 2 H), 5,64 (d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,93 (t, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 429 [M+H]⁺.

Ví dụ 130

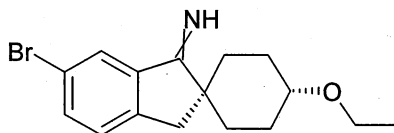
(1r,4r)-6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

Bước 1: N-[(1r,1'E,4r)-6'-bromo-4-etoxy Spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-yliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit



Hoà tan 6'-bromo-4-etoxy Spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-on (Hợp chất trung gian 80, 3,7 g, 11,4 mmol, dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân 2: 1), 2-metylpropan-2-sulfinamit (2,77 g, 22,9 mmol) và titan etoxit (8,26 ml, 40,1 mmol) trong 2-Me THF (30 ml) và gia nhiệt đến hồi lưu trong thời gian 48 h. Hỗn hợp phản ứng này được để lạnh xuống. Cho EtOAc (100 ml) và NaHCO₃ (trong nước bão hòa, 30 ml) vào trong điều kiện có khuấy. Hỗn hợp này được để yên trong thời gian 1 h. Pha hữu cơ này được thu gom bằng cách lọc, làm khô bằng MgSO₄ và cô đặc. Phương pháp sắc ký nhanh (hai lần) bằng cách sử dụng 0 - 20% EtOAc trong n-heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,48 g, hiệu suất 30%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, 3 H) 1,24 (s, 9 H) 1,30 (m, 2 H) 1,44 - 1,57 (m, 2 H) 1,66 (br. s, 2 H) 1,99 (d, 2 H) 3,01 (s, 2 H) 3,23 - 3,32 (m, 1 H) 3,48 (q, 2 H) 7,48 (d, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 8,53 (br. s, 1 H); MS (ES⁺) m/z 426 [M+H]⁺.

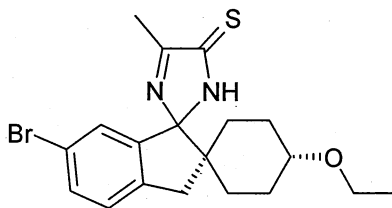
Bước 2: (1r,4r)-6'-bromo-4-etoxy Spiro[xyclohexan-1,2'-inden]-1'(3'H)-imin



Cho HCl (4 M trong 1,4-đioxan) (12,7 ml, 50,9 mmol) vào dung dịch chứa N-((1r,4r)-5'-bromo-4-metoxyspiro[xyclohexan-1,2'-inden]-3'(1'H)-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (Ví dụ 130 Bước 1, 2,17 g, 5,09 mmol) trong 1,4-đioxan khan (25 ml) và khuấy hỗn hợp thu được này dưới khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Chất kết tủa màu trắng được tạo ra. Cho Et₂O (30 ml) vào và chất rắn này được lọc

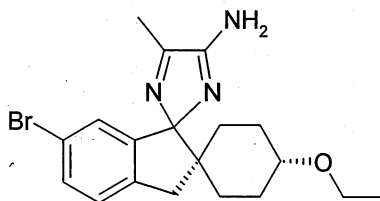
ra và rửa bằng Et₂O (10 ml). Chất rắn này được phân bố giữa DCM (20 ml) và NaHCO₃ trong nước bão hoà (20 ml). Các pha này được tách ra và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Sản phẩm thô (1,2 g, hiệu suất 73%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo: MS (EI) m/z 322 M⁺.

Bước 3: (1r,4r)-6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion



Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion (Ví dụ 130 Bước 2, 1,2 g, 3,72 mmol) và 2-oxobutanthioamit (Hợp chất trung gian 2, 1,15 g, 11,2 mmol) trong MeOH (80 ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này và sản phẩm thu được được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo: MS (ES⁺) m/z 407 [M+H]⁺.

Bước 4: (1r,4r)-6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

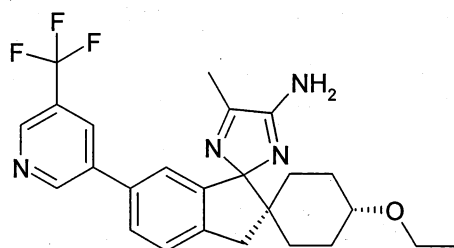


Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-thion (Ví dụ 130 Bước 3) trong amoniac (7 M trong MeOH) (18 ml, 126 mmol) và được cho vào bình vi sóng. Bình nhỏ được đập lại và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được hoà tan trong amoniac (7 M trong MeOH) (18 ml, 126 mmol) và gia nhiệt một lần nữa ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 30 phút trong bình phản ứng vi sóng. Quá trình này (cô đặc, bổ sung amoniac và gia nhiệt) được lặp lại

3 lần nữa. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần còn lại được xử lý bằng phương pháp sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 0 - 7% MeOH(chứa NH₃) trong DCM được dùng làm dung môi rửa giải tiếp đó là tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (600 mg, hiệu suất 41% trong hai bước): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 - 0,98 (m, 1 H), 1,06 (t, 3 H), 1,11 - 1,32 (m, 2 H), 1,35 - 1,48 (m, 3 H), 1,78 (dt, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,90 (d, 1 H), 2,97 - 3,08 (m, 2 H), 3,39 (q, 2 H), 6,58 (br. s, 2 H), 6,64 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 390 [M+H]⁺.

Ví dụ 131

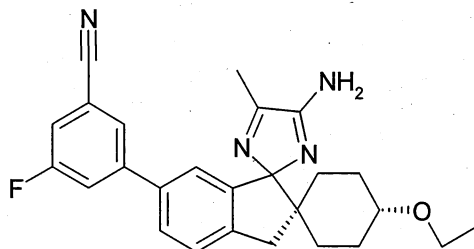
(1r,4r)-4-etoxy-5"-metyl-6'-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Hoà tan (1r,4r)-6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 130, 100 mg, 0,26 mmol) trong 2-Me THF (5 ml) và cho axit 5-(triflometyl)pyridin-3-ylboronic (73,4 mg, 0,38 mmol) vào dung dịch nêu trên, tiếp đó là K₂CO₃ (2,0M trong nước, 0,384 ml, 0,77 mmol). Sau đó, cho natri tetraclopalat(II) (10,5 mg, 0,04 mmol) và 3-(đi-tert-butylphosphoni)propan sulfonat (19 mg, 0,07 mmol) vào, hệ thống này được đẩy lại (bình nhỏ dùng trong lò vi sóng) và được cho vào lò phản ứng vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 100 °C. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký điều chế, tạo ra 25 mg (hiệu suất 21%) hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (td, 1 H), 1,07 (t, 3 H), 1,14 - 1,34 (m, 2 H), 1,37 - 1,51 (m, 3 H), 1,81 (dt, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,96 - 3,18 (m, 3 H), 3,41 (q, 2 H), 6,55 (br. s, 2 H), 6,93 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,05 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 457 [M+H]⁺.

Ví dụ 132

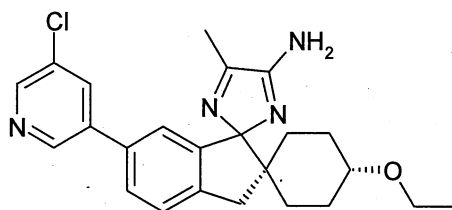
3-[(1r,4r)-4"-amino-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-flobenzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (9 mg, 9% hiệu suất) được điều chế bằng cách áp dụng phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 131 bắt đầu từ (1r,4r)-6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 130, 0,86 mg, 0,22 mmol) và 3-xyano-5-flophenylboronic axit (44 mg, 0,26 mmol): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (m, 1 H), 1,00 (t, 3 H), 1,06 - 1,27 (m, 2 H), 1,27 - 1,43 (m, 3 H), 1,67 - 1,82 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,88 - 3,07 (m, 3 H), 3,34 (q, 2 H), 6,46 (s, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,65 - 7,80 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 133

(1r,4r)-6'-(5-clopyridin-3-yl)-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin

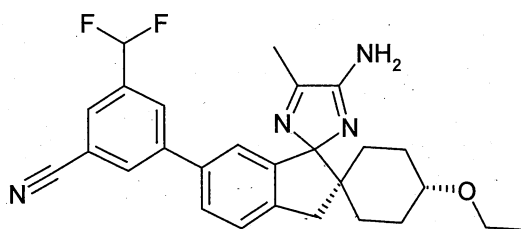


Hợp chất nêu ở đề mục này (34 mg, hiệu suất 36%) được điều chế bằng cách áp dụng phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 26a bắt đầu từ (1r,4r)-6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 130, 88 mg, 0,23 mmol) và 5-clopyridin-3-ylboronic axit (53,2 mg, 0,34 mmol), chỉ khác là thời gian phản ứng này là 30 phút và tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế: ^1H

NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (td, 1 H), 1,06 (t, 3 H), 1,13 - 1,32 (m, 2 H), 1,35 - 1,49 (m, 3 H), 1,74 - 1,86 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,96 - 3,14 (m, 3 H), 3,40 (q, 2 H), 6,53 (br. s, 2 H), 6,87 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,08 (t, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,70 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 423 $[M+H]^+$.

