



(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) 
1-0021148

(51)⁷ **C07D 213/74, A61K 31/135, A61P**
25/00, 31/12, 35/00, C07D 211/35

(13) **B**

(21) 1-2014-01646

(22) 22.10.2012

(86) PCT/EP2012/070900 22.10.2012

(87) WO2013/057322 25.04.2013

(30) 11382324.9 20.10.2011 EP

11382329.8 27.10.2011 EP

61/558,370 10.11.2011 US

61/558,369 10.11.2011 US

(45) 25.06.2019 375

(43) 25.12.2014 321

(73) ORYZON GENOMICS, S.A. (ES)

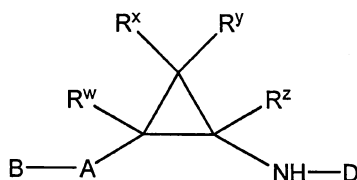
C/Sant Ferran, 74, E-08940 Cornellà de Llobregat, Spain

(72) ORTEGA MUNOZ, Alberto (ES), FYFE, Matthew Colin Thor (GB), MARTINELL PEDEMONTE, Marc (ES), ESTIARTE MARTINEZ, María de los Angeles (ES), VALLS VIDAL, Nuria (ES), KURZ, Guido (DE), CASTRO PALOMINO LARIA, Julio Cesar (DE)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **HỢP CHẤT (HETERO)ARYL XYCLOPROPYLAMIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ DEMETYLaza ĐẶC HIỆU LYSIN 1 (LSD1) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất (hetero)aryl xyclopropylamin có công thức I:**



I

trong đó các ký hiệu là như được xác định trong bản mô tả, hợp chất này được sử dụng trong trị liệu, bao gồm, ví dụ, trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý về thần kinh hoặc sự lây nhiễm virus.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất (hetero)aryl xyclopropylamin, cụ thể là hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic, cụ thể hơn là hợp chất có công thức I và Ia, mà được mô tả một cách chi tiết hơn sau đây trong bản mô tả này, để sử dụng trong trị liệu, bao gồm ví dụ, trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, bệnh thần kinh hoặc sự lây nhiễm virus.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự biểu hiện gen khác thường ở mô bị lây nhiễm so với mô bình thường là đặc điểm phổ biến của nhiều bệnh ở người. Điều này là đúng đối với bệnh ung thư và nhiều bệnh thần kinh mà được đặc trưng bởi các thay đổi trong kiểu biểu hiện gen. Kiểu biểu hiện gen được kiểm soát ở nhiều mức độ trong tế bào. Sự kiểm soát biểu hiện gen có thể xuất hiện thông qua các cải biến ADN: Sự methyl hóa gen khởi đầu ADN là có liên quan đến việc ức chế biểu hiện gen. Một vài chất ức chế sự methyl hóa ADN được chấp nhận để sử dụng lâm sàng bao gồm thuốc Vidaza™ đặc biệt thông dụng. Lớp cải biến khác bao gồm histon tạo ra khung protein mà ADN thường kết hợp với (được cuộn xung quanh) ở tế bào sinh vật có nhân điển hình. Histon đóng vai trò quan trọng trong tổ chức ADN và sự cuộn và nhả cuộn được điều hòa của ADN xung quanh histon là có tính quyết định trong kiểm soát việc biểu hiện gen - ADN đã được cuộn thường không dễ tiếp cận đối với sự phiên mã của gen. Nhiều cải biến histon đã được phát hiện bao gồm sự axetyl hóa histon, sự methyl hóa histon lysin, sự methyl hóa histon arginin, sự ubiquinyl hóa histon và sự sumoyl hóa histon, mà nhiều trong số các quá trình này làm thay đổi sự tiếp cận với ADN đã được kết hợp bởi bộ máy phiên mã tế bào. Các đích histon này đóng vai trò tuyển mộ nhiều phức hợp protein có liên quan đến sự phiên mã và kìm hãm. Số lượng các nghiên cứu ngày càng tăng đang tạo ra bức tranh phức tạp về cách các hỗn hợp đích histon khác nhau kiểm soát sự biểu hiện gen theo cách đặc

hiệu loại tế bào và thuật ngữ mới đã được đặt ra để khái quát khái niệm này: mã histon.

Đích histon nguyên mẫu là sự axetyl hóa histon. Histon axetyl transferaza và các histon deaxetylaza là các bộ máy xúc tác có liên quan đến sự điều biến của đích histon này mặc dù thông thường, các enzym này là các phần của các phức hợp multiprotein chứa các protein khác tham gia vào quá trình đọc và cải biến các đích histon. Thành phần của các phức hợp protein này thường đặc hiệu loại tế bào và thường bao gồm các chất điều hòa phiên mã, chất kìm hãm, chất đồng kìm hãm, thụ thể có liên quan đến sự điều biến biểu hiện gen (ví dụ, thụ thể estrogen hoặc androgen). Chất ức chế histon deaxetylaza làm thay đổi profin axetyl hóa histon của chất nhiễm sắc. Do đó, chất ức chế histon deaxetylaza như Vorinostat (SAHA), Trichostatin A (TSA) và nhiều chất ức chế khác được cho thấy là làm biến đổi sự biểu hiện gen trong nhiều mô hình thử nghiệm ở động vật in vitro và in vivo khác nhau. Về mặt lâm sàng, chất ức chế histon deaxetylaza đã chứng tỏ hoạt tính trong môi trường bệnh ung thư và đang được nghiên cứu đối với các dấu hiệu bệnh ung thư cũng như đối với các tình trạng bệnh thần kinh và các bệnh khác.

Cải biến khác mà có liên quan trong việc điều hòa biểu hiện gen là sự methyl hóa histon bao gồm sự methyl hóa lysin và arginin. Trạng thái methyl hóa của các histon lysin gần đây đã được cho thấy là đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa mạnh sự biểu hiện gen.

Nhóm enzym đã biết là histon lysin methyl transferaza và histon lysin demethylaza có liên quan đến các cải biến histon lysin. Một enzym histon lysin demethylaza ở người đặc biệt được gọi là Demethylaza đặc hiệu lysin 1 (Lysine Specific Demethylase-1 - LSD1) gần đây được phát hiện thấy (Shi et al. (2004) Cell 119:941) là có tham gia vào sự cải biến histon quyết định này. LSD1 có mức độ tương tự cấu trúc và độ đồng nhất/độ tương đồng axit amin nhiều với polyamin oxidaza và monoamin oxidaza, tất cả các enzym này (cụ thể là, MAO-A, MAO-B và LSD1) đều là amin oxidaza phụ thuộc flavin mà xúc tác cho sự oxy hóa liên kết nitơ-hydro và/hoặc liên kết nitơ-cacbon. LSD1 đã được xác định là đích được

quan tâm cho sự phát triển các thuốc mới để điều trị bệnh ung thư, các bệnh thần kinh và các tình trạng bệnh khác.

Hợp chất chứa xyclopropylamin đã được biết là ức chế nhiều đích quan trọng về mặt y học bao gồm các amin oxidaza như Monoamin Oxidaza A (MAO-A; hoặc MAOA), Monoamin Oxidaza B (MAO-B; hoặc MAOB) và Demetylaza đặc hiệu lysin 1 (LSD1). Tranylxypromin (còn được gọi là 2-phenylxyclopropylamin), mà là thành phần hoạt tính của thuốc Parnate® và một trong các ví dụ đã biết rõ nhất về xyclopropylamin là ức chế tất cả các enzym này. Vì sự ức chế MAO-A có thể gây ra các tác dụng phụ không mong muốn, nên có nhu cầu đối với việc tìm ra các chất dẫn xuất xyclopropylamin mà thể hiện hoạt tính ức chế LSD1 hiệu nghiệm trong khi không có hoặc có hoạt tính ức chế MAO-A được làm giảm một cách đáng kể.

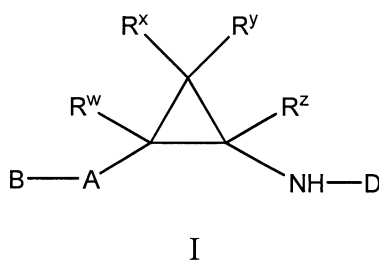
Do sự thiếu các quá trình điều trị đầy đủ đối với các tình trạng bệnh như bệnh ung thư và sự thoái hóa thần kinh, nên có nhu cầu không ngừng đối với các thuốc cải biến bệnh và thuốc tác động bằng cách ức chế các đích mới. Do đó, có nhu cầu đối với sự phát triển chất ức chế LSD1, cụ thể, các chất ức chế mà ức chế một cách chọn lọc LSD1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất (hetero)aryl xyclopropylamin, bao gồm hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic và cụ thể hợp chất I, Ia và Ia-1, như được mô tả và định nghĩa sau đây và trong bản mô tả này. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic và cụ thể là hợp chất có công thức I, Ia và Ia-1 và được phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic và cụ thể là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1 và chất mang được dụng và mô tả việc sử dụng chúng để điều trị bệnh. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic là để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic là để ức chế LSD1. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic và cụ thể là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, để sử dụng trong

điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở người. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic và cụ thể hợp chất có công thức I, Ia và Ia-1, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic và cụ thể là hợp chất có công thức I, Ia và Ia-1, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic và cụ thể là hợp chất có công thức I, Ia và Ia-1, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm virus.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C₁₋₄ alkyl)-, C₁₋₄ alkylen hoặc heteroC₁₋₄ alkylen;

D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$;

mỗi R^4 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy và C_{1-8} alkoxy;

mỗi R^5 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl hoặc R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N

mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO₂ và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹¹;

mỗi R⁹ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl;

mỗi R¹⁰ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkyl, xyclyl và xyclylC₁₋₈ alkyl, trong đó xyclyl hoặc gốc xyclyl trong xyclylC₁₋₈ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴;

mỗi R¹¹ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, halo, C₁₋₈ alkoxy, hydroxyl và -NR¹²R¹³;

mỗi R¹² và mỗi R¹³ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₈ alkyl;

mỗi R¹⁴ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure; và

mỗi R^w, R^x, R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C₁₋₄ alkyl;

với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol.

Tốt hơn nữa nếu hợp chất 2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexanol bị loại trừ.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi R^w, R^x, R^y và R^z là hydro, cụ thể là hợp chất có công thức Ia:



Ia

trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C_{1-4} alkyl)-, C_{1-4} alkylen hoặc hetero C_{1-4} alkylen;

D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylene- NR^7R^8 , $-C_{1-4}$ alkylene- $NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylene- NR^9COR^{10} , $-C_{1-4}$ alkylene- $NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylene- NR^9COOR^{10} , $-C_{1-4}$ alkylene- $NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylene- $NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylene- OH và $-C_{1-4}$ alkylene- $CONR^7R^8$;

mỗi R^4 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy và C_{1-8} alkoxy;

mỗi R^5 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl hoặc R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO_2 và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{11} ;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkyl, xyclyl và xyclyl C_{1-8} alkyl, trong đó xyclyl hoặc gốc xyclyl trong xyclyl C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, C_{1-8} alkoxy, hydroxyl và $-NR^{12}R^{13}$;

mỗi R^{12} và mỗi R^{13} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-8} alkyl; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, caramat và ure;

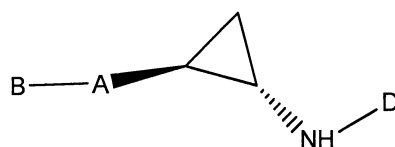
với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol.

Tốt hơn nữa nếu hợp chất 2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexanol bị loại trừ.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia như được xác định ở trên, trong đó các phần tử thế của gốc xyclopropyl -A-B và -NH-D có cấu trúc trans, cụ thể là hợp chất có công thức Ia-1:



Ia-1

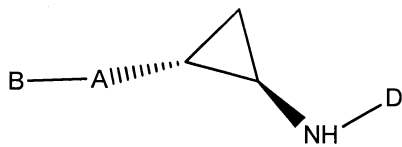
trong đó các nhóm và các biến của công thức Ia-1, bao gồm A, B, D, E, L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} và R^{14} được xác định ở trên đối với hợp chất có công thức Ia, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol.

Tốt hơn nữa nếu hợp chất 2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexanol bị loại trừ.

Việc thể hiện công thức hóa học nêu trên đối với hợp chất có công thức Ia-1 không dự định biểu thị hóa học lập thể tuyệt đối của hai tâm không đối xứng trên vòng xyclopropyl, mà chỉ là hóa học lập thể tương đối của chúng (cụ thể là, trans). Do đó, hợp chất có công thức Ia-1 tương tự có thể được thể hiện dưới dạng:



Do đó, hợp chất có công thức Ia-1 đề cập đến các chất đồng phân trans có hoạt tính quay quang riêng rẽ cũng như các hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được xác định ở trên, trong đó mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl, với điều kiện là ít nhất một trong số R^w , R^x , R^y và R^z không phải là hydro; hợp chất này được gọi là hợp chất có công thức Ib trong phần mô tả sau đây. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, R^w được chọn từ halo và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là từ flo và methyl và mỗi R^x , R^y và R^z là hydro. Hợp chất có công thức I, trong đó R^w được chọn từ halo và C_{1-4} alkyl, tốt hơn được chọn từ flo và methyl và mỗi R^x , R^y và R^z là hydro, được gọi là hợp chất có công thức Ic trong phần mô tả sau đây.

Sáng chế còn bao gồm tất cả các chất đồng phân, bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể và các hỗn hợp của chúng, của các hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic (như được mô tả trong bản mô tả này). Tất cả các muối và tất cả các solvat, tốt hơn là muối và solvat được dụng, của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, tất cả các dạng vật lý (bao gồm dạng vô định hình và dạng tinh thể) của bất kỳ hợp chất này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Cần phải hiểu rằng khi nội dung phần mô tả đề cập đến hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic bất kỳ thì, trừ khi có chỉ dẫn khác, lần lượt đề cập đến chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (một cách tương ứng), chất đồng phân bất kỳ của chúng (bao gồm chất đồng phân lập thể bất kỳ của chúng hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng), muối bất kỳ của chúng (bao gồm muối được dụng bất kỳ của chúng), solvat bất kỳ của chúng (bao gồm solvat được dụng bất kỳ của chúng) và dạng vật lý bất kỳ của chúng.

Hợp chất có công thức Ia, bao gồm cả hợp chất có công thức Ia-1, là hợp chất được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế. Hợp chất được ưu tiên nhất theo sáng chế là hợp chất có công thức Ia-1.

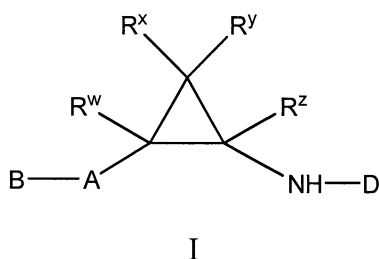
Hình vẽ hoặc công thức hóa học bất kỳ được đưa ra trong bản mô tả này được dự định biểu thị dạng chưa được đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu bằng đồng vị của các hợp chất theo sáng chế. Hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị có cấu trúc được biểu thị bởi các công thức được đưa ra trong bản mô tả này ngoài trừ việc một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng được chọn. Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, N, oxy, phospho, flo, clo và iot, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl và ^{125}I . Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị này có thể được sử dụng trong các nghiên cứu về trao đổi chất (tốt hơn là với ^{14}C), nghiên cứu động học của phản ứng (với, ví dụ ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc ghi ảnh (như ghi hình cắt lớp positron (PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (SPECT)) bao gồm thử nghiệm phân phối thuốc hoặc cơ chất trong mô hoặc trong điều trị bệnh bằng phóng xạ. Cụ thể là, hợp chất được đánh dấu bằng ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được đặc biệt ưu tiên đối với các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hơn nữa, sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri (cụ thể là, ^2H) có thể thu được một số ưu điểm trị liệu nhất định tạo ra từ độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, chu kỳ bán rã in vivo tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm. Được đặc biệt ưu tiên là dạng được đơteri hóa của các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng đơteri. Hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế nhìn chung có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được mô tả trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và quy trình điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu bằng đồng vị có sẵn cho chất phản ứng không được đánh dấu bằng đồng vị. Ngoài dạng chưa được đánh dấu, tất cả các dạng được đánh dấu bằng đồng vị của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ib hoặc Ic, các phần tử thế -A-B và -NH-D trên gốc xyclopropyl tốt hơn nếu có cấu trúc trans.

Các hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic là các chất ức chế hiệu nghiệm của LSD1 và vì vậy có thể hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh bất kỳ có liên quan đến LSD1.

Do đó, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic và chất mang dược dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I:



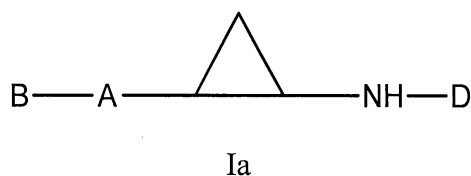
trong đó các nhóm và các biến trong công thức I, bao gồm A, B, D, R^w, R^x, R^y và R^z, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

và chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức Ia:



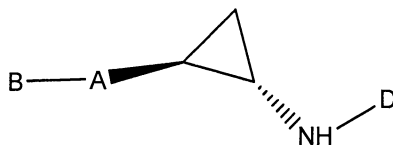
trong đó các nhóm và các biến trong công thức Ia, bao gồm A, B và D, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

và chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức Ia-1:



Ia-1

trong đó các nhóm và các biến trong công thức Ia-1, bao gồm A, B và D, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

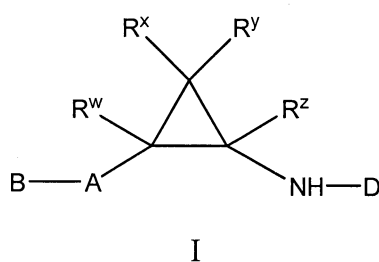
và chất mang được dụng.

Các phương án được ưu tiên của các hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic, ví dụ, để sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế, được định nghĩa và được mô chi tiết hơn dưới đây trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh bao gồm việc cho bệnh nhân (tốt hơn là người) cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được nêu ở trên hoặc như được xác định trong các phương án của nó được mô tả dưới đây) hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh. Theo một phương án, bệnh này là bệnh có liên quan đến LSD1.