Ví dụ 134

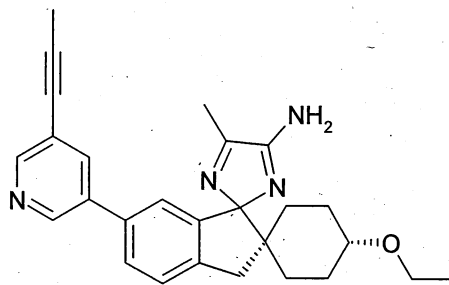
3-[(1*r*,4*r*)-4"-amino-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-(điflometyl)benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (50 mg, hiệu suất 48%) được điều chế bằng cách áp dụng phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 26a bắt đầu từ (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 130, 88 mg, 0,23 mmol) và 3-(điflometyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 56, 88 mg, 0,23 mmol), chỉ khác là hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong thời gian 30 phút và tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (m, 1 H), 1,07 (t, 3 H), 1,14 - 1,33 (m, 2 H), 1,40 - 1,50 (m, 3 H), 1,80 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,96 - 3,14 (m, 3 H), 3,41 (q, 2 H), 6,55 (br. s, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 8,01 (d, 2 H), 8,22 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 463 $[M+H]^+$.

Ví dụ 135

(1*r*,4*r*)-4-Etoxy-5"-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này (50 mg, hiệu suất 40%) được điều chế như mô tả ở ví dụ 26a bắt đầu từ (1r,4r)-6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (Ví dụ 130, 113 mg, 0,29 mmol) và axit 5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic (Hợp chất trung gian 15, 56 mg, 0,35 mmol), chỉ khác là hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong thời gian 30 phút và tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký điều chế: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (td, 1 H), 1,06 (t, 3 H), 1,13 - 1,33 (m, 2 H), 1,35 - 1,51 (m, 3 H), 1,80 (dd, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,94 - 3,13 (m, 3 H), 3,41 (q, 2 H), 6,53 (br. s., 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,67 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm mức hoạt tính của hợp chất bằng cách sử dụng các phương pháp sau:

Thử nghiệm TR-FRET

Enzym β -secretaza được sử dụng trong TR-FRET được điều chế như sau:

ADN bổ trợ cho phân hòa tan α -Secretaza của người (AA 1 – AA 460) được tách dòng bằng cách sử dụng vật truyền biểu hiện của động vật có vú ASP2-Fc10-1-IRES-GFP-neoK. Gen này được dung hợp với miền Fc của IgG1 (nhân ái lực) và được tách dòng ổn định vào tế bào HEK 293. sBACE-Fc tinh chế được bảo quản ở nhiệt độ -80°C trong dung dịch đệm Tris, pH 9,2 và có độ tinh khiết 40%.

Enzym này (dạng cắt cụt) được pha loãng đến 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (dung dịch gốc 1,3 mg/ml) và chất nền (Europium)CEVNLDAEFK(Qsy7) đến 200 nM (dung dịch gốc 120 μM) trong dung dịch đệm phản ứng (NaAcetate, chaps, triton x-100, EDTA pH4,5). Hệ thống robot Biomek FX và Velocity 11 được sử dụng cho tất cả các xử lý chất lỏng và

enzym này và các dung dịch chất nền được giữ trên đá cho đến khi được đưa vào hệ thống robot. Enzym (9 μ l) được cho vào đĩa sau đó cho 1 μ l hợp chất trong dimethylsulphoxid vào, phối trộn và ủ trước trong thời gian 10 phút. Sau đó, chất nền (10 μ l) được cho thêm vào, được phối trộn và phản ứng được thực hiện trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được dừng lại khi bổ sung dung dịch làm ngừng phản ứng (7 μ l, NaAcetate, pH 9). Đo độ huỳnh quang của sản phẩm này trên bộ đọc đĩa Victor II với độ dài bước sóng kích thích 340nm và độ dài bước sóng phát xạ 615nm. Thử nghiệm này được thực hiện trên đĩa bề mặt không gắn kết, thể tích thấp, đáy tròn 384 lỗ Costar (Corning #3676). Nồng độ cuối của enzym này là 2,7 μ g/ml; nồng độ cuối của chất nền là 100 nM ($K_m \sim 250$ nM). Mẫu đối chứng dimethylsulphoxid, thay cho hợp chất thử nghiệm, xác định mức hoạt tính 100% và hoạt tính 0% được xác định bằng các lỗ không có enzym (được thay bằng dung dịch đệm phản ứng). Chất ức chế đối chứng cũng được sử dụng trong thử nghiệm đáp ứng liều lượng và có $IC_{50} \sim 150$ nM.

Thử nghiệm TR-FRETpha loãng

Các hợp chất có ái lực cao được thử nghiệm tiếp trong thử nghiệm TR-FRET pha loãng, điều kiện như đã nêu trên cho thử nghiệm TR-FRET, nhưng với lượng enzym nhỏ hơn 50 lần và thời gian phản ứng dài 6,5 h ở nhiệt độ trong phòng ở chỗ tối.

Thử nghiệm giải phóng sAPP α

Các tế bào SH-SY5Y được nuôi cấy trong DMEM /F-12 với Glutamax, 10% FCS và 1% axit amin không thiết yếu và được bảo quản đông lạnh và lưu giữ ở nhiệt độ -140 °C ở nồng độ $7,5-9,5 \times 10^6$ tế bào cho mỗi bình nhỏ. Làm tan băng các tế bào và gieo mầm ở nồng độ vào khoảng 10000 tế bào/lỗ trong DMEM /F-12 có Glutamax, 10% FCS và 1% axit amin không thiết yếu vào đĩa được xử lý nuôi cấy mô 384 lỗ, 100 μ L huyền phù tế bào/lỗ. Sau đó, các đĩa tế bào này được ủ trong thời gian 7-24 h ở nhiệt độ 37 °C, 5% CO₂. Môi trường tế bào này được loại ra, sau đó bổ sung 30 μ l hợp chất được pha loãng trong DMEM /F-12 bằng Glutamax, 10% FCS, 1% axit amin không thiết yếu và 1% PeSt đến nồng độ cuối 1% DMSO. Các hợp chất này được ủ với các tế bào này trong thời gian 17 h (qua đêm) ở nhiệt độ 37 °C, 5% CO₂. Các đĩa Meso Scale Discovery

(MSD) được dùng để phát hiện sự giải phóng sAPP β . Các đĩa MSD sAPP β được phong bế trong 1% BSA trong dung dịch đệm rửa Tris (40 μ L/lỗ) trong thời gian 1 h trong điều kiện lắc ở nhiệt độ trong phòng và rửa 1 lần trong dung dịch đệm rửa Tris (40 μ L/lỗ). 20 μ L môi trường được chuyển tới các vi đĩa MSD sAPP β đã được phong bế trước và được rửa, và các đĩa tế bào này được sử dụng tiếp trong thử nghiệm ATP để đo lường độc tính tế bào. Các đĩa MSD này được ủ bằng cách lắc ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 h và môi trường được bỏ đi. Cho kháng thể phát hiện 10 μ L vào (1 nM) mỗi lỗ, tiếp đó là ủ bằng cách lắc ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 h và sau đó được bỏ đi. Cho Dung dịch đệm Đọc 40 μ L vào cho mỗi lỗ và các đĩa này được ghi kết quả trên trên thiết bị hình ảnh SECTOR Imager.

Thử nghiệm ATP

Như được chỉ ra trong thử nghiệm giải phóng sAPP β , sau khi chuyển 20 μ L môi trường từ các đĩa tế bào để phát hiện sAPP β , các đĩa này được sử dụng để phân tích độc tính tế bào bằng cách sử dụng kit sự tăng sinh/độc tính tế bào tế bào VialightTM Plus từ Cambrex BioScience đo lường tổng ATP tế bào. Thử nghiệm này được thực hiện theo phương pháp của nhà sản xuất. Nói ngắn gọn là, cho 10 μ L tác nhân gây tan tế bào vào cho mỗi lỗ. Các đĩa này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Hai phút sau khi thêm 25 μ L chất phản ứng ViaLightTM Plus ATP hoàn nguyên, đo phát huỳnh quang trong thiết bị đếm đa nhân Wallac Victor2 1420. Ngưỡng độc là tín hiệu thấp hơn 75% mẫu đối chứng.

Các kết quả

Các giá trị IC₅₀ điển hình cho các hợp chất theo sáng chế là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100000 nM. Số liệu sinh học trên các hợp chất cuối được nêu ví dụ được nêu ra sau đây trong Bảng 2.

Bảng 2

Ví dụ	IC ₅₀ trong thử nghiệm TR-FRET (nM)	IC ₅₀ trong thử nghiệm giải phóng sAPP β (nM)		Ví dụ	IC ₅₀ trong thử nghiệm TR-FRET (nM)	IC ₅₀ trong thử nghiệm giải phóng sAPP β (nM)
1	157	587		2	743	941
3	1700	2880		4	3200	-
5	3640	-		6	4250	-
7	6710	-		8	16300	-
9	1680	2450		10	6850	-
11	1980	-		12	1800	-
13a	1300	501		13c	1890	463
13d	112	239		13e	22 ^a	106
13f	6460	-		13i	560	160
15	112	46				
19 Chất đồng phân 1	53 ^a	18		19 Chất đồng phân 2	10300	
19 Chất đồng phân 3	3330			19 Chất đồng phân 4	16600	
20a	2,2 ^a	0,28		20a Chất đồng phân 1	0,57 ^a	0,10
20a Chất đồng phân 2	7720	-		20b	2,3 ^a	0,78
20c	5,2 ^a	1,7		20d	1,6 ^a	0,72
20d Chất đồng phân 1	0,63 ^a	0,26		20e	2,3 ^a	0,67
20e Chất	1,1 ^a	0,57		20f	5,5 ^a	3,3

đồng phân 1						
20g	7,1 ^a	2,6		20h	15 ^a	7,1
20g Chất đồng phân 1	2,5 ^a	1,8				
20h Chất đồng phân 1	1910	277		20h Chất đồng phân 2	21	5,0
20i	4,8 ^a	4,6		20i Chất đồng phân 1	14500	
20i Chất đồng phân 2	2,2 ^a	2,3		20j	47	91
20k	34 ^a	8,6		20n	17 ^a	3,7
20o	28 ^a	9,2		20q	20 ^a	3,8
20t	20	0,56		20t Chất đồng phân 1	0,89 ^a	0,36
20t Chất đồng phân 2	8360	-		20u	22	0,63
20v	25	1,2				
20w	18 ^a	5,7		20x	121	29
20y	4,9 ^a	1,2		20z	1,4 ^a	5,2
20aa	1,6 ^a	0,72		25	7530	-
26a	100	53		26c	145	140
27	1760	399		28c	53	109
28d	408	89				
28h	7,3 ^a	18		29	674	848
30b	5,3 ^a	284		30d	5,2 ^a	97
30e	1,4 ^a	2,2		46a Chất đồng phân 1	124	419
46a Chất đồng phân 2	91	125		46b Chất đồng phân 1	180	426

46b Chất đồng phân 2	147	185		47 Chất đồng phân 1	inactive	-
47 Chất đồng phân 2	1030	657		47 Chất đồng phân 3	inactive	-
47 Chất đồng phân 4	65300	-		47 Chất đồng phân 5	19800	-
47 Chất đồng phân 6	1380	-		47 Chất đồng phân 7	inactive	-
47 Chất đồng phân 8	8100	-		48 Chất đồng phân 1	0,7 ^a	20
48 Chất đồng phân 2	2030	-		48 Chất đồng phân 3	7040	
48 Chất đồng phân 4	803	689		48 Chất đồng phân 5	35700	-
48 Chất đồng phân 6	2570	-		48 Chất đồng phân 7	10 ^a	191
48 Chất đồng phân 8	14 ^a	204		49 hỗn hợp đồng phân 1	10,000	-
49 hỗn hợp đồng phân 2	inactive	-		50 hỗn hợp đồng phân 1	100	597
50 hỗn hợp đồng phân 2	5 ^a	17		51	75600	-
52	325	91		53	62	21
54	6610	-		55	284	118
56	31	24		57 Chất đồng phân 1	19 ^a	19
57 Chất đồng phân 2	27600	-				
58	523	219		59	2610	-

60	12 ^a	8,7		61	5,9 ^a	3,1
62	19 ^a	8,6		63	89	29
64	401	125		65	5,7 ^a	3,4
66 Chất đồng phân 1	2,9 ^a	1,6		66 Chất đồng phân 2	16300	-
67	2,0 ^a	0,81		68 Chất đồng phân 1	1,2 ^a	0,38
68 Chất đồng phân 2	9970	-		69	21 ^a	10
70	18 ^a	13		71 Chất đồng phân 1	7,4 ^a	5,2
71 Chất đồng phân 2	6720	763				
72	2,3 ^a	0,76		73	1,3 ^a	1,0
74	2,6 ^a	2,1		75	5,7 ^a	2,1
76 Chất đồng phân 1	3,4 ^a	1,2		76 Chất đồng phân 2	636	-
77	16300	-		78	101 ^a	56
79	188	171		80	22 ^a	13
81	23	20		82	66	36
83	21	2,9		84	2,1 ^a	0,99
85	3,1 ^a	0,80		86	1,5 ^a	1,1
87	2,2 ^a	0,93		88	2,8 ^a	4,8
89	3,3 ^a	1,7		90	13 ^a	14
91	2,2a	0,62		92 Chất đồng phân 1	0,84 ^a	0,27
92 Chất đồng phân 2	5870	-		93	1,8 ^a	0,56
94 Chất	0,7 ^a	0,17		94 Chất	4950	-

đồng phân 1				đồng phân 2		
95	5,3 ^a	3,6		96	6,1 ^a	3,5
97 Chất đồng phân 1	3,1 ^a	1,4		97 Chất đồng phân 2	15400	-
98	1,5 ^a	0,82		99	3,9 ^a	5,7
100	0,72 ^a	0,59		101	19,8	6,3
102	3,3 ^a	2,5		103	34	14
104	64	34		105	22	9,7
106	1,0 ^a	1,1		107	21	7,9
108	1,3 ^a	1,8		109	21	28
110	24	4,0		111	51	31
112	22	2,0		113	24	1,6
114	1,2 ^a	0,14		115	632	293
116	26	12		117	163	47
118	23	2,8		119	23	0,97
120	27	3,1		121	37	10
122	25	0,30		123	189	135
124	19300	6950		125	20	0,50
126	20	1,4		127	34	5,1
128	2610	-		129	748	417
130	842	148		131	44	24
132	21	17		133	25	5,5
134	28	7,7		135	22	0,85

^a IC₅₀ từ thử nghiệm pha loãng FRET .

Xác định cấu trúc tinh thể bằng tia X của các hợp chất ví dụ được đồng kết tinh với protein BACE1

Biểu hiện, tinh chế và kết tinh protein

BACE của người, CID1328 14-453, được tách dòng, biểu hiện, được cuộn gập, hoạt hoá và được tinh chế các phương pháp được công bố trước đây (Patel, S., Vuillard, L., Cleasby, A., Murray, C.W., Yon, J. J Mol Biol 2004, 343, 407). Dung dịch đệm protein được thay bằng 20 mM Tris pH 8,5, 150 mM NaCl và được cô đặc đến 3,5 mg/ml. Protein cô đặc được trộn theo tỷ lệ 1: 1 với dung dịch gốc gồm 11% PEG6k, 100 mM Na axetat pH 5,0 ở nhiệt độ trong phòng và được kết tinh bằng cách sử dụng các kỹ thuật khuếch tán hơi kết hợp với gieo mầm. Các tinh thể được ngâm với 10 mM hợp chất ví dụ, 10% DMSO, 18% PEG6000, 90 mM Na axetat pH 4,85, 18 mM Tris pH 8,5 và 135 mM NaCl trong thời gian 24 giờ và làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng bằng cách sử dụng 20% glyxerol như là chất bảo vệ lạnh.

Thu thập và đánh giá dữ liệu

Số liệu nhiễu xạ tia X của các tinh thể được ngâm Ví dụ 48 Chất đồng phân 1, Ví dụ 48 Chất đồng phân 7 hoặc Ví dụ 48 Chất đồng phân 8 được thu gom ở European Synchrotron Radiation Facility beamlines ID23-1 và ID29, Grenoble France, đến độ dung giải nằm trong khoảng từ 1,35-1,45 Å. Số liệu của hợp chất Chất đồng phân 1 của Ví dụ 20d được thu gom trên anot quay Rigaku FR-E+ SuperBright và đĩa hiện hình ảnh HTC đến độ dung giải 1,80 Å. Tất cả số liệu được lập thành bảng và được hợp nhất với MOSFLM (Leslie, A.G.W. Joint CCP4+ESF-EAMCB Newsletter on Protein Crystallography 1992, 26, 27) và được xác định thang SCALA (Collaborative Computational Project 4, 1994) trong nhóm không gian P212121, với kích thước tế bào vào khoảng [48,76,105], cho hệ số Matthews 2,2 Å³/Da với một monome cho mỗi đơn vị không đối xứng. Cấu trúc của Ví dụ 48 Chất đồng phân 1, Ví dụ 48 Chất đồng phân 7 và Ví dụ 48 Chất đồng phân 8 được xác định bằng tinh giản thể cứng của cấu trúc BACE-1 được xác định trước đây dựa trên cấu trúc 1FKN được công bố (Hong, L., Koelsch, G., Lin, X., Wu, S., Terzyan, S., Ghosh, A.K., Zhang, X.C., Tang, J. Science 2000, 290, 5489, 150-153) bằng cách sử dụng Refmac5 (Murshudov, G.N., Vagin, A.A., Dodson, E. J. Acta Crystallogr., Sect. D 1997, 53, 240). Mô hình ban đầu này được tinh chế hơn nữa bằng chu trình khác của tái cấu trúc mô hình Coot (Emsley, P., Cowtan, K. Acta Crystallogr., Sect. D 2004, 60, 2126) và refinement in Refmac5 and AutoBuster

(Bricogne, G., Blanc, E., Brandl, M., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Roversi, P., Sharff, A., Smart, O., Vornrhein, C., Womack, T. Global Phasing Ltd, Cambridge, UK 2010). Mật độ 5-15 sigma Fo-Fc mạnh ở vùng kề cận vị trí hoạt tính BACE biểu thị sự khu trú của hợp chất liên kết. Sự kiểm chế với các chất đồng phân của Ví dụ 48 được tạo ra bằng Writedict (Wlodek S., Skillman A.G., Nicholls A., *Acta Crystallogr., Sect. D* 2006, 62, 741-749) và được dùng bởi Flynn (Wlodek S., Skillman A.G., Nicholls A., *Acta Crystallogr., Sect. D* 2006, 62, 741-749) để xác định cấu hình tuyệt đối của hợp chất quan tâm dựa trên bản đồ bỏ tinh chế. Tinh chế cuối của phức hợp chất ức chế BACE được thực hiện trên Refmac5 và AutoBuster. Bản đồ 2Fo-Fc thu được của Chất đồng phân 1 của Ví dụ 20d, Ví dụ 48 Chất đồng phân 1, Ví dụ 48 Chất đồng phân 7 và Ví dụ 48 Chất đồng phân 8 có thể xem ở các Fig 1-4. Các số liệu thống kê thu gom và tinh chế của số liệu đầy đủ có thể được xem trong Bảng 3.