Theo khía cạnh liên quan, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được nêu ở trên hoặc như được xác định trong các phương án của nó như được nêu dưới đây) để sử dụng làm thuốc. Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh có liên quan đến LSD1.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



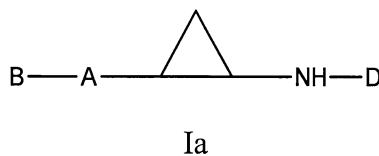
trong đó các nhóm và các biến trong công thức I, bao gồm A, B, D, R^w, R^x, R^y và R^z, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia:



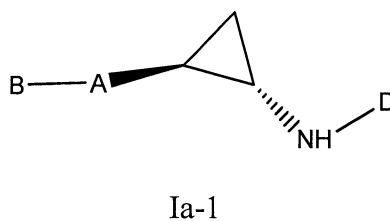
trong đó các nhóm và các biến trong công thức Ia, bao gồm A, B và D, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

để sử dụng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia-1:



trong đó các nhóm và các biến trong công thức Ia-1, bao gồm A, B và D, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

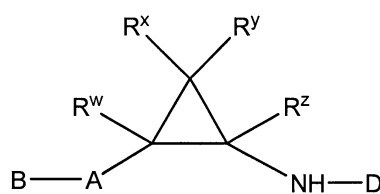
để sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính LSD1 bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic đủ để ức chế hoạt tính LSD1. Tốt hơn là, bệnh nhân là người. Theo khía cạnh liên quan, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng làm chất ức chế LSD1. Các phương án được ưu tiên của các hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic để sử dụng trong bản mô tả này là như được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân (tốt hơn là người) cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc như được xác định theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) đủ để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư này. Theo khía cạnh liên quan, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh ung thư não, bệnh ung thư da, bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính, bệnh bạch cầu limphô mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính (ALL) hoặc bệnh bạch cầu tế bào nhung mao), u bạch huyết và u tủy, bao gồm việc cho bệnh nhân (tốt hơn là người) cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc như được xác định theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) đủ để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư này. Theo khía cạnh cụ thể hơn, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư tuyến tiền liệt, não, trực tràng-ruột kết, phổi, vú, da và máu. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư não. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh

ung thư là bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính, bệnh bạch cầu limphô mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính (ALL) hoặc bệnh bạch cầu tế bào nhung mao). Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư trực tràng-ruột kết. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là u bạch huyết. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là u tủy. Theo phương án được ưu tiên, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic đủ để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư. Theo khía cạnh được ưu tiên, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic là lượng đủ để ức chế LSD1. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức methyl hóa histon. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức methyl hóa histon-3 lysin-4. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức methyl hóa histon-3 lysin-9. Mặc dù sáng chế mô tả cả việc điều trị và ngăn ngừa bệnh ung thư, nhưng điều trị bệnh ung thư được đặc biệt ưu tiên.

Do đó, theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân (tốt hơn là người) cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hợp chất có công thức I:



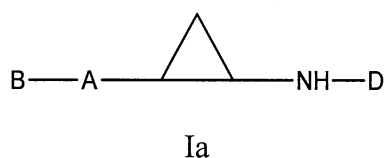
I

trong đó các nhóm và các biến trong công thức I, bao gồm A, B, D, R^w, R^x, R^y và R^z, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân (tốt hơn là người) cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hợp chất có công thức Ia:

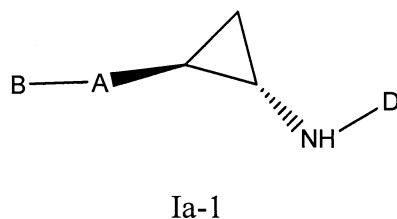


trong đó các nhóm và các biến trong công thức Ia, bao gồm A, B và D, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân (tốt hơn là người) cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hợp chất có công thức Ia-1:



trong đó các nhóm và các biến trong công thức Ia-1, bao gồm A, B và D, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

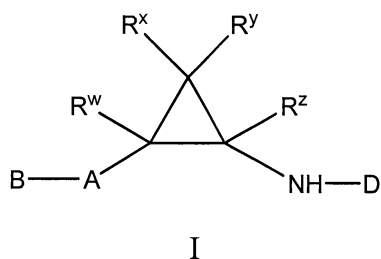
2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol.

Theo khía cạnh liên quan, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc như được xác định theo các phương

án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này), để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư. Theo khía cạnh liên quan khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh ung thư não, bệnh ung thư da, bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính, bệnh bạch cầu limphô mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính (ALL) hoặc bệnh bạch cầu tế bào nhúng mao), u bạch huyết và u tủy. Theo khía cạnh cụ thể hơn, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư tuyến tiền liệt, não, trực tràng-ruột kết, phổi, vú, da và máu. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư não. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính, bệnh bạch cầu limphô mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính (ALL) hoặc bệnh bạch cầu tế bào nhúng mao). Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là bệnh ung thư trực tràng-ruột kết. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là u bạch huyết. Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh ung thư là u tủy. Theo phương án được ưu tiên, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic đủ để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư được sử dụng. Theo khía cạnh được ưu tiên, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic là lượng đủ để ức chế LSD1. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức methyl hóa histon. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức methyl hóa histon-3 lysin-4. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức methyl hóa histon-3 lysin-9.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



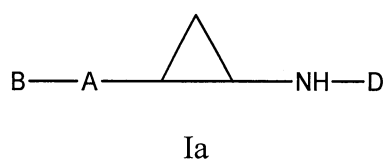
trong đó các nhóm và các biến trong công thức I, bao gồm A, B, D, R^w, R^x, R^y và R^z, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia:



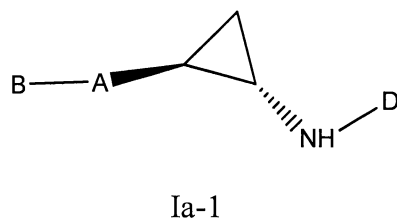
trong đó các nhóm và các biến trong công thức Ia, bao gồm A, B và D, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia-1:



trong đó các nhóm và các biến trong công thức Ia-1, bao gồm A, B và D, được xác định ở trên, với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh (ví dụ, bệnh thoái hóa thần kinh) bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) đủ để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh. Theo khía cạnh liên quan, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh, trong đó các bệnh thần kinh được chọn từ bệnh trầm cảm, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy hoặc bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, cụ thể từ bệnh trầm cảm, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh Parkinson hoặc bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bao gồm việc cho bệnh nhân (tốt hơn là người) cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc như được xác định theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) đủ để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh này. Theo phương án được ưu tiên, phương pháp bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic đủ để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh. Theo khía cạnh được ưu tiên, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic là lượng đủ để ức chế LSD1. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức methyl hóa histon. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức methyl hóa histon-3 lysin-4. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức methyl hóa histon-3 lysin-9.

Theo khía cạnh liên quan khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh (ví dụ, bệnh thoái hóa thần kinh). Theo một phương án, các bệnh

thần kinh được chọn từ bệnh trầm cảm, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy và bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, cụ thể từ bệnh trầm cảm, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh Parkinson và bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy. Theo phương án được ưu tiên, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic đủ để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh được sử dụng. Theo khía cạnh được ưu tiên, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic là lượng đủ để ức chế LSD1. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức metyl hóa histon. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức metyl hóa histon-3 lysin-4. Theo khía cạnh được ưu tiên khác, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu là lượng đủ để điều hòa mức metyl hóa histon-3 lysin-9.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm virus bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị (tốt hơn là người) dùng lượng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) đủ để điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm virus. Theo khía cạnh liên quan, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm virus. Theo một phương án cụ thể, sự lây nhiễm virus là sự lây nhiễm virus ecpet. Theo phương án cụ thể hơn, sự lây nhiễm virus ecpet gây ra bởi và/hoặc có liên quan đến virus ecpet được chọn từ virus HSV-1, HSV-2 và Epstein-Barr. Theo phương án khác, sự lây nhiễm virus gây ra bởi và/hoặc có liên quan đến HIV. Theo phương án khác, sự lây nhiễm virus gây ra bởi và/hoặc có liên quan đến Hepadnavirus (cụ thể là virus thuộc họ Hepadnaviridae), cụ thể virus viêm gan B (HBV). Theo phương án khác, sự lây nhiễm virus gây ra bởi và/hoặc có liên quan đến Flavivirus (cụ thể là virus thuộc họ Flaviviridae), cụ thể, virus viêm gan C (HCV), virus gây bệnh sốt vàng, virus West Nile, virus Dengue hoặc virus viêm não Nhật Bản và tốt hơn nữa là HCV. Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa

sự tái hoạt động của virus sau trạng thái ẩn, phương pháp này bao gồm cho cá thể (tốt hơn là người) dùng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này). Do đó, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự tái hoạt động của virus sau trạng thái ẩn. Theo phương án cụ thể, virus tái hoạt động là virus ecpet. Theo phương án cụ thể hơn, virus ecpet tái hoạt động được chọn từ HSV-1, HSV-2 và virus Epstein-Barr. Theo phương án cụ thể hơn, virus tái hoạt động là HSV. Theo phương án cụ thể hơn nữa, virus tái hoạt động là HIV.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư. Theo phương án được ưu tiên, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng-r ruột kết, bệnh ung thư não, bệnh ung thư da, bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính, bệnh bạch cầu limphô mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính (ALL) hoặc bệnh bạch cầu tế bào nhúng mao), bệnh u bạch huyết và bệnh u tủy.

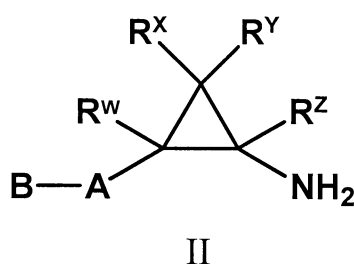
Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh (ví dụ, bệnh thoái hóa thần kinh). Theo phương án được ưu tiên, các bệnh thần kinh được chọn từ bệnh trầm cảm, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy hoặc bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, cụ thể từ bệnh trầm cảm, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh Parkinson và bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm virus. Theo phương án được ưu tiên, sự lây nhiễm virus là sự lây nhiễm virus ecpet (ví dụ, sự lây nhiễm virus ecpet gây ra bởi và/hoặc có liên quan đến virus ecpet được chọn từ HSV-1, HSV-2 và virus Epstein-Barr) hoặc sự lây nhiễm virus gây ra bởi và/hoặc có liên quan đến HIV. Theo phương án được ưu tiên khác, sự lây nhiễm virus gây ra bởi và/hoặc có liên quan đến Hepadnavirus, cụ thể, virus viêm gan B (HBV). Theo phương án khác, sự lây nhiễm virus gây ra bởi và/hoặc có liên quan đến Flavivirus, cụ thể virus viêm gan C (HCV), virus gây bệnh sốt vàng, virus West Nile, virus Dengue hoặc virus viêm não Nhật Bản và tốt hơn nữa là HCV.

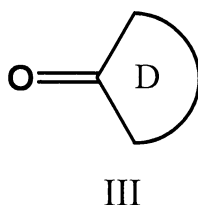
Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (như được xác định ở trên hoặc theo các phương án được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này) để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa sự tái hoạt động của virus sau trạng thái ẩn. Theo phương án được ưu tiên, virus tái hoạt động là virus ecpet (ví dụ, HSV-1, HSV-2 hoặc virus Epstein-Barr), HSV hoặc HIV.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp xác định hợp chất là chất ức chế chọn lọc của LSD1, phương pháp này bao gồm lựa chọn hoặc tạo ra hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic như được mô tả trong bản mô tả này và xác định khả năng của hợp chất này để ức chế LSD1 và MAO-A và/hoặc MAO-B, trong đó hợp chất ức chế LSD1 đến mức độ lớn hơn so với MAO-A và/hoặc MAO-B được xác định là chất ức chế LSD1 chọn lọc. Hợp chất theo khía cạnh này là chất ức chế LSD1 có thể được sử dụng để điều trị bệnh, cụ thể, bệnh ở người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức I hoặc muối của chúng, bao gồm cho hợp chất có công thức II:



trong đó A, B, R^w, R^x, R^y, R^z có nghĩa được xác định ở trên đối với hợp chất có công thức I, phản ứng với hợp chất có công thức III:



trong đó D có nghĩa được xác định ở trên đối với hợp chất có công thức I và trong đó (các) nhóm R³ trên vòng D tùy ý được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ,

trong điều kiện có mặt chất khử, tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ bất kỳ mà có thể có mặt. Chất khử có thể là, ví dụ, bohydrua, như natri bohydrua hoặc natri triaxetoxibohydrua.

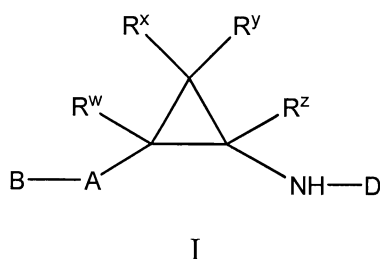
Trừ khi được xác định theo cách khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Mặc dù các phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế, tuy nhiên các phương pháp và nguyên liệu thích hợp sẽ được mô tả dưới đây. Trong trường hợp có mâu thuẫn, phần mô tả này, bao gồm các định nghĩa, sẽ có tính quyết định. Ngoài ra, các nguyên liệu, phương pháp và ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa và không được dự định là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sau đây và từ các điểm yêu cầu bảo hộ.

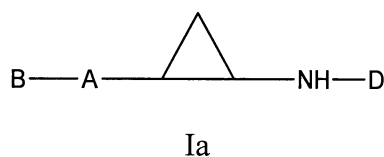
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế mô tả việc xác định các hợp chất, các hợp chất này được sử dụng trong điều trị và ngăn ngừa bệnh. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic, được phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic và chất mang dược dụng, các hợp chất này được sử dụng để điều trị bệnh. Một ứng dụng của các hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic là để điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:

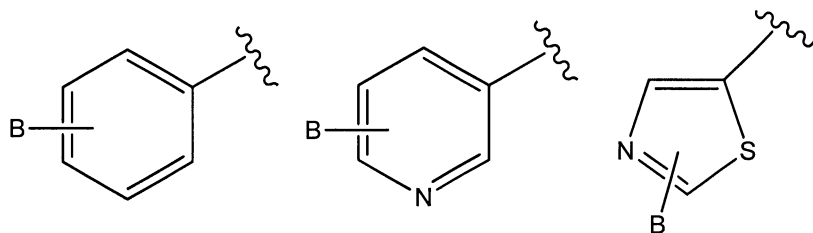


Trong hợp chất có công thức I, mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl. Theo một phương án, mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, flo và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là từ hydro, flo và metyl. Theo phương án khác, mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro và flo. Theo phương án khác, R^w là flo và mỗi R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl; tốt hơn là, R^w là flo và mỗi R^x , R^y và R^z là hydro. Theo phương án khác, R^z là flo và mỗi R^w , R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl; tốt hơn là, R^z là flo và mỗi R^w , R^x và R^y là hydro. Theo phương án khác, R^w và R^z là flo và mỗi R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl; tốt hơn là, R^w và R^z là flo và mỗi R^x và R^y là hydro. Theo phương án được ưu tiên, R^w được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là từ hydro, flo và metyl và mỗi R^x , R^y và R^z là hydro. Theo phương án được ưu tiên hơn, mỗi R^w , R^x , R^y và R^z là hydro. Hợp chất có công thức I, trong đó mỗi R^w , R^x , R^y và R^z là hydro là hợp chất có công thức Ia, mà có thể được biểu thị như sau:



Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức I, mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl, với điều kiện là ít nhất một gốc không phải là hydro, đây là hợp chất có công thức Ib. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, R^w được chọn từ halo và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là flo và metyl và mỗi R^x , R^y và R^z là hydro. Hợp chất có công thức I, trong đó R^w được chọn từ halo và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là flo và metyl và mỗi R^x , R^y và R^z là hydro là hợp chất có công thức Ic. Tốt hơn là, trong hợp chất có công thức Ic, R^w là metyl.

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, nhóm A là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo một phương án, A là aryl (tốt hơn là phenyl hoặc naphtyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo phương án cụ thể, A là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo phương án cụ thể khác, A là naphtyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo phương án khác, A là heteroaryl (tốt hơn là heteroaryl một vòng), tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo phương án được ưu tiên, A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Tốt hơn là, A là aryl một vòng (cụ thể là, phenyl) hoặc heteroaryl một vòng, trong đó aryl một vòng hoặc heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Tốt hơn nữa, A là phenyl, pyridyl, thiophenyl, pyrrolyl, furanyl hoặc thiazolyl, trong đó A (cụ thể là, phenyl, pyridyl, thiophenyl, pyrrolyl, furanyl hoặc thiazolyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Tốt hơn nữa, A là phenyl, pyridyl, thiazolyl hoặc thiophenyl, trong đó A (cụ thể là, phenyl, pyridyl, thiazolyl hoặc thiophenyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Tốt hơn nữa, A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Thậm chí tốt hơn nữa, A là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl, như được thể hiện dưới đây:



trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo một phương án, A là phenyl hoặc pyridyl, tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl. Theo phương án khác, A là phenyl. Theo phương án khác, A là pyridyl, tốt hơn là 3-pyridyl. Theo phương án khác, A là thiazolyl, tốt hơn là 5-thiazolyl. Theo một phương án, A có 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^1 . Theo phương án khác, A có 0 hoặc 1 phần tử thế R^1 . Theo phương án khác, A có 0 phần tử thế R^1 . Theo phương án khác, A có 1 hoặc 2 phần tử thế R^1 . Theo phương án khác, A có 1 phần tử thế R^1 . Theo các phương án đã được đề cập ở trên, trong đó A có 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^1 , số lượng tổng cộng của các phần tử thế R^1 được xác định, kể cả khả năng là B có thể là R^1 . Do đó, nếu A có 0 các phần tử thế R^1 , thì B không phải là R^1 .

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, B là hydro, R^1 hoặc -L-E. Theo một phương án, B là -L-E. Theo phương án được ưu tiên, B là hydro hoặc R^1 . Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, B là hydro. Theo phương án khác, B là R^1 .