Bảng 3. Các số liệu thống kê thu gom và tinh chế của số liệu

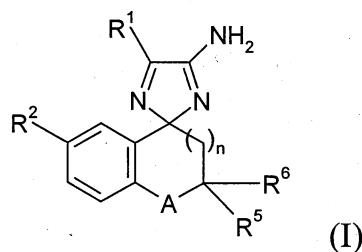
	Chất đồng phân 1 của Ví dụ 20d	Chất đồng phân 1 của Ví dụ 48	Chất đồng phân 8 của Ví dụ 48	Chất đồng phân 7 của Ví dụ 48
Thu gom số liệu				
Nhóm không gian	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Kích cỡ tế bào (Å)	47,8, 76,7, 104,8	47,9, 76,2, 104,7	47,9, 75,9, 104,5	48,6, 74, 104,6
Dung giải (Å)	1,80 - 35,58	1,40 - 38,1	1,45 - 34,82	1,35 - 34,92
R _{merge}	0,047 (0,452)	0,057 (0,769)	0,107 (1,502)	0,088 (1,128)
<I / σ I>	14,1 (2,3)	11,7 (1,2)	8,6 (1,2)	7,1 (1,0)
Độ hoàn toàn (%)	93,6 (83,4)	98,8 (89,5)	100 (100)	98,9 (96,5)
Mức độ dư	3,8 (3,9)	3,7 (2,7)	4,6 (4,5)	3,7 (3,2)
Tinh chế				
Dung giải (Å)	1,80 - 30,0	1,40 - 30,0	1,45 - 30,0	1,35 - 25,0
Phản chiếu được đo	129173	281786	318526	303172
Phản chiếu duy nhất	33553	75301	68326	82658
R _{work} / R _{free}	0,193 / 0,235	0,189 / 0,216	0,200 / 0,231	0,192 / 0,218
Số nguyên tử				
Protein	3014	3064	2978	3017
Nước	183	310	318	313
Phối tử	31	29	29	29
Các yếu tố B trung bình				
Protein (Å ²)	29,6	18,9	18,5	16,3
Nước (Å ²)	35,1	29,2	28,5	26,6

Phối tử ($\text{\AA}^2$)	22,7	16,0	16,1	16,4
Phần ngoài	0,97	1,69	1,64	0,96
Ramachandran (%)				
Độ lệch R.m.s				
Chiều dài liên kết ($\text{\AA}$)	0,012	0,015	0,016	0,016
Góc liên kết ($^\circ$)	1,58	1,62	1,66	1,69

¹ Các giá trị trong ngoặc dùng để chỉ ô có độ dung giải cao nhất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A là -O- hoặc -CH₂-;

n bằng 0 hoặc 1;

R¹ là C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆haloalkyl;

R² là hydro, C₀₋₆alkylaryl, C₀₋₆alkylheteroaryl, C₂₋₆alkynyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyl, halogen, xyano, C₁₋₆haloalkyl, NHC(O)R⁹ hoặc OR⁸, trong đó C₀₋₆alkylaryl, C₀₋₆alkylheteroaryl, C₂₋₆alkynyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆haloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ một đến ba R⁷;

R⁵ và R⁶ độc lập là hydro, heteroxycyl, C₃₋₆xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc C₁₋₆alkyl, trong đó heteroxycyl, C₃₋₆xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc C₁₋₆alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, xyano hoặc OR⁸;

hoặc R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhân B, là nhân đơn vòng xycoloalkyl hoặc heteroxycyl có từ 3 đến 14 cạnh, hoặc nhân vòng đôi xycoloalkyl hoặc heteroxycyl có từ 9 đến 14 cạnh; và trong đó nhân B tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, xyano, hoặc OR⁸; và nhân B tùy ý được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl để tạo ra hệ có hai hoặc đa vòng;

R⁷ độc lập là C₁₋₆alkyl, halogen, xyano, C₀₋₆alkylC₃₋₆xycoloalkyl, C₁₋₆haloalkyl, OC₁₋₆alkyl, OC₁₋₆haloalkyl, C₂₋₆alkynyl hoặc C₂₋₆alkenyl, trong đó C₁₋₆alkyl, C₀₋₆alkylC₃₋₆xycoloalkyl, C₁₋₆haloalkyl, OC₁₋₆alkyl, OC₁₋₆haloalkyl, C₂₋₆alkynyl hoặc C₂₋₆alkenyl

nêu trên tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl và OC_{1-6} haloalkyl;

R^8 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl hoặc heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ halogen, xyano và C_{1-6} alkyl;

R^9 là heteroaryl, trong đó heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, xyano, OR^8 , C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkyl;

ở dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là C_{1-3} alkyl.
3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là metyl hoặc ethyl.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là aryl, heteroaryl, C_{2-6} alkynyl, halogen, $NHC(O)R^9$ hoặc OR^8 , trong đó aryl, heteroaryl, hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ một đến ba R^7 .
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc heterocyclyl trong đó heterocyclyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc OR^8 .
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-4, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhân B, là nhân đơn vòng xycloalkyl hoặc heterocyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, hoặc nhân vòng đôi xycloalkyl hoặc heterocyclyl có từ 9 đến 14 cạnh; và trong đó nhân B tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_{1-6} alkyl hoặc OR^8 ; và nhân B tùy ý được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl để tạo ra hệ có hai hoặc nhiều vòng.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 6, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng đính vào tạo thành nhân xyclohexyl, nhân này được thế bằng OR^8 .
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-7, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^7 độc lập là $C_{1-6}alkyl$, halogen, xyano, $C_{0-6}alkylC_{3-6}xycloalkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $OC_{1-6}alkyl$ hoặc $C_{2-6}alkynyl$, trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{0-6}alkylC_{3-6}xycloalkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $OC_{1-6}alkyl$ hoặc $C_{2-6}alkynyl$ nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $OC_{1-6}alkyl$ và $OC_{1-6}haloalkyl$.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^8 độc lập là $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkynyl$ hoặc $C_{1-6}haloalkyl$.
10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

A là -O- hoặc $-CH_2-$;

n bằng 0 hoặc 1;

R^1 là $C_{1-6}alkyl$;

R^2 là $C_{0-6}alkylaryl$, $C_{0-6}alkylheteroaryl$, $C_{2-6}alkynyl$, halogen, $NHC(O)R^9$ hoặc OR^8 ; trong đó $C_{0-6}alkylaryl$, $C_{0-6}alkylheteroaryl$ hoặc $C_{2-6}alkynyl$ nêu trên tùy ý được thế bằng từ một đến ba R^7 ;

R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, xyano hoặc OR^8 ;

hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhân B, mà là nhân đơn vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, hoặc nhân vòng đôi xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 9 đến 14 cạnh; và trong đó nhân B tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, $C_{1-6}alkyl$ hoặc OR^8 ; và nhân B tùy ý được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl để tạo ra hệ có hai hoặc nhiều vòng;

R^7 độc lập là C_{1-6} alkyl, halogen, xyano, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl và OC_{1-6} haloalkyl;

R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl hoặc C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ halogen, xyano hoặc C_{1-6} alkyl; và

R^9 là heteroaryl, trong đó heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, xyano, OR^8 , C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkyl;

11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

A là -O- hoặc -CH₂-;

n bằng 0 hoặc 1;

R^1 là C_{1-3} alkyl;

R^2 là aryl, heteroaryl, C_{2-6} alkynyl, halogen, $NHC(O)R^9$ hoặc OR^8 , trong đó aryl, heteroaryl hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ một đến ba R^7 ;

R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhân B, là nhân đơn vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 14 cạnh, hoặc nhân vòng đôi xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có từ 9 đến 14 cạnh; và trong đó nhân B tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_{1-6} alkyl hoặc OR^8 ; và nhân B tùy ý được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl để tạo ra hệ mạch vòng đôi;

R^7 độc lập là C_{1-6} alkyl, halogen, xyano, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{0-6} alkyl C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkynyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OC_{1-6} alkyl và OC_{1-6} haloalkyl;

R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl hoặc C_{1-6} haloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ halogen, xyano hoặc C_{1-6} alkyl; và

R^9 là heteroaryl, trong đó heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, xyano, OR^8 , C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkyl;

12. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm:

- 6-(3,5-điclophenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(5-clopyridin-3-yl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(3,5-điflophenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(3,5-đimetylphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2,5-đimetoxyphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2,3-điflophenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2,5-đimetylphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(5-flo-2-metoxyphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2-flo-3-metoxyphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2-metoxy-5-metylphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2-flo-5-metylphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(2-flo-5-metoxyphenyl)-5'-metylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- N-(4'-amino-5'-metyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-clo-pyridin-2-carboxamit;
- N-(4'-amino-5'-metyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit;
- N-(4'-amino-5'-metyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-nhưng-2-ynoxy-pyridin-2-carboxamit;

- N-(4'-amino-5'-metyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-nhung-2-ynoxy-pyrazin-2-carboxamit;
- N-(4'-amino-5'-metyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-5-metyl-thiophen-2-carboxamit;
- N-(4'-amino-5'-metyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-6-yl)-3,5-diclo-pyridin-2-carboxamit;
- 6'-bromo-4-(diflometoxy)-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-bromo-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-metoxi-5"-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-metoxi-5"-metyl-6'-[4-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 5-(4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)benzen-1,3-dicacbonitril;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(5-flopyridin-3-yl)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 5-(4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-flobenzonitril;
- 6'-(3,3-dimetylbut-1-yn-1-yl)-4-metoxi-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;

- 6'-(xyclopropyletynyl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- N-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-bromopyrimidin-2-carboxamit;
- N-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit;
- N-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-clo-3-metyl-1-benzofuran-2-carboxamit;
- N-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-3,5-điclopyridin-2-carboxamit;
- N-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-clopyridin-2-carboxamit;
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-(3,3,3-triflopropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(3-flopropoxy)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-bromo-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-đispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4-amin;
- 6'-(3-clophenyl)-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-đispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4-amin;
- 6'-(3-clo-4-flophenyl)-5-metyl-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-3'H-đispiro[imidazol-2,1'-inden-2',4''-pyran]-4-amin;
- 6'-bromo-4,4-điflo-5''-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;

- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-4,4-diflo-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- N-(4''-amino-4,4-diflo-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-clopyridin-2-carboxamit;
- 5'-bromo-4-metoxi-5''-metyl-dispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2''-imidazol]-4''-amin;
- 5'-(3-clophenyl)-4-metoxi-5''-metyl-dispiro[xyclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-bromo-5-metyl-5'',6''-dihydro-4''H-dispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin;
- 6'-(3-clophenyl)-5-metyl-5'',6''-dihydro-4''H-dispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin;
- 6'-(3-clo-4-flophenyl)-5-metyl-5'',6''-dihydro-4''H-dispiro[imidazol-2,4'-chromen-2',3''-pyran]-4-amin;
- 6-bromo-5'-metyl-2-tetrahydropyran-3-yl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(3-clophenyl)-5'-metyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-2,3-dihydrospiro[chromen-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-bromo-2-(2,2-dimetyltetrahydropyran-4-yl)-5'-metyl-spiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- 6-(3-clophenyl)-2-(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5'-metyl-2,3-dihydrospiro[chromen-4,2'-imidazol]-4'-amin;
- N-(4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-clo-3-metylpyridin-2-carboxamit;
- N-(4''-amino-4-metoxi-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-flopyridin-2-carboxamit;
- 4-metoxi-5''-metyl-6'-[2-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-4-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;

- 4-metoxi-5"-metil-6'-[3-(prop-1-yn-1-yl)fenil]-3'H-dispiro[xclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(5-bromopiridin-3-yl)-4-metoxi-5"-metil-3'H-dispiro[xclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4,4-diflo-5"-metil-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)piridin-3-yl]-3'H-dispiro[xclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 5'-(5-clopiridin-3-yl)-4-metoxi-5"-metil-dispiro[xclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-metoxi-5"-metil-5'-[5-(prop-1-yn-1-yl)piridin-3-yl]-dispiro[xclohexan-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amin;
- 7'-bromo-5-metil-3',4'-dihidro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphtalen]-4-amin;
- 7'-(5-clopiridin-3-yl)-5-metil-3',4'-dihidro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphtalen]-4-amin;
- 5-metil-7'-(5-(prop-1-yn-1-yl)piridin-3-yl)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[imidazol-2,1'-naphtalen]-4-amin;
- 6'-bromo-5"-metil-3'H-dispiro[xclobutan-1, 2'-inden-1', 2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(5-clopiridin-3-yl)-5"-metil-3'H-dispiro[xclobutan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 5"-metil-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)piridin-3-yl]-3'H-dispiro[xclobutan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(xyclopropyletynil)-5"-metil-3'H-dispiro[xclobutan-1, 2'-inden-1', 2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(3, 3-dimetilbut-1-yn-1-yl)-5"-metil-3'H-dispiro[xclobutan-1, 2'-inden-1', 2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(5-clo-6-metilpiridin-3-yl)-4-metoxi-5"-metil-3'H-dispiro[xclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;

- 6'-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-[4-metyl-5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-bromo-5''-etyl-4-metoxy-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-5''-etyl-4-metoxy-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 5''-etyl-4-metoxy-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 5-(4''-amino-5''-etyl-4-metoxy-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)pyridin-3-cacbonitril;
- 3-(4''-amino-5''-etyl-4-metoxy-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)benzonitril;
- 6'-[5-(but-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4''-amino-5''-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4-ol;
- 3-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-metylbenzonitril;
- 3-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril;
- 6'-bromo-5''-metyl-3'H-dišpiro[xyclopropan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 3-(4''-amino-5''-metyl-3'H-dišpiro[xyclopropan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril;
- 4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dišpiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-cacbonitril;

- 4-metoxy-6'-[3-(metoxymetyl)phenyl]-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-[3-flo-5-(metoxymetyl)phenyl]-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-metoxy-5"-metyl-6'-{5-[(2,2,2-trifloetoxymetyl)pyridin-3-yl]}-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-metoxy-5"-metyl-6'-(5-metylpyridin-3-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-metoxy-5"-metyl-6'-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(triflometyl)benzonitril;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(diflometyl)benzonitril;
- 5-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-flo-3-metoxybenzonitril;
- 6'-(3,5-diflophenyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(2-flo-3-metoxyphenyl)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-metoxy-5"-metyl-6'-phenyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-metoxybenzonitril;
- 3-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-bromobenzonitril;

- 3-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-etylbenzonitril;
- 3-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-(metoxymetyl)benzonitril;
- 6'-(2-flo-5-metoxyphenyl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(2,5-diflophenyl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 5-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-3-clo-2-flobenzonitril;
- 6'-(2,3-diflophenyl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 3-(4''-amino-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-4-flobenzonitril;
- 6'-(2,4-diflophenyl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(2,3-diclophenyl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 3-(4''-amino-4-(diflometoxy)-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril;
- 3-(4''-amino-4-(diflometoxy)-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-metoxybenzonitril;
- 4-(diflometoxy)-5''-metyl-6'-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 3-(4''-amino-4-(diflometoxy)-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril;

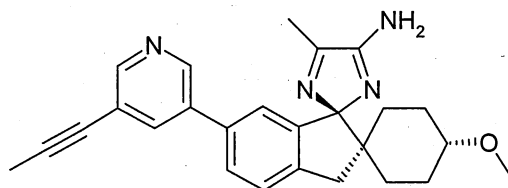
- 4-(diflometoxy)-6'-(3,5-diflophenyl)-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 5-(4''-amino-4-(diflometoxy)-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-2-flo-3-metoxybenzonitril;
- 4-metoxy-4,5''-dimetyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-(xyclobutyletynyl)-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-(3-metylbut-1-yn-1-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-{5-[(²H₃)prop-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 3-(4''-amino-5''-metyl-4-oxodispiro[xyclohexan-1,2'-[1H]inden-1'(3'H),2''-[2H]imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril;
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-(3-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-bromo-5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 3-(4''-amino-5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-5''-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 6'-[5-(diflometyl)pyridin-3-yl]-4-metoxy-5''-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;
- 4-metoxy-5''-metyl-6'-(3-metyl-1H-indol-5-yl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amin;

- 5"-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-[2-clo-3-(prop-1-yn-1-yl)phenyl]-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-bromo-5"-metyl-4-(triflometyl)-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-5"-metyl-4-[(²H₃)metyloxy]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-clobenzonitril;
- 6'-(xyclobutylmetoxy)-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 5-(4"-amino-4-metoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-flo-3-(metoxymetyl)benzonitril;
- 6'-bromo-4-(diflometyl)-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-4-(diflometyl)-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 6'-bromo-4-etoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 4-etoxy-5"-metyl-6'-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-etoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-flobenzonitril;
- 6'-(5-clopyridin-3-yl)-4-etoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin;
- 3-(4"-amino-4-etoxy-5"-metyl-3'H-dispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(diflometyl)benzonitril; và

- 4-etoxy-5"-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin,

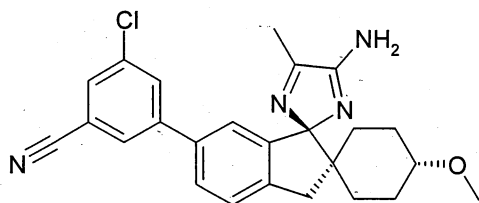
hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ nêu trên.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin:



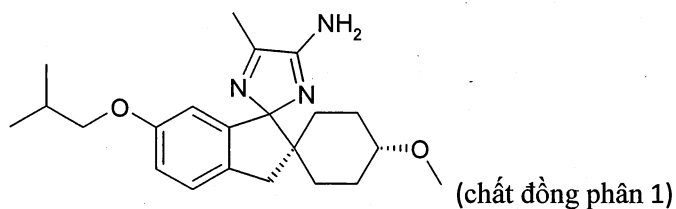
hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 3-[(1r,1'R,4R)-4"-amino-4-metoxi-5"-metyl-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-clobenzonitril:



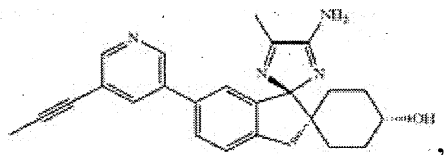
hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1r,4r)-4-metoxi-5"-metyl-6'-(2-metylpropoxy)-3'H-đispiro[xyclohexan-1,2'-inden-1',2"-imidazol]-4"-amin (chất đồng phân 1):



hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1*r*,1'*R*,4*R*)-4''-amino-5''-metyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'*H*-dispiro[cyclohexan-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4-ol:



hoặc muối dược dụng của nó.

17. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu trị liệu hoạt chất là hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối dược dụng của chúng, cùng với ít nhất một tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.
18. Dược phẩm chứa theo điểm 17, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất tăng nhận thức, chất làm tăng trí nhớ, hoặc chất ức chế cholin esteraza

19492

1/8

FIG. 1A

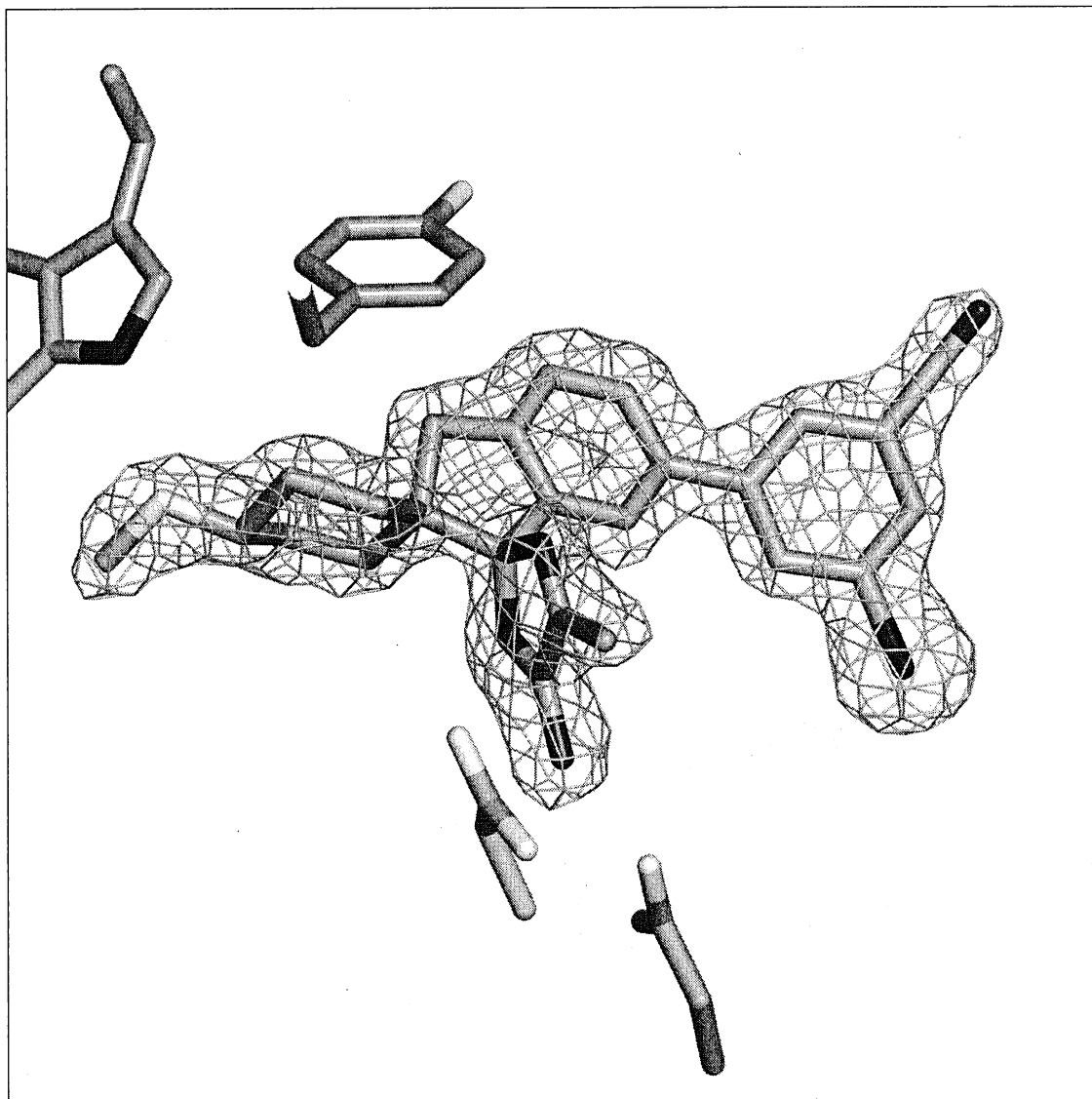
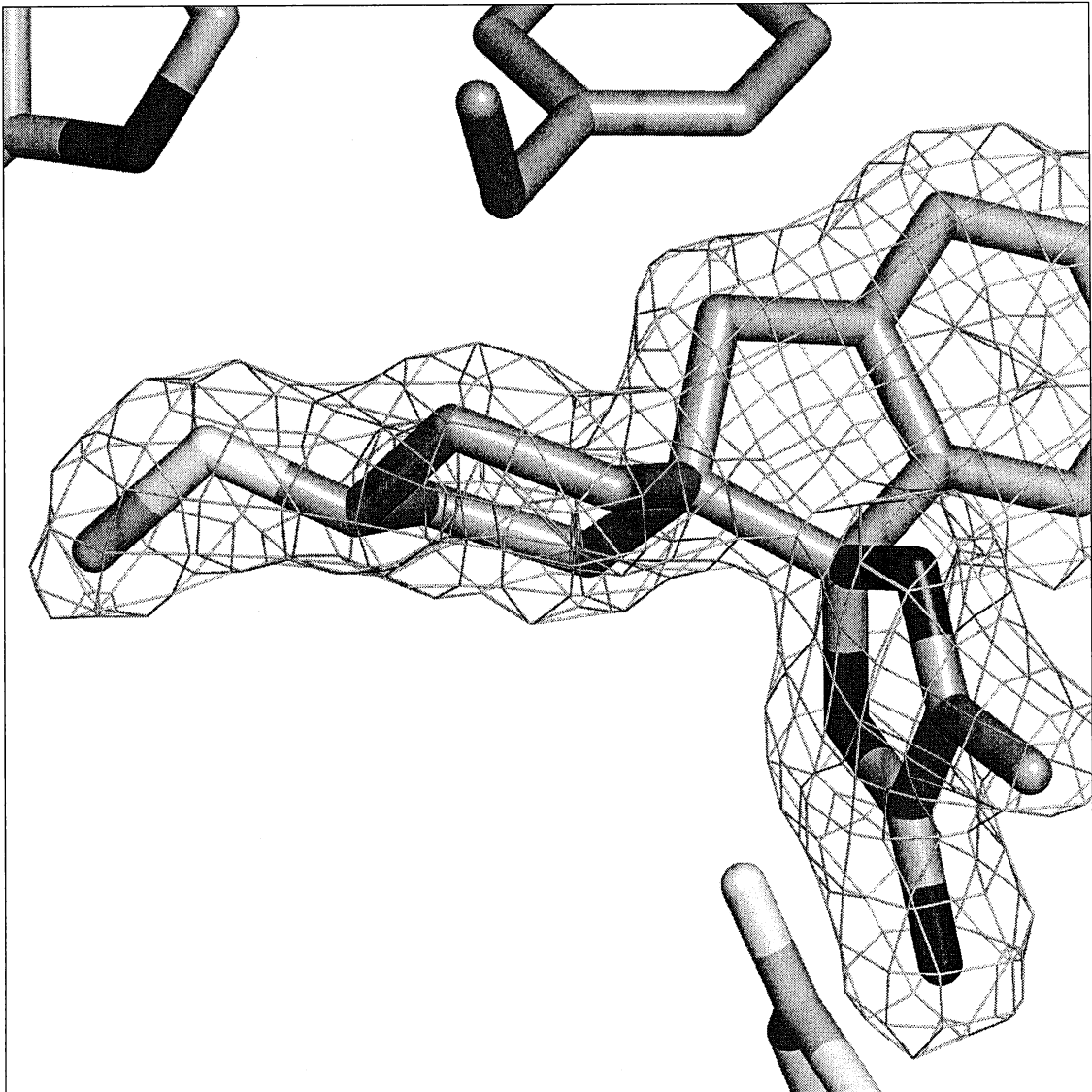