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 . Theo một phương án, E là nhóm aryl (ví dụ, phenyl, naphtyl hoặc antraxenyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 . Theo phương án khác, E là nhóm heteroaryl (ví dụ, pyridinyl, thiophenyl, pyrrolyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolyl, indolyl, pyrazolyl, indazolyl, imidazolyl hoặc benzimidazolyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 . Tốt hơn, E là aryl một vòng (cụ thể là, phenyl) hoặc heteroaryl một vòng, trong đó aryl một vòng hoặc heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 . Theo một phương án, E có 0, 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^2 . Theo phương án khác, E có 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^2 . Theo phương án khác, E có 0 hoặc 1 phần tử thế R^2 . Theo phương án khác, E có 0 phần tử thế R^2 . Theo phương án khác, E có 1 phần tử thế R^2 . Tốt hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 . Theo một phương án, E là phenyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba R^2 . Theo phương án khác, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai R^2 . Theo phương án khác, E là phenyl tùy ý được thế bằng một R^2 . Theo

phương án khác, E là phenyl. Theo phương án khác, E là phenyl được thế bằng một, hai hoặc ba, tốt hơn là một hoặc hai R^2 . Theo phương án được ưu tiên khác, E là heteroaryl, tốt hơn là heteroaryl một vòng, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (tốt hơn là một, hai hoặc ba) R^2 . Theo một phương án, E là heteroaryl, tốt hơn là heteroaryl một vòng. Theo phương án khác, E là heteroaryl (tốt hơn là heteroaryl một vòng) được thế bằng một, hai hoặc ba, tốt hơn là một hoặc hai, R^2 .

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C₁₋₄ alkyl)-, C₁₋₄ alkylene hoặc heteroC₁₋₄ alkylene. Tốt hơn, heteroC₁₋₄ alkylene là -(CH₂)_x-NH- hoặc -(CH₂)_x-O-, trong đó x là 1, 2, 3 hoặc 4; tốt hơn nữa, các nhóm -(CH₂)_x-NH- hoặc -(CH₂)_x-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -(CH₂)_x-. Tốt hơn nữa, heteroC₁₋₄ alkylene là -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- và -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo một phương án, L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C₁₋₄ alkyl)-, -CH₂-, CH₂-CH₂-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-. Theo phương án được ưu tiên, L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C₁₋₄ alkyl)-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, L là liên kết hoặc -CH₂-O-. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, L là liên kết. Theo phương án khác, L là -O-, -NH-, -N(C₁₋₄ alkyl)-, C₁₋₄ alkylene hoặc heteroC₁₋₄ alkylene; tốt hơn, L là -O-, -NH-, -N(C₁₋₄ alkyl)-, -CH₂-, CH₂-CH₂-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-; tốt hơn nữa, L là -O-, -NH-, -N(C₁₋₄ alkyl)-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-; thậm chí tốt hơn nữa, L là -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-; còn tốt hơn nữa, L là -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-; và đặc biệt tốt, L là -CH₂-O-. Tốt hơn, trong tất cả các phương án này, các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo một phương án, B là -L-E; E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- và -CH₂-O- lần lượt

được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm $-\text{CH}_2-$. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là liên kết, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{O}-$, trong đó các nhóm $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ và $-\text{CH}_2-\text{O}-$ lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm $-\text{CH}_2-$. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là liên kết hoặc $-\text{CH}_2-\text{O}-$, trong đó nhóm $-\text{CH}_2-\text{O}-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-\text{CH}_2-$. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là liên kết hoặc $-\text{CH}_2-\text{O}-$, trong đó nhóm $-\text{CH}_2-\text{O}-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-\text{CH}_2-$. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là liên kết. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là liên kết. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là liên kết. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là aryl hoặc heteroaryl; và L là liên kết. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là $-\text{CH}_2-\text{O}-$, trong đó nhóm $-\text{CH}_2-\text{O}-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-\text{CH}_2-$. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là $-\text{CH}_2-\text{O}-$, trong đó nhóm $-\text{CH}_2-\text{O}-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-\text{CH}_2-$. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là heteroaryl (tốt hơn là heteroaryl một vòng, tốt hơn nữa là pyridinyl), trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là $-\text{CH}_2-\text{O}-$, trong đó nhóm $-\text{CH}_2-\text{O}-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-\text{CH}_2-$. Theo phương án khác, B là $-\text{L}-\text{E}$; E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})-$, C_{1-4} alkylen hoặc $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ và tốt hơn nữa, L là $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ hoặc $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ trong đó nhóm $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N và với vòng E thông qua nhóm $-\text{CH}_2-$. Theo phương án khác, B

là -L-E; E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và L là -NH- hoặc -CH₂-NH-, trong đó nhóm -CH₂-NH- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, mỗi R^1 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure. Khi có nhiều hơn một R^1 làm phần tử thế trên vòng A, chúng có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một phương án, mỗi R^1 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, amino, amido, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl (ví dụ, metyl), haloC₁₋₄ alkyl (ví dụ, triflometyl), C₁₋₄ alkoxy (ví dụ, metoxy) và C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl), tốt hơn là mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl (ví dụ, metyl) và C₁₋₄ alkoxy (ví dụ, metoxy). Theo phương án khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₃₋₆ xycloalkyl.

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, mỗi R^2 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure. Khi có nhiều hơn một R^2 làm phần tử thế trên vòng E, chúng có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một phương án, mỗi R^2 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, xyclyl, hydroxyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfonamit và C₁₋₈ alkoxy. Tốt hơn là, mỗi R^2 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, xyclyl, hydroxyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, N-sulfonamido và C₁₋₈ alkoxy; tốt hơn nữa, mỗi R^2 độc

lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, N-sulfonamido và C_{1-8} alkoxy. Theo phương án khác, mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halo (ví dụ, flo hoặc clo), halo C_{1-8} alkyl (ví dụ, triflometyl) và sulfonamit (tốt hơn là N-sulfonamido). Theo phương án khác, mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl và N-sulfonamido. Theo phương án khác, mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl và $-NR'SO_2R$ (trong đó R và R' là như được mô tả trong bản mô tả này dưới đây; tốt hơn nếu R' là H và R là C_{1-8} alkyl (ví dụ, metyl, etyl hoặc isopropyl) hoặc R' là H và R là phenyl tùy ý được thế). Theo phương án khác, mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl và $-NHSO_2R$ (trong đó R là C_{1-8} alkyl (ví dụ, metyl, etyl hoặc isopropyl), phenyl tùy ý được thế (ví dụ, phenyl, 2-xyanophenyl, 3-xyanophenyl, 4-xyanophenyl, 2-aminophenyl, 3-aminophenyl hoặc 4-aminophenyl), heteroxycloalkyl tùy ý được thế (ví dụ, piperazin-1-yl) hoặc heteroaryl tùy ý được thế (ví dụ, 3-pyridyl hoặc 6-amino-3-pyridyl)). Theo phương án khác, mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halo và halo C_{1-8} alkyl. Theo phương án khác, mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, halo và halo C_{1-4} alkyl. Theo phương án khác, mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydroxyl, clo, flo hoặc triflometyl. Theo phương án khác, vòng E được thế bằng một R^2 và R^2 là $-NHSO_2R$, trong đó R là C_{1-8} alkyl (ví dụ, metyl, etyl hoặc isopropyl), phenyl tùy ý được thế (ví dụ, phenyl hoặc 2-xyanophenyl), heteroxycloalkyl tùy ý được thế (ví dụ, piperazin-1-yl) hoặc heteroaryl tùy ý được thế (ví dụ, 3-pyridyl hoặc 6-amino-3-pyridyl).

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, tạo thành cấu trúc cầu nối), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng (cụ thể là, tạo thành vòng spiro) và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 .

Do đó, nhóm xycloalkyl trong D luôn được thế bằng một hoặc hai nhóm R^3 , mà có thể là giống hoặc khác nhau và có thể đặt ở vị trí có thể thế bất kỳ của nhóm xycloalkyl, tốt hơn là trên các nguyên tử C của vòng khác nhau, nhưng tốt hơn là không trên nguyên tử C của vòng liên kết nhóm xycloalkyl với phần còn lại của phân tử. Tốt hơn là, nhóm R^3 (hoặc một trong hai nhóm R^3 , nếu hai nhóm R^3 có mặt) được đặt ở nguyên tử C đối lập nhất với nguyên tử C liên kết nhóm xycloalkyl với phần còn lại của hợp chất có công thức I, điều này có nghĩa là sự bố trí giống như “1,4” hoặc giống như “para” đối với vòng xyclobutyl và xyclohexyl và sự bố trí giống như “1,3” hoặc giống như “meta” đối với vòng xyclopentyl và xycloheptyl. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một nhóm R^3 trên nhóm xycloalkyl. Nhóm xycloalkyl này có thể có một hoặc nhiều phần tử thế R^4 bổ sung khác, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau và có thể được đặt ở vị trí có thể thế bất kỳ của nhóm xycloalkyl. Ngoài ra, nhóm xycloalkyl có thể được ngưng tụ với vòng thứ hai hoặc tạo thành cấu trúc cầu nối hoặc spiro, như được xác định chi tiết hơn ở trên.

Theo một phương án, D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, tốt hơn là nhóm xyclohexyl, trong đó nhóm xycloalkyl này (tốt hơn là xyclohexyl) có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl này (tốt hơn là xyclohexyl) tùy ý được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác

loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 .

Theo phương án được ưu tiên, D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, tốt hơn là nhóm xyclohexyl, trong đó nhóm xycloalkyl này (tốt hơn là xyclohexyl) có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, tốt hơn là nhóm xyclohexyl, trong đó nhóm xycloalkyl này (tốt hơn là xyclohexyl) có một phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, tốt hơn là nhóm xyclohexyl, trong đó nhóm xycloalkyl này (tốt hơn là xyclohexyl) có một phần tử thế R^3 .

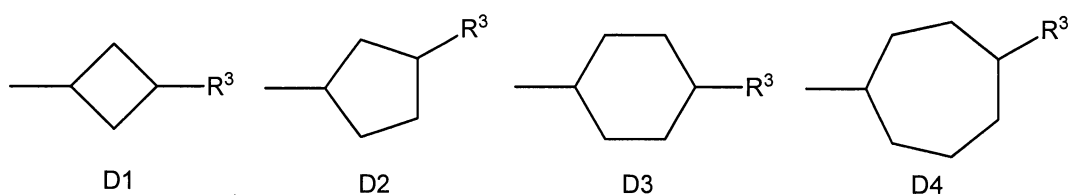
Theo phương án khác, D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, tốt hơn là nhóm xyclohexyl, trong đó nhóm xycloalkyl này (tốt hơn là xyclohexyl) có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl (tốt hơn là xyclohexyl) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 .

Theo phương án khác, D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, tốt hơn là nhóm xyclohexyl, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl này được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl.

Theo phương án khác, D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, tốt hơn là nhóm xyclohexyl, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl

này được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 .

Theo phương án được ưu tiên, D được chọn từ D1, D2, D3 và D4:



trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý được thế bằng một R^3 khác và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ,

trong đó vòng xyclobutyl trong D1 tùy ý:

(a) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của vòng xyclobutyl trong D1, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(b) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với vòng xyclobutyl trong D1 qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

và trong đó vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý:

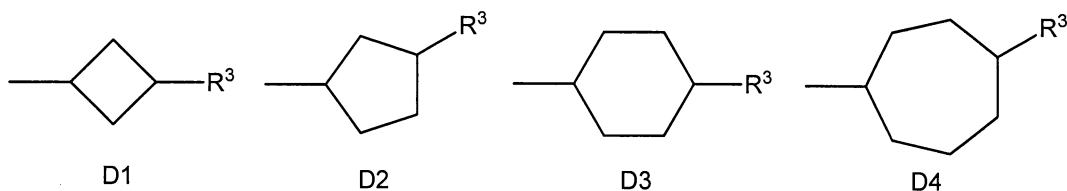
(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là của vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 hoặc vòng xycloheptyl trong D4), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, với vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 hoặc vòng xycloheptyl trong D4) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 .

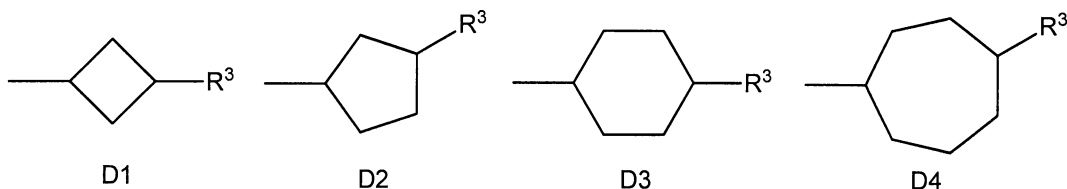
Cần phải hiểu rằng liên kết với phần đối diện của R^3 được thể hiện trong các công thức D1, D2, D3 và D4 nêu trên biểu thị vị trí liên kết của nhóm D1, D2, D3 hoặc D4 tương ứng với phần còn lại của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic.

Theo phương án được ưu tiên khác, D được chọn từ D1, D2, D3 và D4:



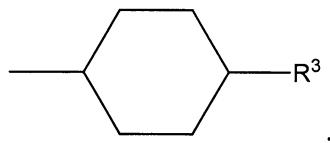
trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý được thế bằng một R^3 khác và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo phương án được ưu tiên khác, D được chọn từ D1, D2, D3 và D4:



trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, D là:



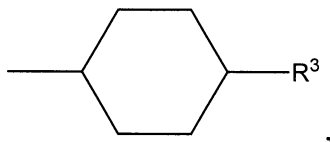
trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý được thế bằng một R³ khác và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴ và trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁵; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴ và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

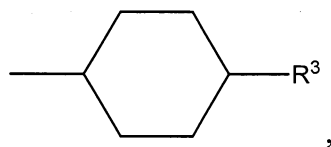
(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó

phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

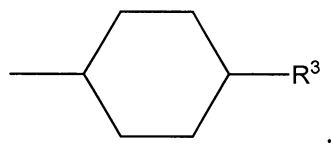
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 .

Theo phương án được ưu tiên hơn, D là:

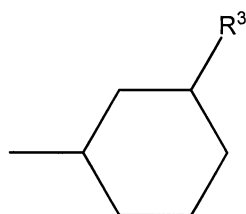


trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, D là:

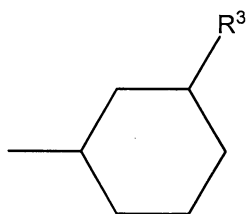


Theo phương án khác, D là nhóm có công thức:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo phương án khác, D là nhóm có công thức:



Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$. Khi R^3 là oxo (cụ thể là nhóm có công thức $=O$), thì có thể không có phần tử thế khác (hoặc R^3 , nếu R^3 thứ hai có mặt hoặc R^4) ở vị trí đó, cụ thể là trên nguyên tử C, trên đó nhóm oxo được đặt. Ngoài ra, cần phải hiểu rằng, nếu R^3 trong bất kỳ trong số các công thức D1, D2, D3 hoặc D4 nêu trên là oxo (cụ thể là $=O$), thì nhóm oxo này được liên kết với vòng xycloalkyl tương ứng thông qua liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 trên hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic.

Theo một phương án, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-CONR^7R^8$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-OH$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-OH$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-OH$ và oxo. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án khác, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-OH$. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$. Tốt hơn là, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$ là $-C_{1-2}$ alkylen- $-NR^7R^8$. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

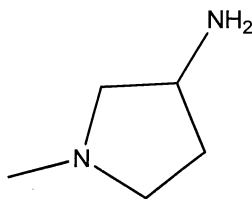
Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$. Theo phương án được ưu tiên, chỉ có một R^3 .

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, mỗi R^4 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy và C_{1-8} alkoxy. Tốt hơn là, mỗi R^4 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo và C_{1-8} alkoxy. Tốt hơn nữa, mỗi R^4 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo và C_{1-4} alkoxy.

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl hoặc R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng

này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO₂ và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹¹. Tốt hơn là, gốc alkyl được mô tả trên đây hoặc dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm (ví dụ, trong nhóm R¹²R¹³N-C₁₋₈ alkyl hoặc hydroxyC₁₋₈ alkyl), là C₁₋₄ alkyl, tốt hơn nữa nếu là C₁₋₂ alkyl. Theo một phương án, mỗi R⁷ và mỗi R⁸ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₈ alkyl, R¹²R¹³N-C₁₋₈ alkyl (tốt hơn là H₂N-C₁₋₈ alkyl) và hydroxyC₁₋₈ alkyl; tốt hơn là, mỗi R⁷ và mỗi R⁸ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₄ alkyl, R¹²R¹³N-C₁₋₄ alkyl (tốt hơn là H₂N-C₁₋₄ alkyl) và hydroxyC₁₋₄ alkyl và tốt hơn nữa là, mỗi R⁷ và mỗi R⁸ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₂ alkyl, R¹²R¹³N-C₁₋₂ alkyl (tốt hơn là H₂N-C₁₋₂ alkyl) và hydroxyC₁₋₂ alkyl. Theo phương án được ưu tiên, mỗi R⁷ và R⁸ là hydro.

Theo phương án khác, R⁷ và R⁸ được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO₂ và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹¹. Theo một phương án cụ thể, -NR⁷R⁸ là nhóm có công thức:

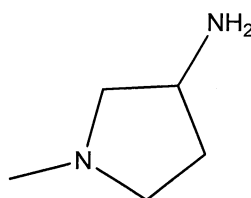


Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, mỗi R⁹ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl. Theo phương án được ưu tiên, mỗi R⁹ là hydro.

Trong hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, mỗi R¹⁰ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkyl, xyclyl và xyclylC₁₋₈ alkyl, trong đó xyclyl hoặc gốc xyclyl trong xyclylC₁₋₈ alkyl (cụ thể là, bất kỳ trong số các nhóm xyclyl nêu trên, bao gồm cả nhóm xyclyl tạo thành một phần của nhóm xyclylC₁₋₈ alkyl) tùy ý

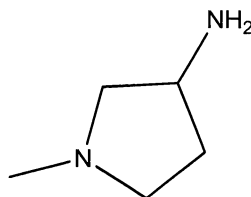
được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} . Theo một phương án, mỗi R^{10} được chọn từ C_{1-8} alkyl và xyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} , tốt hơn là mỗi R^{10} được chọn từ C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl) và aryl (tốt hơn là phenyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} . Theo phương án khác, mỗi R^{10} là C_{1-8} alkyl, ví dụ, C_{1-4} alkyl. Theo phương án khác, mỗi R^{10} là xyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} , ví dụ, aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} , tốt hơn là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} . Các nhóm nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ví dụ có thể được thế bằng một, hai hoặc ba R^{14} .

Theo phương án khác, có một R^3 và R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, trong đó gốc $-NR^7R^8$ trong $-NR^7R^8$ và trong $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$ là $-NH_2$ hoặc nhóm có công thức:



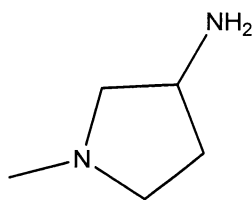
Theo khía cạnh cụ thể của phương án nêu trên, có một R^3 và R^3 được chọn từ $-NH_2$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-NH_2$, tốt hơn là từ $-NH_2$ và $-C_{1-2}$ alkylen- $-NH_2$ (ví dụ $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-NH_2$ hoặc $-CH(CH_3)-NH_2$).

Theo phương án khác, có một R^3 và R^3 là $-NR^7R^8$, trong đó $-NR^7R^8$ là $-NH_2$ hoặc nhóm có công thức:



Theo phương án khác, có một R^3 và R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án khác, có một R^3 và R^3 là nhóm có công thức:



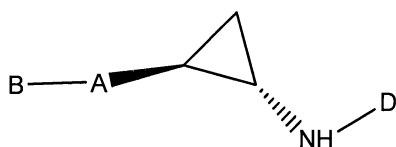
Theo các phương án nêu trên cũng như trong tất cả các phương án của hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây, các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol.

Tốt hơn là, theo các phương án nêu trên cũng như trong tất cả các phương án của hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây, hợp chất 2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexanol cũng bị loại trừ.

Các phần tử thế của gốc xyclopropyl -A-B và -NH-D trong hợp chất có công thức I, Ia, Ib hoặc Ic tốt hơn là ở dạng cấu hình trans. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I (bao gồm hợp chất Ia, Ib hoặc Ic) trong đó các nhóm -A-B và -NH-D ở dạng cấu hình trans. Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia trong đó các nhóm -A-B và -NH-D ở dạng cấu hình trans, mà là hợp chất có công thức Ia-1:



Ia-1

trong đó các nhóm và các biến của công thức Ia-1, bao gồm A, B, D, E, L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} và R^{14} , được xác định ở trên đối với hợp chất có công thức I và Ia và trong các phương án được ưu tiên khác nhau đối với hợp chất có công thức I và Ia được nêu trên đây. Biểu diễn hóa học nêu trên đối với hợp chất có công thức Ia-1 không dự định biểu thị hóa học lập thể tuyệt đối của hai tâm không đối xứng trên vòng xyclopropyl, mà chỉ là hóa học lập thể tương đối của chúng (là trans). Do đó, hợp chất có công thức Ia-1 đề cập đến các

chất đồng phân trans có hoạt tính quang học riêng rẽ cũng như hỗn hợp của các chất đồng phân trans.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, flo và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là từ hydro, flo và metyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro và flo.

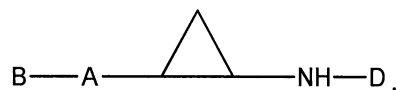
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^w là flo và mỗi R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl; tốt hơn, R^w là flo và mỗi R^x , R^y và R^z là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^z là flo và mỗi R^w , R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl; tốt hơn, R^z là flo và mỗi R^w , R^x và R^y là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^w và R^z là flo và mỗi R^x và R^y độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl; tốt hơn, R^w và R^z là flo và mỗi R^x và R^y là hydro.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^w được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là từ hydro, flo và metyl và mỗi R^x , R^y và R^z là hydro.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi R^w , R^x , R^y và R^z là hydro, cụ thể là hợp chất có công thức Ia:

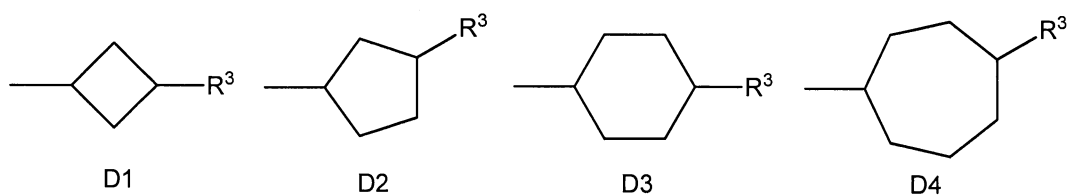


Ia

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl với điều kiện là ít nhất một gốc không phải là hydro, cụ thể là, hợp chất có công thức Ib.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^w được chọn từ halo và C_{1-4} alkyl, tốt hơn là từ flo và metyl và mỗi R^x , R^y và R^z là hydro, cụ thể là hợp chất có công thức Ic. Tốt hơn là, trong hợp chất có công thức Ic, R^w là metyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó D được chọn từ D1, D2, D3 và D4:



trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý được thế bằng một R^3 khác và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý:

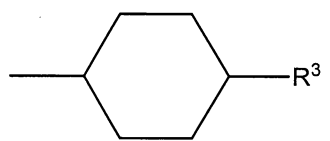
(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 (mục (a) chỉ áp dụng cho D2, D3 và D4 nhưng không áp dụng đối với D1); hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 hoặc vòng xycloheptyl trong D4), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với

nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 hoặc vòng xycloheptyl trong D4) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 .

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó D là:



trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý được thế bằng một R^3 khác và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý:

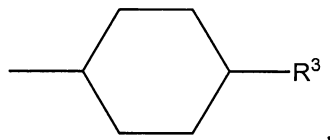
(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 .

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa

là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó D là:



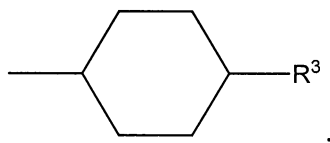
trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

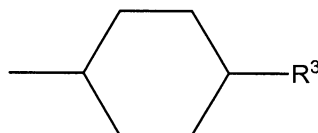
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 .

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó D là:

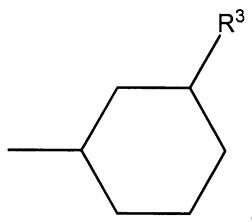


trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó D là:

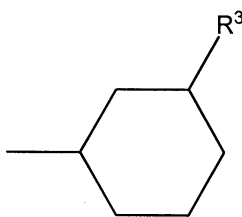


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó D là:



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R³ độc lập được chọn từ -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, oxo, -C₁₋₄ alkylen-NR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-NHOH, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹COR¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹SO₂R¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-

$\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- $\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ và $-\text{C}_{1-4}$ alkylen-OH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHOH}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, oxo, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- NR^7R^8 , $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- NHOH , $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- $\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- $\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ và $-\text{C}_{1-4}$ alkylen-OH.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHOH}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, -OH và oxo.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHOH}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ và oxo.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, -OH và oxo. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N}-\text{C}_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl; tốt hơn là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N}-\text{C}_{1-4}$ alkyl và hydroxy C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-2} alkyl, $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N}-\text{C}_{1-2}$ alkyl và hydroxy C_{1-2} alkyl và tốt hơn nữa, R^7 và R^8 là mỗi hydro; và mỗi R^{10} được chọn từ C_{1-8} alkyl và xyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} , tốt hơn là mỗi R^{10} được chọn từ C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl) và

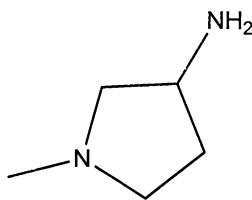
aryl (tốt hơn là phenyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} . Các nhóm nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ví dụ có thể được thế bằng một, hai hoặc ba R^{14} .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$ và oxo. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl; tốt hơn là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ alkyl và hydroxy C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-2} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ alkyl và hydroxy C_{1-2} alkyl và tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và R^8 là hydro; và mỗi R^{10} được chọn từ C_{1-8} alkyl và xyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} , tốt hơn là mỗi R^{10} được chọn từ C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl) và aryl (tốt hơn là phenyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} . Các nhóm nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ví dụ có thể được thế bằng một, hai hoặc ba R^{14} .

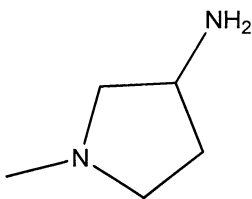
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-OH$ và oxo. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl; tốt hơn là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ alkyl và hydroxy C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-2} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ alkyl và hydroxy C_{1-2} alkyl và tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và R^8 là hydro; và mỗi R^{10} được chọn từ C_{1-8} alkyl và xyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} , tốt hơn là mỗi R^{10} được chọn từ C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl) và aryl (tốt hơn là phenyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} . Các nhóm nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ví dụ có thể được thế bằng một, hai hoặc ba R^{14} .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$ và oxo. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl; tốt hơn là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ alkyl và hydroxy C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-2} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ alkyl và hydroxy C_{1-2} alkyl và tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và R^8 là hydro; và mỗi R^{10} được chọn từ C_{1-8} alkyl và xyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} , tốt hơn là mỗi R^{10} được chọn từ C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl) và aryl (tốt hơn là phenyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} . Các nhóm nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ví dụ có thể được thế bằng một, hai hoặc ba R^{14} .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-OH$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylene- NR^7R^8 và $-C_{1-4}$ alkylene- OH . Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl; tốt hơn là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ alkyl và hydroxy C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-2} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ alkyl và hydroxy C_{1-2} alkyl và tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và R^8 là hydro. Theo phương án cụ thể khác, R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO_2 và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai hoặc ba) R^{11} và tốt hơn nếu $-NR^7R^8$ là nhóm có công thức:

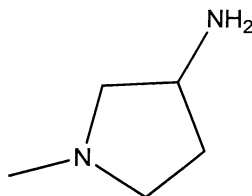


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen-OH. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl; tốt hơn là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ alkyl và hydroxy C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-2} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ alkyl và hydroxy C_{1-2} alkyl và tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và R^8 là hydro. Theo phương án cụ thể khác, R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO_2 và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai hoặc ba) R^{11} và tốt hơn nếu $-NR^7R^8$ là nhóm có công thức:



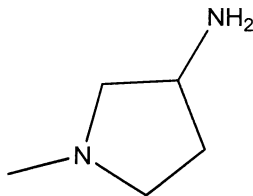
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-OH$. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl;

tốt hơn là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ alkyl và hydroxy C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-2} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ alkyl và hydroxy C_{1-2} alkyl và tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và R^8 là hydro. Theo phương án cụ thể khác, R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO_2 và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai hoặc ba) R^{11} và tốt hơn là $-NR^7R^8$ là nhóm có công thức:

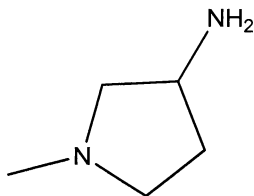


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, tốt hơn là từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-2}$ alkylen- $-NR^7R^8$. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl; tốt hơn là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ alkyl và hydroxy C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-2} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ alkyl và hydroxy C_{1-2} alkyl và tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và R^8 là hydro. Theo phương án cụ thể khác, R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO_2 và trong đó vòng

dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai hoặc ba) R^{11} và tốt hơn là $-NR^7R^8$ là nhóm có công thức:



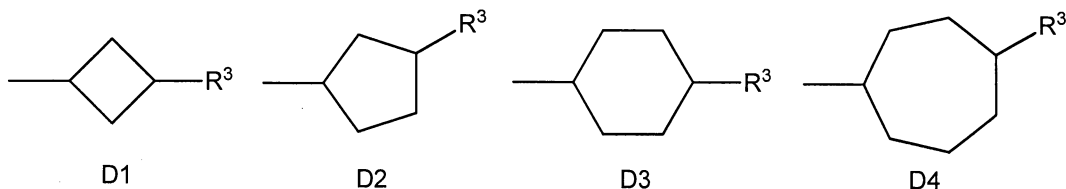
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl; tốt hơn là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ alkyl và hydroxy C_{1-4} alkyl, tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-2} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ alkyl và hydroxy C_{1-2} alkyl và tốt hơn nữa là, mỗi R^7 và R^8 là hydro. Theo phương án cụ thể khác, R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO_2 và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai hoặc ba) R^{11} và tốt hơn là $-NR^7R^8$ là nhóm có công thức:



Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic, bao gồm hợp chất I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic như được xác định theo phương án cụ thể được bộc lộ trong bản mô tả này, trong đó chỉ có một phần tử thế R^3 trên vòng D.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D được chọn từ D1, D2, D3 và D4:



trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý được thế bằng một R^3 khác và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 (mục (a) chỉ áp dụng cho D2, D3 và D4 nhưng không áp dụng đối với D1); hoặc

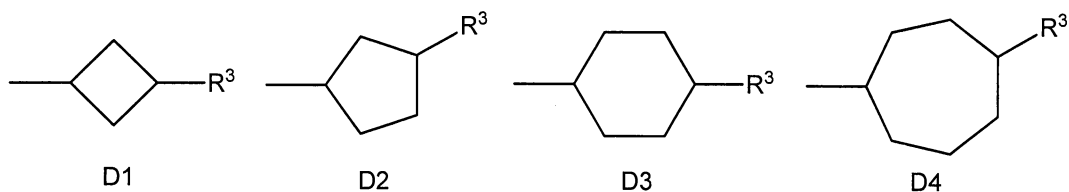
(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liền kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 hoặc vòng xycloheptyl trong D4), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 hoặc vòng xycloheptyl trong D4) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; và

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkyen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$. Tốt hơn nữa là, chỉ có một nhóm R^3 .

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D được chọn từ D1, D2, D3 và D4:



trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý được thế bằng một R^3 khác và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 (mục (a) chỉ áp dụng cho D2, D3 và D4 nhưng không áp dụng đối với D1); hoặc

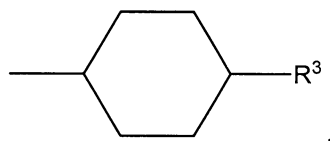
(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 hoặc vòng xycloheptyl trong D4), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 hoặc vòng xycloheptyl trong D4) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; và

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa là, chỉ có một nhóm R^3 . Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^7 và R^8 là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý được thế bằng một R^3 nữa và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

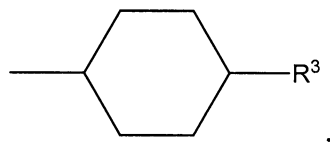
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với

nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; và

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$. Tốt hơn nữa là, chỉ có một nhóm R^3 .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý được thế bằng một R^3 khác và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

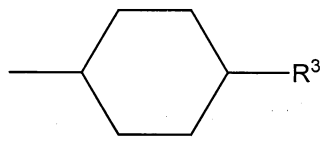
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với

nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; và

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$ và oxo. Tốt hơn nữa là, chỉ có một nhóm R^3 .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý được thế bằng một R^3 nữa và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

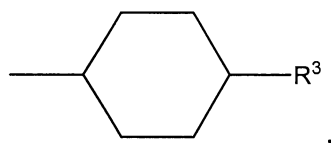
(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; và

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa là, chỉ có một nhóm R^3 . Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^7 và R^8 là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

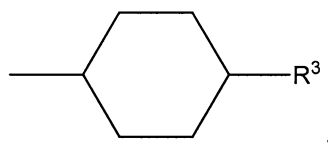
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; và

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$, $-C_{1-4}alkylen-NHOH$, $-C_{1-4}alkylen-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}alkylen-$

$\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- $\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- $\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}_{1-4}$ alkylen-OH và $-\text{C}_{1-4}$ alkylen- CONR^7R^8 .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

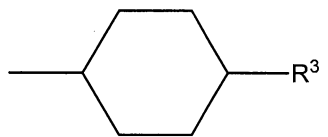
(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(\text{C}(\text{R}^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; và

R^3 được chọn từ $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHOH}$, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OH}$ và oxo.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

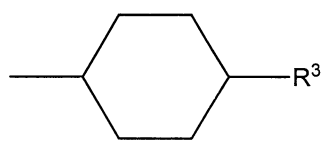
(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; và

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$. Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^7 và R^8 là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

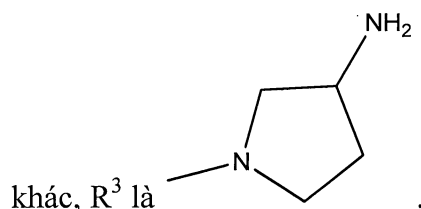
(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liền kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl), trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl (cụ thể là, vòng xyclohexyl) qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; và

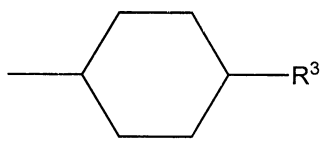
R^3 là $-NR^7R^8$.

Theo phương án nêu trên, R^3 tốt hơn là $-NH_2$. Theo phương án được ưu tiên



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:

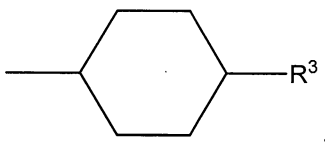


trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ; và

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:

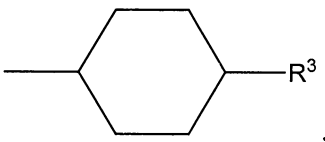


trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ; và

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$ và oxo.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:

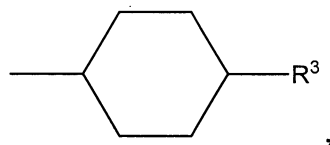


trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ; và

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^7R^8$. Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^7 và R^8 là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

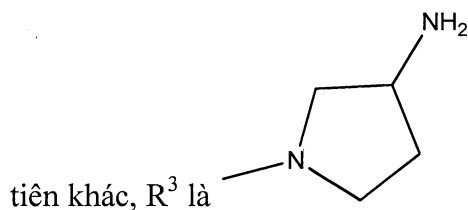
D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ; và

R^3 là $-NR^7R^8$.