FIG. 1B



19492

3/8

FIG. 2A

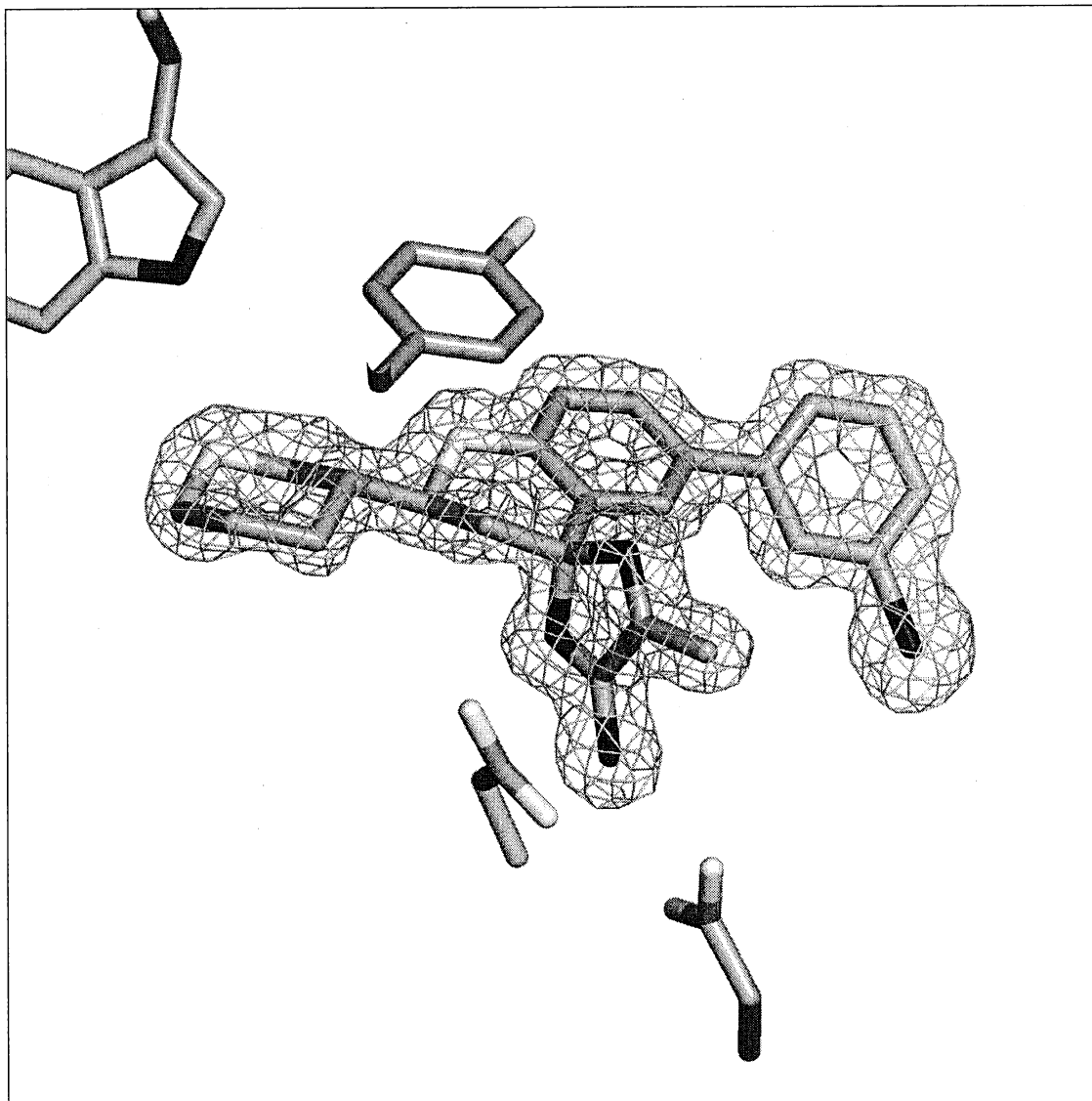


FIG. 2B

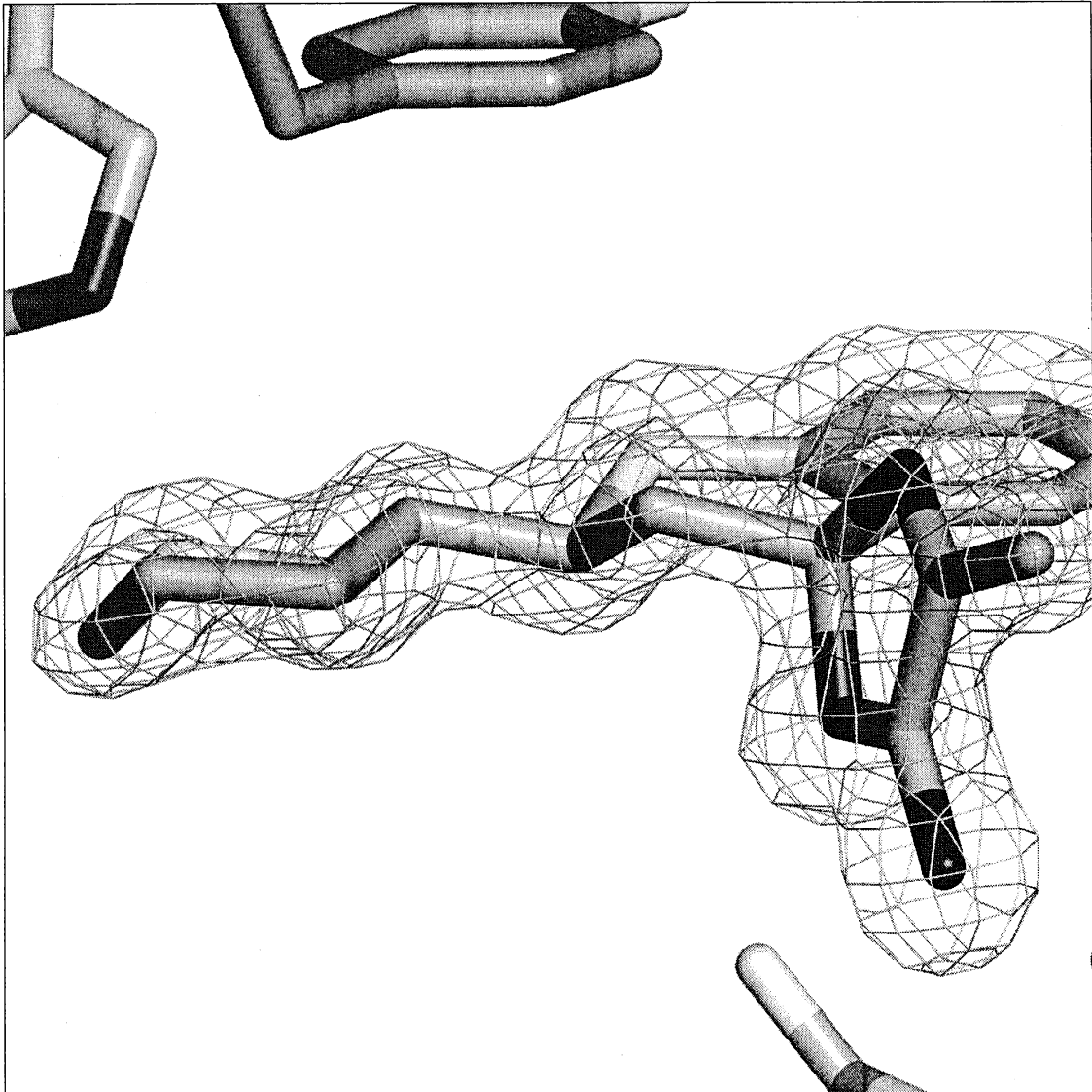


FIG. 3A