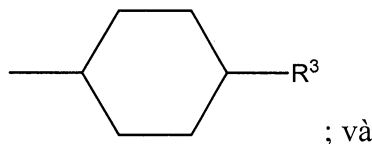
Theo phương án nêu trên, R^3 là tốt hơn là $-NH_2$. Theo phương án được ưu



tiên khác, R^3 là

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:

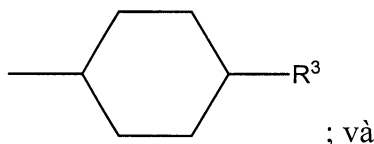


; và

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^7R^8$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NHOH$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-OH$ và $-C_{1-4}\text{alkylen}-CONR^7R^8$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

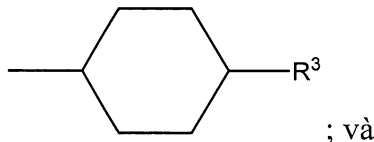
D là:



R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$ và oxo.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

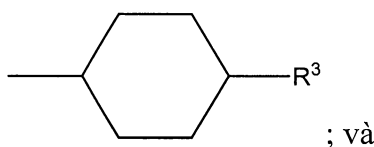
D là:



R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$. Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^7 và R^8 là hydro.

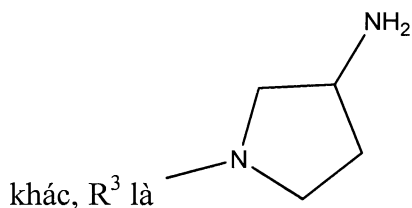
Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



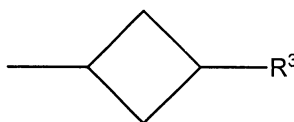
R^3 là $-NR^7R^8$.

Theo phương án nêu trên, R^3 tốt hơn là $-NH_2$. Theo phương án được ưu tiên



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:

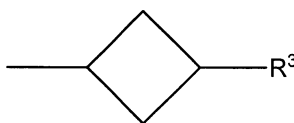


trong đó vòng xyclobutyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ; và

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$. Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^7 và R^8 là hydro.

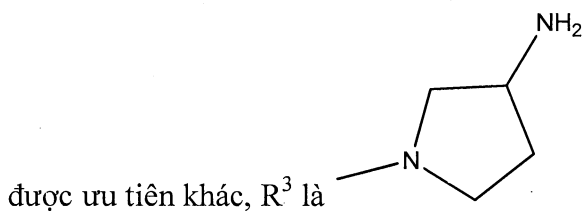
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



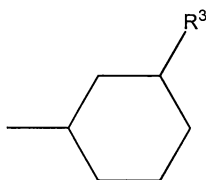
trong đó vòng xyclobutyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ; và

R^3 là $-NR^7R^8$. Theo phương án này, R^3 là tốt hơn là $-NH_2$. Theo phương án



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:

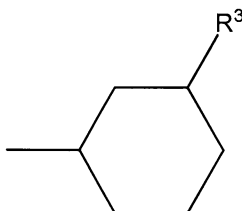


trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ; và

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$. Theo phương án được ưu tiên, mỗi R^7 và R^8 là hydro.

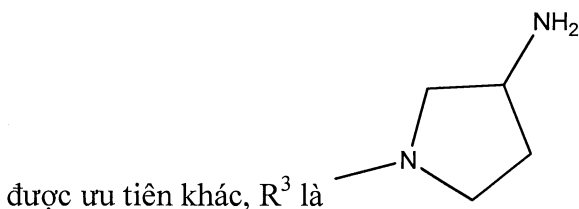
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ; và

R^3 là $-NR^7R^8$. Theo phương án này, R^3 là tốt hơn là $-NH_2$. Theo phương án



được ưu tiên khác, R^3 là

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó A là phenyl, naphthyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl, naphthyl hoặc

heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, một hoặc hai) R^1 . Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, A là phenyl, naphtyl, pyridyl, thiophenyl, pyrrolyl, furanyl hoặc thiazolyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Tốt hơn nữa, A là phenyl, naphtyl, pyridyl hoặc thiazolyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Tốt hơn nữa, A là phenyl, 2-naphtyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo một phương án, A là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo phương án khác, A là naphtyl, tốt hơn là 2-naphtyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo phương án khác, A là pyridyl, tốt hơn là 3-pyridyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo phương án khác, A là thiazolyl, tốt hơn là 5-thiazolyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó A là phenyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, một hoặc hai) R^1 . Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, A là phenyl, pyridyl, thiophenyl, pyrrolyl, furanyl hoặc thiazolyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Tốt hơn nữa, A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Theo một phương án, A là phenyl. Theo phương án khác, A là 3-pyridyl. Theo phương án khác, A là 5-thiazolyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó A là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó A là naphtyl (ví dụ 2-naphtyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó A là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 . Tốt hơn là, A là heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là phenyl hoặc heteroaryl một vòng (tốt hơn là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl, tốt hơn nữa nếu phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và

L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- các nhóm lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Theo phương án cụ thể hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn là mỗi R^1 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl (ví dụ, metyl), haloC₁₋₄ alkyl (ví dụ, triflometyl), C₁₋₄ alkoxy (ví dụ, metoxy) và C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl).

Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn là mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là phenyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn là mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn là mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là naphtyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn là mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng; và

B là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl); và

B là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là phenyl; và

B là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là naphtyl; và

B là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là heteroaryl, tốt hơn là heteroaryl một vòng; và

B là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là phenyl hoặc heteroaryl một vòng (tốt hơn là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl và tốt hơn nữa nếu phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là -L-E. Theo phương án nêu trên, tốt hơn L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Theo phương án cụ thể hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 và L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là -L-E. Theo phương án nêu trên, tốt hơn L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Theo phương án cụ thể hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 và L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là phenyl; và

B là -L-E. Theo phương án nêu trên, tốt hơn L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Theo phương án cụ thể hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R² và L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

A là 3-pyridyl; và

B là -L-E. Theo phương án nêu trên, tốt hơn L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Theo phương án cụ thể hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R² và L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

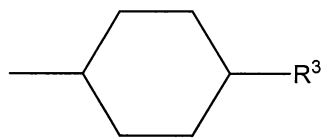
B là -L-E;

L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- và -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-; và

E là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R². Theo phương án cụ thể, mỗi R² độc lập được chọn từ hydroxyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl và N-sulfonamido.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴ và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁵; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết -(C(R^a)₂)_p- liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liền kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹;

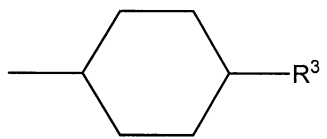
B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liền kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

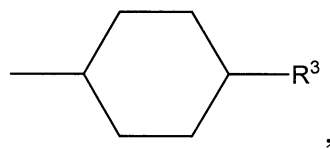
A là aryl hoặc heteroaryl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn là mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liền kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với

nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

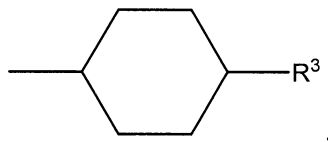
A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn là mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

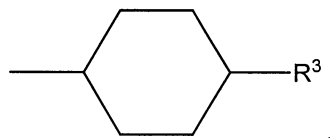
A là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn là mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

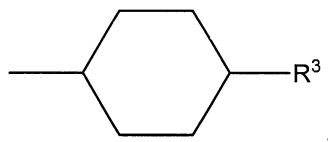
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

A là aryl hoặc heteroaryl (tốt hơn là phenyl, naphtyl, pyridyl hoặc thiazolyl); và

B là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

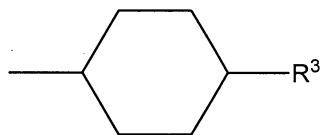
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

A là phenyl; và

B là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

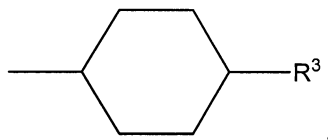
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là -L-E. Tốt hơn, L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Theo phương án cụ thể hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 và L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liền kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc

lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

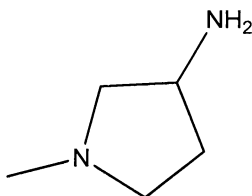
A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc $-L-E$;

E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

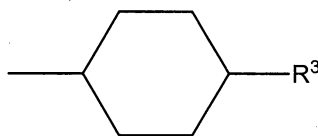
L là liên kết, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$, trong đó các nhóm $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$ lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$. Tốt hơn, L là liên kết hoặc $-CH_2-O-$, trong đó nhóm $-CH_2-O-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$.

Theo phương án được ưu tiên của phương án nêu trên, R^3 là $-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa, R^3 là $-NH_2$. Theo phương án được ưu tiên khác, R^3 là:



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc $-L-E$;

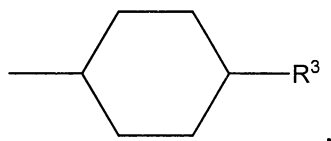
E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$, trong đó các nhóm $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$ lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$. Tốt hơn, L là liên kết hoặc $-CH_2-O-$, trong đó nhóm $-CH_2-O-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$.

Theo phương án được ưu tiên của phương án nêu trên, R^3 là $-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là aryl hoặc heteroaryl, trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

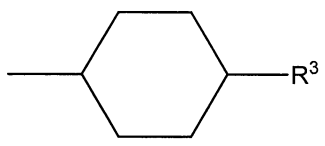
Theo phương án được ưu tiên của phương án nêu trên, R^3 là $-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl).

Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

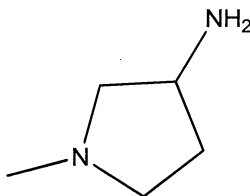
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

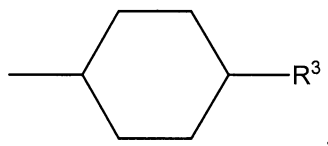
Theo phương án được ưu tiên của phương án nêu trên, R^3 là $-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa, R^3 là $-NH_2$. Theo phương án được ưu tiên khác, R^3 là:



Theo phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

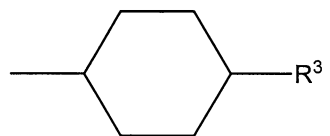
B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án được ưu tiên của phương án nêu trên, R^3 là $-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

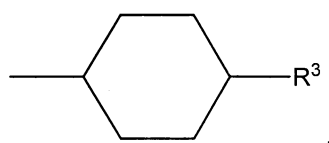
B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án được ưu tiên của phương án nêu trên, R^3 là $-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

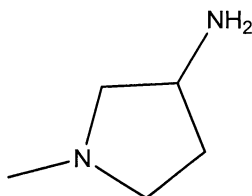
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là phenyl; và

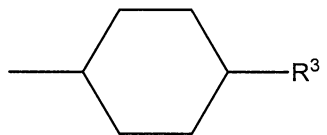
B là hydro.

Theo phương án được ưu tiên của phương án nêu trên, R^3 là $-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa, R^3 là $-NH_2$. Theo phương án được ưu tiên khác, R^3 là:



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liền kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

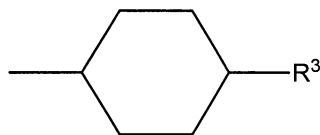
A là phenyl; và

B là hydro.

Theo phương án được ưu tiên của phương án nêu trên, R^3 là $-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liền kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

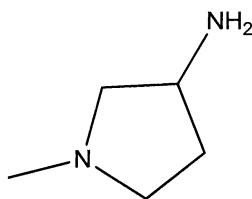
R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là -L-E. Tốt hơn, L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Theo phương án cụ thể hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 và L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó - các nhóm CH₂-NH- hoặc

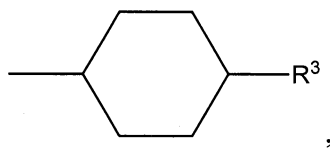
-CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án được ưu tiên của phương án nêu trên, R³ là -NR⁷R⁸. Tốt hơn nữa, R³ là -NH₂. Theo phương án được ưu tiên khác, R³ là:



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴ và trong đó vòng xyclohexyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁵; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết -(C(R^a)₂)_p- liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liền kề bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với

nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^7R^8$;

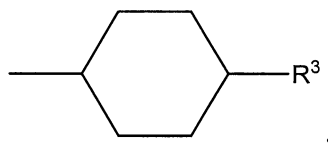
A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là -L-E. Tốt hơn, L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Theo phương án cụ thể hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 và L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án được ưu tiên của phương án nêu trên, R^3 là $-NR^7R^8$. Tốt hơn nữa, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^7R^8$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NHOH$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}\text{alkylen}-OH$ và $-C_{1-4}\text{alkylen}-CONR^7R^8$;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

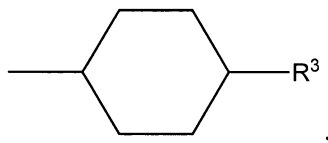
B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

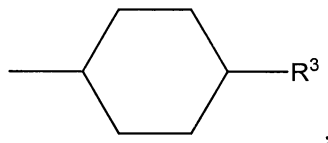
R^3 được chọn từ -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -C₁₋₄ alkylen-NR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-NHOH, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹COR¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹SO₂R¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹COOR¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹CONR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-OH và -C₁₋₄ alkylen-CONR⁷R⁸;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

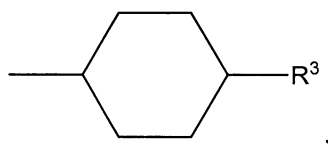
R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$;

A là phenyl; và

B là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

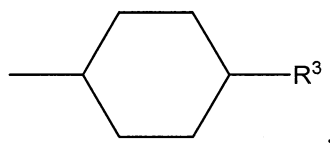
R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$;

A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là -L-E. Tốt hơn, L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Theo phương án cụ thể hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R² và L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó - các nhóm CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴;

R³ được chọn từ -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH và oxo;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹;

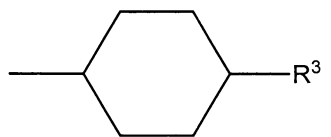
B là hydro, R¹ hoặc -L-E;

E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R²;

L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

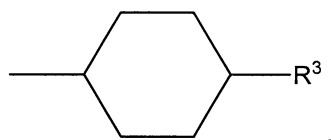
R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$ và oxo;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

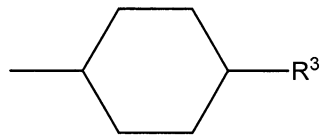
R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$ và oxo;

A là phenyl; và

B là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

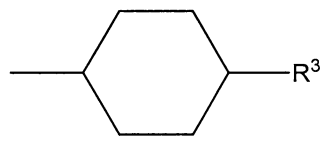
R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$ và oxo;

A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là $-L-E$. Tốt hơn, L là liên kết, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$, trong đó các nhóm $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$ lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$. Theo phương án cụ thể hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 và L là liên kết, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$, trong đó các nhóm $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$ lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$. Tốt hơn, L là liên kết hoặc $-CH_2-O-$, trong đó nhóm $-CH_2-O-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

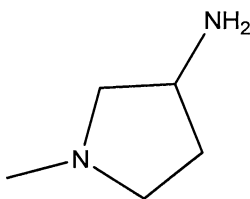
A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc $-L-E$;

E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

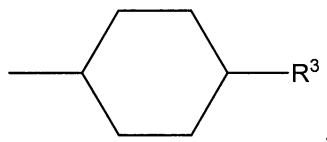
L là liên kết, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$, trong đó các nhóm $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$ lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$. Tốt hơn, L là liên kết hoặc $-CH_2-O-$, trong đó nhóm $-CH_2-O-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$. Theo phương án cụ thể khác, R^3 là:



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc $-L-E$;

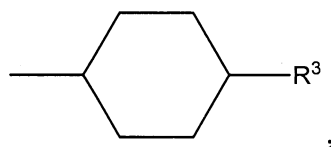
E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là -NH₂.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 được chọn từ -NR⁷R⁸ và -C₁₋₄alkylen-NR⁷R⁸;

A là aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

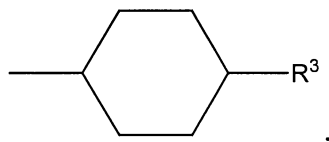
B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl (ví dụ, metyl), haloC₁₋₄ alkyl (ví dụ, triflometyl), C₁₋₄ alkoxy (ví dụ, metoxy) và C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₃₋₆ xycloalkyl.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là -NH₂.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴;

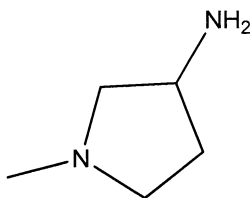
R³ được chọn từ -NR⁷R⁸ và -C₁₋₄alkylen-NR⁷R⁸;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹; và

B là hydro hoặc R¹.

Theo phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R¹ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R¹ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl (ví dụ, metyl), haloC₁₋₄ alkyl (ví dụ, triflometyl), C₁₋₄ alkoxy (ví dụ, metoxy) và C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R¹ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₃₋₆ xycloalkyl.

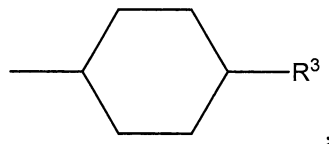
Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R³ là -NH₂. Theo phương án cụ thể khác, R³ là:



Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn

nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴;

R³ được chọn từ -NR⁷R⁸ và -C₁₋₄alkylen-NR⁷R⁸;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹; và

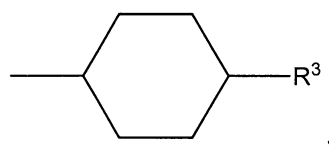
B là hydro hoặc R¹.

Theo phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R¹ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R¹ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl (ví dụ, metyl), haloC₁₋₄ alkyl (ví dụ, triflometyl), C₁₋₄ alkoxy (ví dụ, metoxy) và C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R¹ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₃₋₆ xycloalkyl.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R³ là -NH₂.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

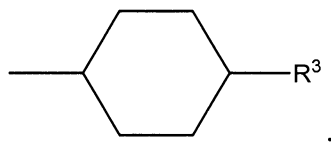
B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là naphthyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

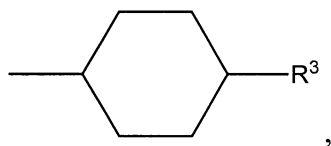
Theo phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl).

Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$;

A là heteroaryl, tốt hơn là heteroaryl một vòng, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

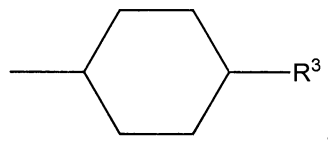
B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



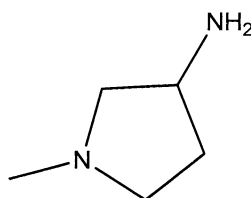
trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

A là phenyl; và

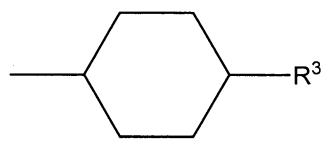
B là hydro.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$. Theo phương án cụ thể khác, R^3 là:



Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

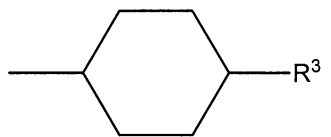
A là phenyl; và

B là hydro.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}alkylen-NR^7R^8$;

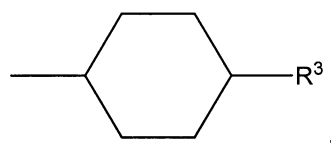
A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là -L-E. Tốt hơn, L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Theo phương án cụ thể hơn, E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 và L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-. Tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là -NH₂.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-NR^7R^8$;

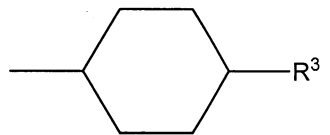
A là aryl hoặc heteroaryl (ví dụ, phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng), trong đó aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro, R^1 hoặc $-L-E$.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-NR^7R^8$;

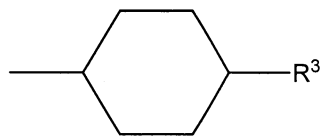
A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro, R^1 hoặc $-L-E$.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-NR^7R^8$;

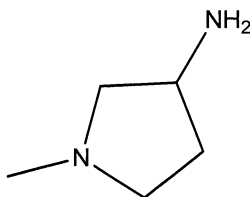
A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc $-L-E$;

E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

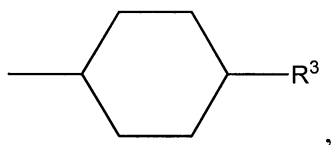
L là liên kết, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$, trong đó các nhóm $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$ lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$. Tốt hơn, L là liên kết hoặc $-CH_2-O-$, trong đó nhóm $-CH_2-O-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$. Theo phương án cụ thể khác, R^3 là:



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-NR^7R^8$;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc $-L-E$;

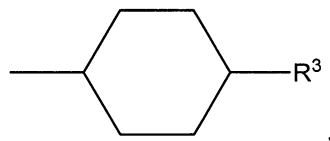
E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$, trong đó các nhóm $-CH_2-NH-$ hoặc $-CH_2-O-$ lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$. Tốt hơn, L là liên kết hoặc $-CH_2-O-$, trong đó nhóm $-CH_2-O-$ được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm $-CH_2-$.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-NR^7R^8$;

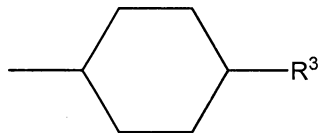
A là aryl hoặc heteroaryl (ví dụ, phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng), trong đó aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$.

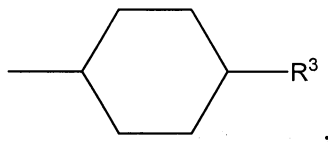
Theo các phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ,

xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.



Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



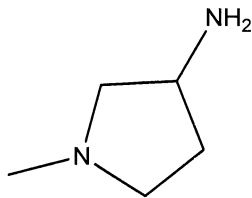
trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-NR^7R^8$;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$. Theo phương án cụ thể khác, R^3 là:

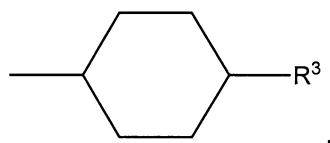


Theo các phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyno, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4}

alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-NR^7R^8$;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

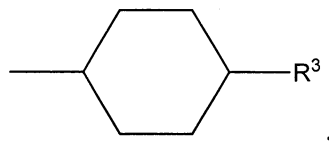
B là hydro hoặc R^1 .

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$.

Theo các phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl (ví dụ, metyl), halo C_{1-4} alkyl (ví dụ, triflometyl), C_{1-4} alkoxy (ví dụ, metoxy) và C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴;

R³ là -NR⁷R⁸;

A là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹; và

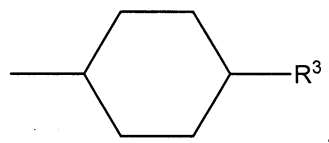
B là hydro hoặc R¹.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R³ là -NH₂.

Theo các phương án nêu trên, tốt hơn mỗi R¹ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure. Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R¹ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl (ví dụ, metyl), haloC₁₋₄ alkyl (ví dụ, triflometyl), C₁₋₄ alkoxy (ví dụ, metoxy) và C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl). Theo phương án được ưu tiên khác, mỗi R¹ độc lập được chọn từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₃₋₆ xycloalkyl.

Theo phương án rất được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴;

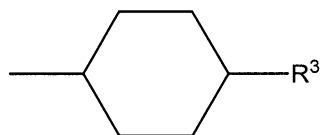
R³ là -NR⁷R⁸;

A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng; và

B là hydro.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$. Theo phương án rất được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

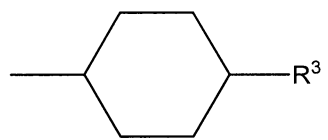
R^3 là $-NR^7R^8$;

A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl (tốt hơn là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl); và

B là hydro.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$. Theo phương án rất được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



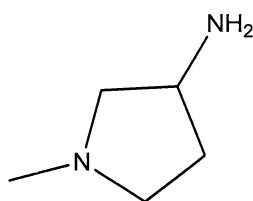
trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-NR^7R^8$;

A là phenyl; và

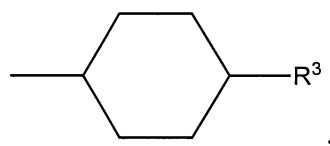
B là hydro.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$. Theo phương án cụ thể khác, R^3 là



Theo phương án rất được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-NR^7R^8$;

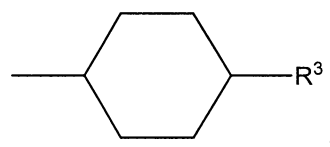
A là phenyl; và

B là hydro.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là $-NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

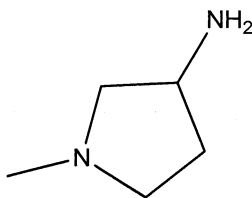
R^3 là $-NR^7R^8$;

A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

B là -L-E.

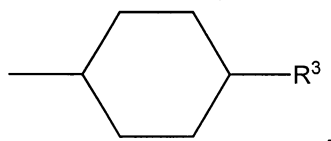
Tốt hơn, L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-; tốt hơn nữa, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là -NH₂. Theo phương án cụ thể khác, R^3 là:



Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là -NR⁷R⁸;

A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; và

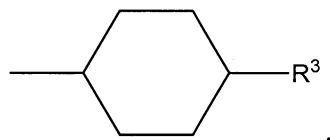
B là -L-E.

Tốt hơn, L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂-; tốt hơn nữa, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R³ là -NH₂.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁴;

R³ là -NR⁷R⁸;

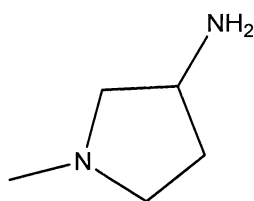
A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹;

B là -L-E;

E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R²; và

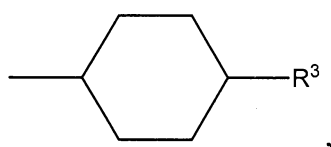
L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂- và tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R³ là -NH₂. Theo phương án cụ thể khác, R³ là:



Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1), trong đó:

D là:



trong đó vòng xyclohexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-NR^7R^8$;

A là phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn là phenyl hoặc 3-pyridyl), trong đó A tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là -L-E;

E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ; và

L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O- lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂- và tốt hơn, L là liên kết hoặc -CH₂-O-, trong đó nhóm -CH₂-O- được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử O và với vòng E thông qua nhóm -CH₂-.

Theo phương án cụ thể hơn của phương án nêu trên, R^3 là -NH₂.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1 được chọn từ:

N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(thiazol-5-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 4-(((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropyl)amino)-xyclohexanol;
 4-(((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropyl)amino)-xyclohexancarboxamit;
 N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropyl)-amino)xyclohexyl)axetamit;
 N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropyl)-amino)xyclohexyl)metansulfonamit;
 (R)-1-(4-(((trans)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)pyrolidin-3-amin;
 N1-((trans)-2-(4'-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(3'-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 4'-((trans)-2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-ol;
 N-(4'-((trans)-2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metansulfonamit;

N1-((trans)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-((3-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-((4-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-metyl-N4-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-metyl-N4-((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropyl)-N4-metyl-xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin;

N1-((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin;

N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin;

N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1,3-diamin;

N1-((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1,3-diamin;

N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1,3-diamin;

N1-((trans)-2-flo-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((1S,2S)-2-flo-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((1R,2R)-2-flo-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

1-metyl-N4-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

4-(aminometyl)-N-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexanamin;

N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,3-diamin;

N1-((cis)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 Tert-butyl (4-(((trans)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate;
 1-ethyl-3-(4-(((trans)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)urea;
 4-morpholino-N-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexanamin;
 N1-((trans)-2-(4-bromophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-(2-(o-tolyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin
 N1-(2-(4-methoxyphenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)phenol;
 N1-(2-(2-fluorophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-(2-(3,4-difluorophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-(2-(naphthalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-(2-methyl-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (R)-1-(4-(((trans)-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)
 amino)cyclohexyl)pyrrolidin-3-amin;
 (Cis)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-
 xyclohexan-1,4-diamin;
 (Trans)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-
 xyclohexan-1,4-diamin;
 (Cis)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-
 xyclohexan-1,4-diamin;
 (Trans)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-
 xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-cyclopropylphenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-(1H-indazol-6-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

3-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-yl)-phenol;

3-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)thiazol-2-yl)-phenol;

3-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)pyridin-2-yl)-5-metoxybenzonitril;

5-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)pyridin-2-yl)-2-methylphenol;

N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)-6-metoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metansulfonamit;

N-(3-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)thiazol-2-yl)phenyl)-2-xyanobenzensulfonamit;

N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-xyanobenzensulfonamit;

6-amino-N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pyridin-3-sulfonamit;

N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamit;

N1-((cis)-2-flo-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-((3-(piperazin-1-yl)benzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-(pyridin-3-ylmetoxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(6-((3-methylbenzyl)amino)pyridin-3-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

3-((5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)pyridin-2-yl)amino)benzonitril;

N1-((trans)-2-(naphthalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(o-tolyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-methoxyphenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(2-fluorophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(3,4-difluorophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-methyl-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1R,2S)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1R,2S)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin;

(trans)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin;

(cis)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-difluorophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-difluorophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-difluorophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-difluorophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N-(4'-((1R,2S)-2-(((cis)-4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamid;
 N-(4'-((1S,2R)-2-(((trans)-4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamid;
 N-(4'-((1S,2R)-2-(((cis)-4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamid;
 N-(4'-((1R,2S)-2-(((trans)-4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamid;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

cũng như các muối và solvat của chúng (bao gồm các muối và các solvat được dụng của chúng).

Sáng chế cũng đề cập đến bất kỳ một hoặc bất kỳ nhóm phụ của các hợp chất được liệt kê ở trên. Tương tự, sáng chế đề cập đến muối được dụng, tốt hơn là muối hydroclorua (như, ví dụ, muối monohydroclorua, muối dihydroclorua hoặc, khi thích hợp, muối trihydroclorua), của bất kỳ một trong số các hợp chất được liệt kê ở trên.

Các phương án được ưu tiên của các hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic để sử dụng trong các dược phẩm và phương pháp theo sáng chế là như được nêu ở trên trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp xác định hợp chất là chất ức chế chọn lọc của LSD1, phương pháp này bao gồm các bước: lựa chọn hoặc tạo ra hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic và xác định khả năng của hợp chất để ức chế LSD1 và MAO-A và/hoặc MAO-B sử dụng các thử nghiệm như các thử nghiệm được nêu chi tiết hơn dưới đây, trong đó hợp chất ức chế LSD1 đến mức độ lớn hơn so với MAO-A và/hoặc MAO-B được xác định là chất ức chế LSD1 chọn lọc. Chất ức chế LSD1 chọn lọc có giá trị IC₅₀ đối với LSD1 thấp hơn so với giá trị IC₅₀ đối với MAO-A và/hoặc MAO-B. Tốt hơn là, các giá trị IC₅₀ đối với LSD1 là thấp hơn hai lần so với đối với MAO-A và/hoặc MAO-B. Theo một khía cạnh của phương án này, giá trị IC₅₀ LSD1 là thấp hơn ít nhất 5 lần so với giá trị IC₅₀ đối với MAO-A và/hoặc MAO-B. Theo một khía cạnh của phương án này, giá trị IC₅₀ LSD1 là thấp hơn ít nhất 10 lần so với giá trị IC₅₀ đối với MAO-A và/hoặc MAO-B. Tốt hơn là, chất ức chế LSD1 chọn lọc thể hiện giá trị IC₅₀ đối với LSD1 thấp hơn > 50 lần, tốt hơn nếu thấp hơn >100 lần so với giá trị IC₅₀ đối với MAO-A và/hoặc MAO-B.

Hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic với các tâm không đối xứng cũng được bộc lộ trong bản mô tả này. Cần phải hiểu rằng, sáng chế bao gồm tất cả các dạng đồng phân hóa học lập thể riêng rẽ của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib

và Ic, bao gồm các chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân epime, cũng như các chất đồng phân d và chất đồng phân l ((+)-chất đồng phân và (-)-chất đồng phân) và hỗn hợp bất kỳ của chúng, bao gồm hỗn hợp cân bằng một phần hoặc toàn bộ. Các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu không đối xứng có bán trên thị trường hoặc bằng cách tách từ hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, như được thể hiện trong các ví dụ. Các phương pháp tách hỗn hợp đối ảnh và không đối quang là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể được tách bởi các kỹ thuật tách thông thường như tái kết tinh hoặc sắc ký. Hỗn hợp của các sản phẩm đối ảnh có thể được tách bằng cách chuyển đổi thành hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, sau đó là tách sử dụng kỹ thuật tái kết tinh hoặc sắc ký, tách trực tiếp dạng đồng phân đối ảnh trên cột sắc ký không đối xứng hoặc bất kỳ các phương pháp phân giải không đối xứng thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất ban đầu có hóa học lập thể cụ thể là có bán trên thị trường hoặc có thể được tạo ra và được phân giải bởi các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ngoài ra, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân hình học. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân cis, trans, syn, anti, khác phía (chất đồng phân E) và cùng phía (chất đồng phân Z) cũng như hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, các hợp chất có thể tồn tại dưới dạng các chất hỗn biến; do đó tất cả các chất đồng phân hỗn biến đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bazơ và do đó, có thể tạo thành các muối với axit hữu cơ hoặc vô cơ. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều proton axit và vì vậy chúng cũng có thể tạo thành các muối với bazơ. Không có giới hạn về loại muối có thể được sử dụng miễn là các muối này là được dùng khi được sử dụng cho các mục đích trị liệu. Các muối của hợp chất theo sáng chế có thể thu được trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng hợp chất theo sáng chế hoặc có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất có

công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic bằng lượng đủ của axit hoặc bazơ mong muốn thu được muối tương ứng theo cách thông thường. Tất cả các muối của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic, bao gồm các muối được dụng, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Theo một phương án, hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic được tạo ra ở dạng muối. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, hợp chất có công thức I, Ia và Ia-1 được tạo ra dưới dạng muối được dụng. Theo một phương án, muối được dụng này là hydroclorua, ví dụ, monohydroclorua, dihydroclorua hoặc trihydroclorua.

Ngoài ra, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng chưa solvat hóa cũng như được solvat với dung môi được dụng như nước, etanol và các dung môi tương tự. Các dạng solvat hóa với nước được biết là hydrat. Nhìn chung, các dạng solvat hóa được xem là tương đương với dạng chưa solvat hóa. Do đó, sáng chế đề cập đến dạng chưa solvat hóa và solvat hóa của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (hoặc của muối bất kỳ của chúng).

Hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic có thể tồn tại ở các dạng vật lý khác nhau, cụ thể là dạng vô định hình và dạng tinh thể. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể có khả năng kết tinh ở nhiều hơn một dạng, đặc tính này còn được gọi là hiện tượng đa hình. Dạng đa hình có thể được phân biệt bởi các tính chất vật lý khác nhau đã biết trong lĩnh vực như mẫu nhiễu xạ tia X, nhiệt độ nóng chảy hoặc khả năng hòa tan. Tất cả các dạng vật lý của hợp chất theo sáng chế, bao gồm tất cả các dạng đa hình (còn được gọi là chất đa hình) của chúng, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế còn bao hàm tất cả các dạng chưa được đánh dấu và đánh dấu bằng đồng vị của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dạng đơteri hóa của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib và Ic.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic (tốt hơn là hợp chất có công thức I, Ia hoặc Ia-1, tốt hơn nữa là hợp chất có công thức Ia hoặc Ia-1 và tốt nhất là hợp chất có công thức Ia-1) như được mô tả và định nghĩa trong bản mô tả này, trong đó các phần tử thế -A-B và -NH-D trên gốc xyclopropyl là ở dạng cấu hình trans và ngoài ra trong đó hợp chất là quay quang.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “quay quang” chỉ khả năng của hợp chất để quay ánh sáng phân cực toàn phần.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chất đồng phân lập thể quay quang về cơ bản tinh khiết của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic như được mô tả và định nghĩa trong bản mô tả này, trong đó các phần tử thế -A-B và -NH-D trên gốc xyclopropyl là ở dạng cấu hình trans hoặc muối hoặc solvat được dùng của chúng, cũng như sử dụng nó làm thuốc. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “về cơ bản tinh khiết” nghĩa là có chất đồng phân lập thể mong muốn với lượng lớn hơn hoặc bằng 90% mol và chất đồng phân lập thể bất kỳ khác với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 10% mol, tốt hơn nếu có chất đồng phân lập thể mong muốn với lượng lớn hơn hoặc bằng 95% mol và chất đồng phân lập thể bất kỳ khác với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 5% mol, tốt hơn nữa, có chất đồng phân lập thể mong muốn với lượng lớn hơn hoặc bằng 98% mol và chất đồng phân lập thể bất kỳ khác với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 2% mol, tốt hơn nữa, có chất đồng phân lập thể mong muốn với lượng lớn hơn hoặc bằng 99% mol và chất đồng phân lập thể bất kỳ khác với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 1% mol và tốt hơn nữa nếu có chất đồng phân lập thể mong muốn với lượng lớn hơn hoặc bằng 99,5% mol và chất đồng phân lập thể bất kỳ khác với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,5% mol. Chất đồng phân lập thể quay quang về cơ bản tinh khiết của hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic như được mô tả và định nghĩa trong bản mô tả này, trong đó các phần tử thế -A-B và -NH-D trên gốc xyclopropyl là ở dạng cấu hình trans, là hữu dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn, cụ thể bệnh ung thư, các bệnh thần kinh hoặc sự lây nhiễm virus.

Các định nghĩa

Định nghĩa bất kỳ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với định nghĩa bất kỳ khác để mô tả nhóm cấu trúc hỗn hợp. Thông thường, thành phần theo sau của định nghĩa bất kỳ này là thành phần mà gắn với phần gốc. Ví dụ, nhóm hỗn hợp xyclylC₁₋₈ alkyl sẽ biểu thị nhóm xyclyl được gắn với phần tử gốc thông qua gốc C₁₋₈ alkyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “axyl” chỉ cacbonyl được gắn với gốc alkenyl, alkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl hoặc gốc bất kỳ khác trong đó nguyên tử được gắn với cacbonyl là cacbon. Tốt hơn là, thuật ngữ “axyl” chỉ nhóm có công thức $-C(=O)R$, trong đó R” biểu thị alkenyl, alkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl. Nhóm “axetyl” chỉ nhóm $-C(=O)CH_3$. Nhóm “alkylcacbonyl” hoặc “alkanoyl” chỉ gốc alkyl được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm cacbonyl. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, methylcacbonyl hoặc etylcacbonyl. Các ví dụ về các nhóm axyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, formyl, alkanoyl hoặc aroyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkenyl” chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi và chứa từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon. C_{2-8} alkenyl là nhóm alkenyl có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm alkyl ete (cụ thể là, nhóm có công thức alkyl-O-), trong đó thuật ngữ alkyl là như nêu dưới đây. Các ví dụ về các nhóm alkyl ete thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy hoặc n-pentoxy. Thuật ngữ C_{1-z} alkoxy chỉ nhóm alkoxy, trong đó gốc alkyl có từ 1 đến z nguyên tử cacbon; ví dụ C_{1-8} alkoxy là nhóm alkoxy, trong đó gốc alkyl là C_{1-8} alkyl, cụ thể là nhóm có công thức C_{1-8} alkyl-O-.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl” chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon. C_{1-z} alkyl là alkyl có từ 1 đến z nguyên tử cacbon; do đó, C_{1-8} alkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, C_{1-4} alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon và C_{1-2} alkyl có từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, methyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neo-pentyl, iso-amyl, hexyl, heptyl, octyl hoặc nonyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ C_{1-4} alkylen” chỉ nhóm C_{1-4} alkyl được gắn ở hai vị trí, cụ thể là nhóm alkandiyl. Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylen (cụ thể là nhóm có công thức $-CH_2-$), etylen (bao gồm

etan-1,2-diyl và etan-1,1-diyl), propylen (ví dụ, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl và propan-1,1-diyl) và butylen (ví dụ, butan-1,4-diyl, butan-1,3-diyl hoặc butan-1,1-diyl). Do đó, thuật ngữ “C₁₋₄ alkylen” có thể chỉ nhóm alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkynyl” chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba và chứa từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon. C₂₋₈ alkynyl có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, propynyl, hydroxypropynyl, butyn-1-yl, butyn-2-yl, pentyn-1-yl, 3-metylbutyn-1-yl hoặc hexyn-2-yl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “amido” chỉ nhóm amino như được nêu dưới đây được gắn với phân tử gốc thông qua nhóm cacbonyl (ví dụ, -C(=O)NRR') hoặc ngược lại (-N(R)C(=O)R'). “Amido” bao gồm “C-amido” và “N-amido” như được mô tả trong bản mô tả này. R và R' là như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “C-amido” chỉ nhóm -C(=O)NRR' với R và R' như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “N-amido” chỉ nhóm -N(R)C(=O)R' với R và R' như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “amino” chỉ -NRR', trong đó R và R' độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, heteroalkyl, aryl, carboxycyl và heteroxycyl. Ngoài ra, R và R' có thể được kết hợp để tạo thành heteroxycyl. Các nhóm “amino” nêu làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alkyl) và -N(C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “aryl” chỉ hệ vòng thơm dạng vòng cacbon chứa một vòng hoặc hai hoặc ba vòng được ngưng tụ cùng nhau, trong đó trong vòng này, các nguyên tử đều là cacbon. Thuật ngữ các nhóm “aryl” bao gồm, nhưng không giới hạn ở các nhóm như phenyl, naphtyl hoặc antraxenyl. Thuật ngữ “aryl một vòng” chỉ phenyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “aryloxy” chỉ nhóm aryl được gắn với phân tử gốc thông qua oxy (-O-).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “carbamat” chỉ nhóm O-carbamyl hoặc N-carbamyl như được mô tả trong bản mô tả này. Nhóm N-carbamyl chỉ -NR-COOR', trong đó R và R' là như được mô tả trong bản mô tả này. Nhóm O-carbamyl chỉ -OCO-NRR', trong đó R và R' là như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “cacbonyl” khi một mình bao gồm formyl -C(=O)H và khi kết hợp là nhóm -C(=O)-.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “carboxyl” hoặc “carboxy” chỉ -C(=O)OH hoặc anion “carboxylat” tương ứng, như là trong muối của axit cacboxylic.

Nhóm “O-carboxy” chỉ nhóm RC(=O)O-, trong đó R là như được mô tả trong bản mô tả này.

Nhóm “C-carboxy” chỉ nhóm -C(=O)OR, trong đó R là như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “xyano” chỉ -CN.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “carboxyclyl” chỉ nhóm một vòng no hoặc chưa no một phần hoặc nhóm hai vòng hoặc ba vòng ngưng tụ trong đó tất cả nguyên tử vòng của hệ vòng này đều là cacbon và trong đó mỗi góc vòng chứa từ 3 đến 12 thành phần vòng nguyên tử cacbon. “Carboxyclyl” bao gồm benzo được ngưng tụ với hệ vòng carboxyclyl. Một nhóm của các carboxyclyl có từ 5 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm carboxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, tetrahydronaphtyl, indanyl, octahydronaphtyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl hoặc adamantyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “xycloalkyl”, trừ khi có quy định khác đi (như ví dụ trong định nghĩa của vòng D), chỉ nhóm một vòng, hai vòng hoặc ba vòng no, trong đó tất cả nguyên tử vòng của hệ vòng này đều là

cacbon và trong đó mỗi gốc vòng chứa từ 3 đến 12 thành phần vòng nguyên tử cacbon. C_{3-6} xycloalkyl là xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, cụ thể là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Xycloalkyl chứa từ 4 đến 7 nguyên tử C bao gồm xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl hoặc adamantyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “xyclyl” chỉ nhóm aryl, heteroxyclyl hoặc carboxyclyl như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “xyclyl C_{1-8} alkyl” chỉ C_{1-8} alkyl như được xác định ở trên, trong đó một nguyên tử hydro trong nhóm C_{1-8} alkyl được thế bằng một nhóm xyclyl như được xác định ở trên.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “haloalkoxy” chỉ nhóm haloalkyl (như nêu dưới đây) được gắn với phân tử gốc thông qua nguyên tử oxy. Nhóm halo C_{1-8} alkoxy chỉ nhóm haloalkoxy trong đó gốc haloalkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử C. Ví dụ về nhóm haloalkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflometoxy, 2-floetoxy, pentaflorotetoxi hoặc 3-clopropoxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “haloalkyl” chỉ nhóm alkyl có nghĩa như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều hydro được thế bằng halogen. Nhóm halo C_{1-8} alkyl chỉ nhóm haloalkyl trong đó gốc alkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử C. Đặc biệt được nhấn mạnh là nhóm monohaloalkyl, dihaloalkyl hoặc polyhaloalkyl. Nhóm monohaloalkyl, trong một ví dụ, có thể có nguyên tử iot, brom, clo hoặc flo trong nhóm này. Nhóm dihalo hoặc polyhaloalkyl có thể có hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống nhau hoặc sự kết hợp của các nhóm halo khác nhau. Ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, pentafloretyl, heptafloropropyl, diflorocloetyl, dicloroflometyl, difloretyl, difloropropyl, dicloretyl hoặc dicloropropyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroalkyl” chỉ mạch alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó mỗi một, hai hoặc ba cacbon tạo thành mạch alkyl được thế bằng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm O, N và S và trong đó (các) nguyên tử khác loại nitơ và/hoặc lưu huỳnh (nếu có mặt) tùy ý có thể được oxy hóa và (các) nguyên tử khác loại nitơ (nếu có mặt) tùy ý có thể được thế bốn bậc. (Các) nguyên tử khác loại O, N và S ví dụ có thể được thế ở (các) đầu hoặc ở vị trí bên trong của nhóm heteroalkyl, cụ thể là, heteroalkyl có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Lên đến hai nguyên tử khác loại có thể là liên tiếp, như, ví dụ, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$. Do đó, ví dụ khác về nhóm “heteroalkyl” là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó hai nguyên tử cacbon liên tiếp tương ứng được thế bằng nguyên tử khác loại S và N và nguyên tử khác loại lưu huỳnh ngoài ra còn được oxy hóa, tạo ra các gốc như, ví dụ, $-\text{S(=O)}_2\text{-NH}_2$, $-\text{S(=O)}_2\text{-NH(alkyl)}$ hoặc $-\text{S(=O)}_2\text{-N(alkyl)(alkyl)}$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroC₁₋₄ alkylen” chỉ nhóm C₁₋₄ alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh (cụ thể là, nhóm C₁₋₄ alkandiyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh) được liên kết với một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và cũng chỉ nhóm C₁₋₄ alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 (nếu có mặt) hoặc 3 (nếu có mặt)) nguyên tử cacbon của nhóm alkylen, mỗi nguyên tử được thế bằng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N hoặc S. (Các) nguyên tử khác loại nitơ và/hoặc lưu huỳnh (nếu có mặt) tùy ý có thể được oxy hóa và (các) nguyên tử khác loại nitơ (nếu có mặt) tùy ý có thể được thế bốn bậc. (Các) nguyên tử khác loại O, N và S có thể được thế ở (các) đầu và/hoặc ở vị trí bên trong của nhóm heteroC₁₋₄ alkylen. Cần phải hiểu rằng, sự có mặt của các nguyên tử hydro sẽ tùy thuộc vào hóa trị của nguyên tử khác loại thay thế nguyên tử cacbon tương ứng. Nếu, chẳng hạn, nguyên tử cacbon trong nhóm $-\text{CH}_2-$ được thế bằng O hoặc S, nhóm thu được tương ứng là $-\text{O}-$ hoặc $-\text{S}-$, trong khi nhóm này sẽ là $-\text{N(H)}-$ khi nguyên tử cacbon được thế bằng N. Tương tự, nếu nguyên tử cacbon trung tâm trong nhóm $-\text{CH}_2\text{-CH(-CH}_3\text{)-CH}_2-$ được thế bằng N, nhóm thu được sẽ là $-\text{CH}_2\text{-N(-CH}_3\text{)-CH}_2-$. Ví dụ về nhóm “heteroC₁₋₄ alkylen” là nhóm C₁₋₄ alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

trong đó hai nguyên tử cacbon liên tiếp tương ứng được thế bằng nguyên tử khác loại S và N và nguyên tử khác loại lưu huỳnh ngoài ra còn được oxy hóa, tạo ra các gốc như, ví dụ, $-S(=O)_2-N(H)-$ hoặc $-S(=O)_2-N(CH_3)-$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroaryl” chỉ vòng một vòng chưa no có 5 hoặc 6 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng ngưng tụ, trong đó các vòng là thơm và trong đó ít nhất một vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm O, S và N. Nhóm heteroaryl được ưu tiên là nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh hoặc hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridinyl, imidazolyl, imidazopyridinyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phtalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl hoặc furopyridinyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “heterocyclyl” hoặc “dị vòng” chỉ nhóm dị vòng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng no, chưa no một phần hoặc chưa no hoàn toàn chứa ít nhất một nguyên tử khác loại làm thành phần vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập có thể được chọn từ nhóm gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh trong đó nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh có thể được oxy hóa (ví dụ, $-N=O$, $-S(=O)-$ hoặc $-S(=O)_2-$). Ngoài ra, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon của heterocyclyl tùy ý có thể được oxy hóa (ví dụ, thu được nhóm oxo hoặc $=O$). Một nhóm của các heterocyclyl có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng. Nhóm khác của các heterocyclyl có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại làm các thành phần vòng. Một nhóm của các heterocyclyl có từ 3 đến 8 thành phần vòng trong mỗi vòng. Nhóm khác của các heterocyclyl có từ 3 đến 7 thành phần vòng trong mỗi vòng. Nhóm khác nữa của các heterocyclyl có từ 5 đến 6 thành phần vòng trong mỗi vòng. “Heterocyclyl” được dự định bao gồm nhóm heterocyclyl được ngưng tụ với hệ vòng carboxyclyl hoặc benzo. Các ví dụ về các nhóm

heteroxycyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, homopiperazinyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepiny, diazepiny, thiazepiny, 2-pyrroliny, 3-pyrroliny, indoliny, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazoliny, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl-imidazoliny hoặc imidazolidiny. Ví dụ về heteroaryl mà là các heteroxycyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridiny, imidazolyl, imidazopyridiny, pyrimidiny, pyrazolyl, triazolyl, pyraziny, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrolyl, quinoliny, isoquinoliny, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnoliny, indazolyl, indoliziny, phtalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, puriny, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxaliny, naphthyridiny hoặc furopyridiny.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroxycloalkyl” chỉ nhóm heteroxycyl mà không phải là chưa no hoàn toàn, ví dụ, một hoặc nhiều hệ vòng của heteroxycloalkyl không phải là thơm. Ví dụ về heteroxycloalkyl bao gồm piperazinyl, morpholiny, piperidinyl hoặc pyrrolidinyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “hydroxyl” hoặc “hydroxy” chỉ -OH.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “hydroxyC₁₋₈ alkyl” chỉ nhóm C₁₋₈ alkyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro (tốt hơn là một hoặc hai) được thế bằng nhóm hydroxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “R¹²R¹³N-C₁₋₈ alkyl” chỉ nhóm C₁₋₈ alkyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro (tốt hơn là một hoặc hai, tốt hơn nữa là một) được thế bằng -NR¹²R¹³.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bậc thấp”, trừ khi có quy định khác đi, nghĩa là chứa từ 1 đến và bao gồm 6 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “nitro” chỉ $-\text{NO}_2$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “sulfonat”, “axit sulfonic” và “sulfonic” chỉ nhóm $-\text{SO}_3\text{H}$ và anion của nó khi axit sulfonic được sử dụng để tạo thành muối.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “sulfinyl” chỉ $-\text{S}(=\text{O})(\text{R})$, với R như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “sulfonyl” chỉ $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, với R như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “sulfonamit” chỉ nhóm N-sulfonamido hoặc S-sulfonamido như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “N-sulfonamido” chỉ nhóm $\text{RS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')$ - với R và R' như được mô tả trong bản mô tả này. Nhóm N-sulfonamido được ưu tiên là $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}$, trong đó R là như được mô tả trong bản mô tả này, tốt hơn là R là alkyl, xycloalkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl, tốt hơn nữa, R là alkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế. Các phần tử thế tùy ý trên alkyl, xycloalkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl có thể được chọn độc lập từ alkyl bậc thấp, alkenyl bậc thấp, alkynyl bậc thấp, alkanoyl bậc thấp, heteroalkyl bậc thấp, heteroxycloalkyl bậc thấp, haloalkyl bậc thấp, xycloalkyl bậc thấp, phenyl, aryl, heteroaryl, pyridyl, aryloxy, alkoxy bậc thấp, haloalkoxy bậc thấp, oxo, alyloxy bậc thấp, cacbonyl, carboxyl, alkylcacbonyl bậc thấp, carboxyeste bậc thấp, carboxamido bậc thấp, xyano, halogen, hydroxyl, amino, amido, nitro, thiol, alkylthio bậc thấp, haloalkylthio bậc thấp, perhaloalkylthio bậc thấp, arylthio, sulfonat, axit sulfonic, silyl được thế ba lần, N_3 , SH, SCH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , carbamat và ure. Tốt hơn là, các phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ hydroxyl, halo, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ alkyl})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ alkyl})$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{xycloalkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ alkyl})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ alkyl})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ alkyl})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}$

alkyl), $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$ hoặc tetrazolyl. Nhóm N-sulfonamido được đặc biệt ưu tiên là $-\text{NHSO}_2\text{R}$, trong đó R là alkyl, xycloalkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl và tốt hơn R là alkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl và $-\text{NHSO}_2$ (aryl tùy ý được thế). Nhóm N-sulfonamido được ưu tiên hơn là $-\text{NHSO}_2\text{alkyl}$ và $-\text{NHSO}_2$ (aryl tùy ý được thế). Các nhóm N-sulfonamido không giới hạn ví dụ là $-\text{NHSO}_2\text{alkyl}$ như $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ hoặc $-\text{NHSO}_2(\text{isopropyl})$ và $-\text{NHSO}_2$ (aryl tùy ý được thế) như $-\text{NHSO}_2\text{-phenyl}$, $-\text{NHSO}_2\text{-(2-xyanophenyl)}$, $-\text{NHSO}_2\text{-(3-xyanophenyl)}$, $-\text{NHSO}_2\text{-(4-xyanophenyl)}$, $-\text{NHSO}_2\text{-(2-aminophenyl)}$, $-\text{NHSO}_2\text{-(3-aminophenyl)}$ hoặc $-\text{NHSO}_2\text{-(4-aminophenyl)}$. Ví dụ về nhóm N-sulfonamido khác là $-\text{NHSO}_2(\text{heteroxycloalkyl}$ tùy ý được thế) như $-\text{NHSO}_2\text{-(piperazin-1-yl)}$ và $-\text{NHSO}_2(\text{heteroaryl}$ tùy ý được thế) như $-\text{NHSO}_2\text{-(pyridyl}$ tùy ý được thế) như $-\text{NHSO}_2\text{-(3-pyridyl)}$ hoặc $-\text{NHSO}_2\text{-(6-amino-3-pyridyl)}$.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “S-sulfonamido” chỉ nhóm $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NRR}'$, với R và R' như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ure” chỉ nhóm $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ trong đó R và R' là như được mô tả trong bản mô tả này.

Nhóm R hoặc R', nếu có mặt ở dạng riêng rẽ và không có ký hiệu số, trừ khi được xác định theo cách khác, chỉ gốc được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, xycloalkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl và heteroxycloalkyl. Cả dạng không được thế và được thế của các nhóm nêu trên đều được bao hàm. Tốt hơn là, các nhóm này không được thế.

Dù nhóm R có ký hiệu số hay không, mỗi nhóm R, bao gồm R, R' và R^z trong đó $z=(1, 2, 3, \dots z)$, mỗi phân tử thế và mỗi thuật ngữ cần được hiểu là độc lập với nhau về việc lựa chọn từ nhóm. Khi giá trị biến thiên, phân tử thế hoặc thuật ngữ bất kỳ (ví dụ, aryl, dị vòng, R, v.v.) xuất hiện nhiều hơn một lần trong công thức hoặc cấu trúc chung, thì định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa ở mỗi lần xuất hiện khác. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ xác định được rằng một số nhóm nhất định có thể được gắn với phân tử gốc hoặc có thể chiếm vị trí trong mạch các nguyên tố từ một

trong hai đầu như được mô tả. Do đó, ví dụ, nhóm không đối xứng như $-C(=O)N(R)-$ có thể được gắn với phần gốc ở cacbon hoặc nitơ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tùy ý được thế” nghĩa là nhóm đứng trước hoặc nhóm có trước có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế và trừ khi có quy định khác, các phần tử thế của nhóm “tùy ý được thế” có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ các nhóm sau hoặc tập hợp con của các nhóm đã được nêu cụ thể, một mình hoặc kết hợp: alkyl bậc thấp, alkenyl bậc thấp, alkynyl bậc thấp, alkanoyl bậc thấp, heteroalkyl bậc thấp, heteroxycloalkyl bậc thấp, haloalkyl bậc thấp, xycloalkyl bậc thấp, phenyl, aryl, heteroaryl, pyridyl, aryloxy, alkoxy bậc thấp, haloalkoxy bậc thấp, oxo, axyloxy bậc thấp, carbonyl, carboxyl, alkylcarbonyl bậc thấp, carboxyeste bậc thấp, carboxamido bậc thấp, xyano, halogen, hydroxyl, amino, amido, nitro, thiol, alkylthio bậc thấp, haloalkylthio bậc thấp, perhaloalkylthio bậc thấp, arylthio, sulfonat, axit sulfonic, silyl được thế ba lần, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , carbamat và ure. Hai phần tử thế có thể được nối với nhau để tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có năm, sáu hoặc bảy cạnh ngưng tụ gồm từ không đến ba nguyên tử khác loại, ví dụ, tạo thành metylendioxy hoặc etylendioxy. Nhóm tùy ý được thế có thể không được thế (ví dụ, $-CH_2CH_3$), được thế hoàn toàn (ví dụ, $-CF_2CF_3$), được thế một lần (ví dụ, $-CH_2CH_2F$) hoặc được thế ở mức bất kỳ giữa được thế hoàn toàn và được thế một lần (ví dụ, $-CH_2CF_3$). Khi các phần tử thế được nêu mà không được mô tả cụ thể là được thế, thì bao hàm cả dạng được thế và không được thế. Khi phần tử thế được mô tả cụ thể là “được thế,” thì bao gồm dạng được thế cụ thể. Ngoài ra, các tập hợp con khác nhau của các phần tử thế tùy ý đối với gốc cụ thể có thể được xác định khi cần; trong các trường hợp này, sự thế tùy ý sẽ là như được xác định, thường ngay sau cụm từ, “tùy ý được thế bằng”. Trong một định nghĩa cụ thể, các phần tử thế tùy ý được chọn từ hydroxyl, halo, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, $-N(C_{1-3} alkyl)_2$, $-NH(C_{1-3} alkyl)$, $-NHC(=O)(C_{1-3} alkyl)$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_{1-3} alkyl)$, $-C(=O)(C_{1-3} alkyl)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-3} alkyl)$, $-C(=O)NH(xycloalkyl)$, $-C(=O)N(C_{1-3} alkyl)_2$, $-S(=O)_2(C_{1-3} alkyl)$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(C_{1-3} alkyl)_2$,

- $S(=O)_2NH(C_{1-3} \text{ alkyl})$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-SCF_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$ hoặc tetrazolyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “phần tử thể tùy ý” biểu thị rằng phần tử thể tương ứng có thể có mặt hoặc có thể không có mặt. Do đó, hợp chất có 1, 2 hoặc 3 phần tử thể tùy ý có thể không được thể hoặc có thể được thể bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị bệnh” chỉ sự làm chậm hoặc đảo ngược sự tiến triển của bệnh. Điều trị bệnh bao gồm điều trị triệu chứng và/hoặc làm giảm triệu chứng của bệnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ngăn ngừa bệnh” chỉ sự làm chậm bệnh hoặc làm chậm sự khởi phát của bệnh hoặc các triệu chứng của nó. Ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có thể bao gồm việc làm ngừng sự khởi phát của bệnh hoặc các triệu chứng của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đơn vị liều lượng” chỉ đơn vị riêng biệt về mặt vật lý, như viên nang hoặc viên nén thích hợp làm liều lượng đơn vị cho bệnh nhân là người. Mỗi đơn vị chứa lượng xác định của hợp chất có công thức I được xác định hoặc được cho là tạo ra profin được động học mong muốn mà tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn. Đơn vị liều lượng bao gồm hợp chất có công thức I kết hợp với ít nhất một chất mang, muối, tá dược được dụng hoặc hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân” hoặc “cá thể”, như đối tượng cần phòng hoặc điều trị, có thể là sinh vật có nhân điển hình, động vật, động vật có xương sống, động vật có vú, động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột lang, chuột đồng, chuột cống, chuột nhắt), chuột (ví dụ, chuột nhắt), họ chó (ví dụ, chó), họ mèo (ví dụ, mèo), họ ngựa (ví dụ, ngựa), động vật linh trưởng, họ khỉ (ví dụ, khỉ hoặc khỉ không đuôi), khỉ (ví dụ, khỉ đuôi sóc, khỉ đầu chó), khỉ không đuôi (ví dụ, khỉ đột, tinh tinh, đười ươi, vượn) hoặc người. Nghĩa của thuật ngữ “sinh vật có nhân điển hình”, “động vật”, “động vật có vú”, v.v., là đã biết trong lĩnh vực và ví dụ có thể được suy từ Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag). Trong ngữ cảnh của sáng chế này, động vật cần được điều

trị cụ thể hơn là động vật có tầm quan trọng về mặt kinh tế, nông học hoặc khoa học. Sinh vật có tầm quan trọng về mặt khoa học bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chuột nhắt, chuột cống và thỏ. Sinh vật bậc thấp như, ví dụ, ruồi dấm như *Drosophila melanogaster* và giun tròn như *Caenorhabditis elegans* cũng có thể được sử dụng trong các phương pháp khoa học. Các ví dụ không giới hạn về các động vật có tầm quan trọng về mặt nông học là cừu, trâu bò và lợn, trong khi, ví dụ, mèo và chó có thể được xem là động vật có tầm quan trọng về mặt kinh tế. Tốt hơn là, đối tượng/bệnh nhân/cá thể là động vật có vú; tốt hơn nữa, đối tượng/bệnh nhân/cá thể là người hoặc động vật có vú không phải người (như, ví dụ, chuột lang, chuột đồng, chuột cống, chuột nhắt, thỏ, chó, mèo, ngựa, khỉ, khỉ không đuôi, khỉ đuôi sóc, khỉ đầu chó, khỉ đột, tinh tinh, đười ươi, vượn, cừu, trâu bò hoặc lợn); tốt hơn nữa, đối tượng/bệnh nhân/cá thể là người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “liều” hoặc “liều lượng” chỉ lượng của thành phần hoạt tính mà cá thể hấp thụ hoặc được sử dụng tại một thời điểm. Ví dụ, liều lượng 40mg của hợp chất có công thức I chỉ, trong trường hợp chế độ liều hai lần một ngày, trạng thái trong đó cá thể hấp thụ 40mg hợp chất có công thức I hai lần một ngày, ví dụ, 40mg vào buổi sáng và 40mg vào buổi tối. 40mg liều lượng hợp chất có công thức I có thể được chia thành hai hoặc nhiều đơn vị liều lượng, ví dụ, hai đơn vị liều lượng 20mg hợp chất có công thức I ở dạng viên nén hoặc hai 20mg đơn vị liều lượng hợp chất có công thức I ở dạng viên nang.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu”, như lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo sáng chế, chỉ lượng đủ để tạo ra tác dụng sinh học mong muốn (ví dụ, tác dụng trị liệu) ở đối tượng. Do đó, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có thể là lượng đủ để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn, và/hoặc làm chậm sự bắt đầu hoặc sự tiến triển bệnh hoặc rối loạn, và/hoặc làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn, khi được dùng cho đối tượng mắc hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn đó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “tiền dược chất được dụng” là hợp chất mà có thể được chuyển hóa trong các điều kiện sinh lý hoặc bằng sự dung môi phân thành hợp chất cụ thể hoặc thành muối được dụng của hợp chất này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “muối được dụng” được dự định nghĩa là muối giữ được hiệu quả sinh học của các axit và các bazơ tự do của hợp chất cụ thể và được mong muốn theo cách sinh học hoặc theo cách khác. Hợp chất để sử dụng theo sáng chế có thể có nhóm chức có đủ tính axit, nhóm chức có đủ tính bazơ hoặc cả hai nhóm chức và do đó phản ứng với bất kỳ trong số nhiều bazơ vô cơ hoặc hữu cơ và axit vô cơ hoặc hữu cơ, để tạo thành muối được dụng. Các ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối được điều chế bằng cách cho các hợp chất theo sáng chế phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ, như hydroclorua, hydrobromua, sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, monohydrophosphat, dihydrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodua, nitrat, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4 dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, sulfonat, xylensulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutyrat, xitrat, lactat, gama-hydroxybutyrat, glycolat, tartrat, metan-sulfonat, etan-sulfonat, propansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, triflometansulfonat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, mandelat, pyruvat, stearat, ascorbat hoặc salixylat. Khi hợp chất theo sáng chế mang gốc axit, các muối được dụng thích hợp của chúng có thể bao gồm muối kim loại kiềm, ví dụ các muối natri hoặc kali; muối kim loại kiềm thổ, ví dụ các muối canxi hoặc magie; và muối được tạo thành với phối tử hữu cơ thích hợp như amoniac, alkylamin, hydroxyalkylamin, lysin, arginin, N-metylglycamin, procain và các phối tử tương tự. Các muối được dụng là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “chất mang được dụng” hoặc “tá dược được dụng” chỉ các chất không phải thành phần dược chất API (Active Pharmaceutical Ingredient - API) như chất làm phân rã, chất kết dính, chất độn và

chất làm trơn được sử dụng trong việc bào chế các sản phẩm được. Nói chung, chúng an toàn để người sử dụng theo các tiêu chuẩn được thiết lập bởi chính phủ, bao gồm các tiêu chuẩn được ban hành bởi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Hoa Kỳ và Cục Quản lý Thuốc châu Âu. Các chất mang hoặc các tá dược được dụng là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng một số biến nhất định trong danh sách các phần tử thể là lặp lại (tên khác nhau đối với cùng phần tử thể), chung đối với các thuật ngữ khác trong danh sách, và/hoặc chồng lặp một phần về nội dung với các thuật ngữ khác. Trong hợp chất theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ xác định được rằng các phần tử thể có thể được gán với phần còn lại của phần tử thông qua một số vị trí và các vị trí được ưu tiên như được minh họa trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế chọn lọc và có tính hiệu nghiệm một cách bất ngờ đối với LSD1. Việc tránh sự ức chế “ngoài đích” có thể tránh được các tác dụng phụ không muốn hoặc không mong muốn như tác dụng giống như tác dụng phụ (tác dụng hướng thần) có liên quan đến MAO-A. Do đó, hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn bất kỳ có liên quan đến LSD1. Bệnh hoặc rối loạn này bao gồm bệnh ung thư, các bệnh thần kinh và sự lây nhiễm virus, trong số các bệnh hoặc rối loạn khác.

Tốt hơn là, các hợp chất có công thức I, bao gồm các hợp chất có công thức Ia, Ia-1, Ib và Ic, cũng như các muối và các solvat bất kỳ của chúng, được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư và tốt nhất là để điều trị bệnh ung thư. Bệnh ung thư mà có thể được điều trị (hoặc được ngăn ngừa) bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở các bệnh ung thư như:

Bệnh ung thư huyết (còn được gọi là bệnh ung thư máu), bao gồm bệnh ung thư máu, tủy xương và hạch bạch huyết như bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp (APL), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính, bệnh bạch

cầu ưa eosin mạn tính, bệnh bạch cầu limphô mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính (ALL) hoặc bệnh bạch cầu tế bào nhung mao), các bệnh tăng sinh tủy bào, u đa tủy, hội chứng loạn tủy sản và u bạch huyết (ví dụ, bệnh Hodgkin, u bạch huyết không phải Hodgkin (u bạch huyết ác tính));

Bệnh ung thư vú, bao gồm caxinom ống xâm lấn, caxinom ống in situ, caxinom thùy nhỏ và caxinom ống và thùy nhỏ hỗn hợp;

Bệnh ung thư phổi như caxinom bắt nguồn từ phế quản (ví dụ, tế bào có vảy, tế bào nhỏ chưa được biệt hóa, tế bào lớn chưa được biệt hóa, bệnh ung thư biểu mô tuyến), caxinom phế nang (bronchiolar), u tuyến phế quản, sacôm, u bạch huyết, u mô thừa sụn và u trung biểu mô;

Bệnh ung thư dải dạ dày-ruột non như thực quản (ví dụ, caxinom tế bào có vảy, bệnh ung thư biểu mô tuyến, sacôm cơ trơn, u bạch huyết), dạ dày (ví dụ, caxinom, u bạch huyết, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến ống, u insulin, u tiết glucagon, u tiết gastrin, khối u carcinoit, vipoma), ruột non (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến, u bạch huyết, khối u caxinoit, sacôm Kaposi, u mềm cơ trơn, u mạch, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ) và ruột già (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến, u tuyến ống, u tuyến có lông nhung, u mô thừa, u mềm cơ trơn);

Bệnh ung thư đường niệu như thận (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến, khối u Wilm (u nguyên bào thận), u bạch huyết, bệnh bạch cầu), bàng quang và niệu đạo (ví dụ, caxinom tế bào có vảy, caxinom tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư biểu mô tuyến), tuyến tiền liệt (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến, sacôm) và tinh hoàn (ví dụ, u tinh seminoma, u quái, caxinom phôi, teratocaxinom, choriocaxinom, sacôm, caxinom tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, khối u adenomatoit, u mỡ);

Bệnh ung thư gan như bệnh ung thư gan (caxinom tế bào gan), caxinom đường mật, u nguyên bào gan, sacôm mạch, u tuyến tế bào gan và u mạch;

Bệnh ung thư xương như sacôm tạo xương (sacôm xương), sacôm sợi, u mô bào xơ ác tính, sacôm sụn, sacôm Ewing, u bạch huyết ác tính (sacôm tế bào lưới),

u đa tủy, u nguyên sống khối u tế bào khổng lồ ác tính, osteochronfoma (lồi xương-sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ sụn nhầy, u xương mô tiền cốt và khối u tế bào khổng lồ;

Bệnh ung thư hệ thần kinh như sọ (ví dụ, u xương, u mạch, u hạt, u vàng, viêm xương biến dạng), màng não (ví dụ, u màng não, sacôm màng não, chứng tăng sinh thần kinh đệm), não (ví dụ, u bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não thất, u loạn phát tế bào mầm (u tuyến tủy), u nguyên bào xốp đa dạng, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u bao sợi thần kinh, u nguyên bào võng mạc, khối u bẩm sinh), u xơ thần kinh tủy sống, u màng não, u thần kinh đệm và sacôm;

Bệnh ung thư phụ khoa như tử cung (ví dụ, caxinom màng trong dạ con), cổ tử cung (ví dụ, caxinom cổ, loạn sản cổ tiền khối u), buồng trứng (ví dụ, caxinom buồng trứng (caxinom u tuyến huyết thanh, caxinom u tuyến nhầy, caxinom chưa được phân loại), khối u tế bào gò trứng-vỏ, khối u tế bào Sertoli-Leydig, u loạn phát tế bào mầm, u quái ác tính), âm hộ (ví dụ, caxinom tế bào có vảy, caxinom trong biểu mô, bệnh ung thư biểu mô tuyến, sacôm sợi, u melanin), âm đạo (ví dụ, caxinom tế bào trong suốt, caxinom tế bào có vảy, sacôm hình chùm (sacôm cơ vân thể phôi)) và vòi Fallope (caxinom);

Bệnh ung thư tim như sacôm (ví dụ, sacôm mạch, sacôm sợi, sacôm cơ vân, sacôm mỡ), u niêm, u cơ vân, u xơ, u mỡ và u quái;

Bệnh ung thư da như u melanin ác tính, caxinom tế bào nền, caxinom tế bào có vảy và sacôm Kaposi; và

Bệnh ung thư biểu mô tuyến thượng thận như u nguyên bào thần kinh.

Do đó, theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, cụ thể để điều trị bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư máu, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh ung thư não, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư gan, sacôm, u tủy và bệnh ung thư da. Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa (cụ thể để

điều trị) bệnh ung thư máu (còn được gọi là bệnh ung thư huyết), bao gồm bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính, bệnh bạch cầu limphô mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính (ALL) hoặc bệnh bạch cầu tế bào nhung mao), u bạch huyết và u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh ung thư não hoặc bệnh ung thư da. Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức I, bao gồm các hợp chất có công thức