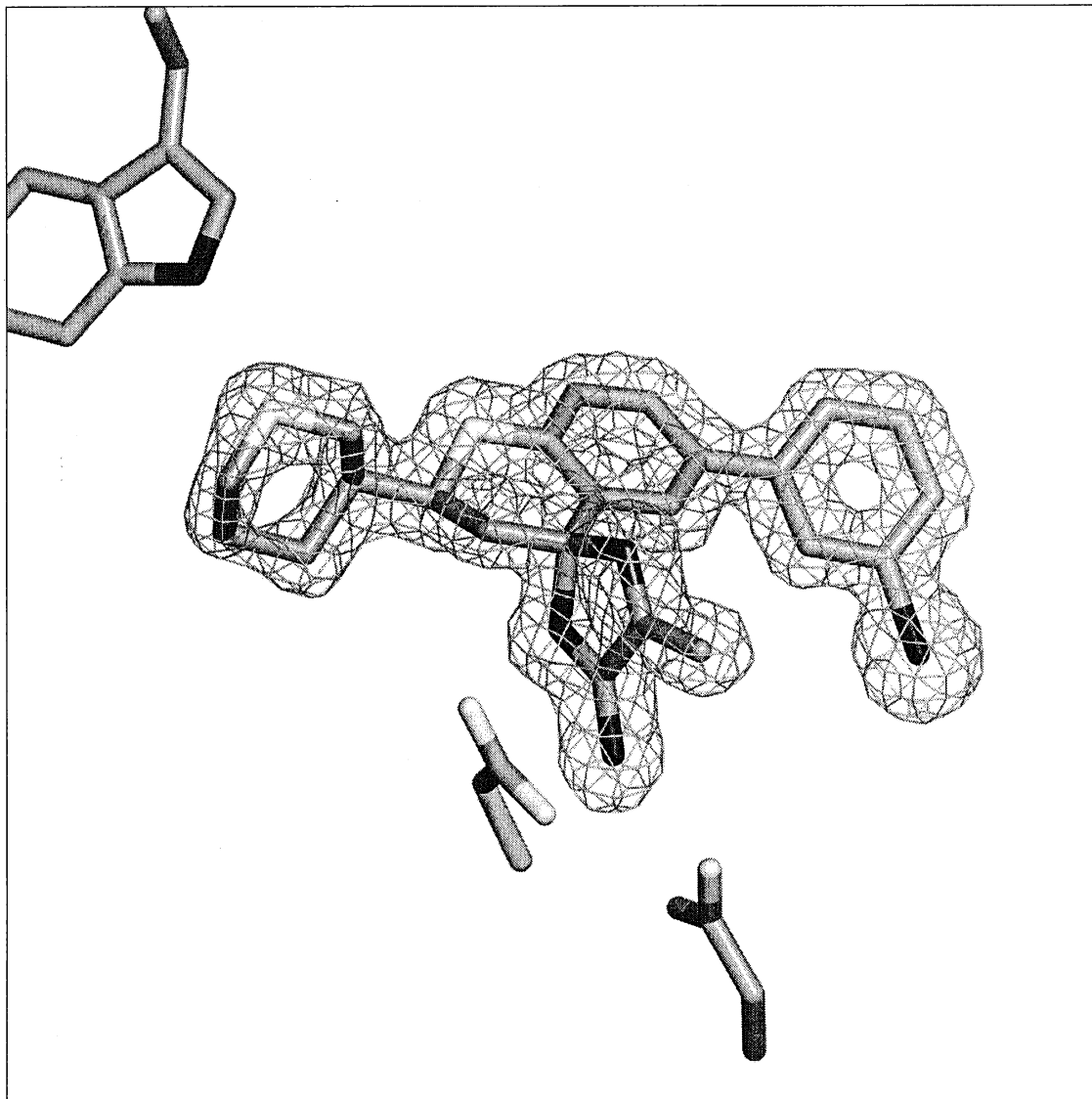
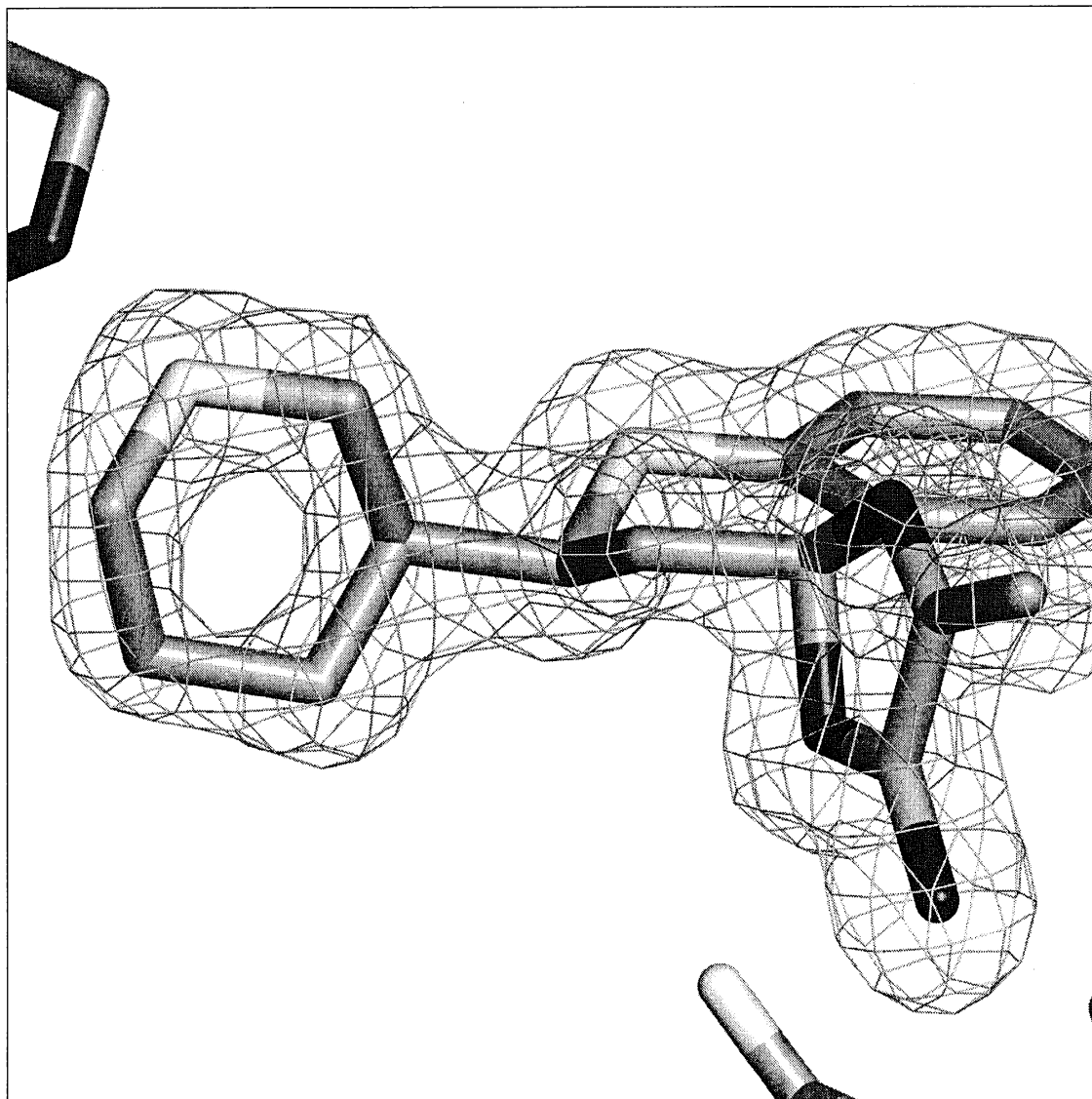


FIG. 3B



19492

7/8

FIG. 4A

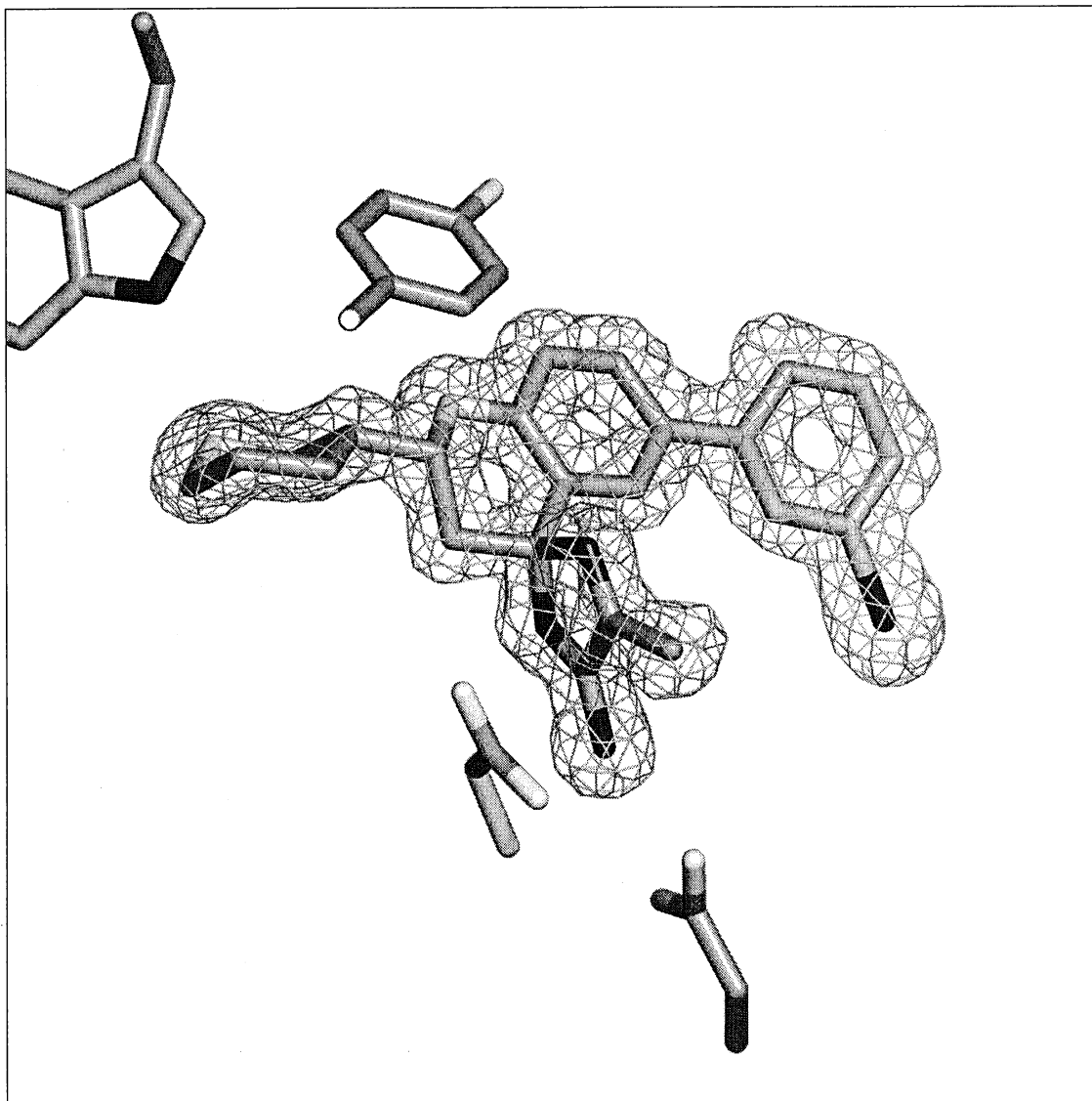


FIG. 4B

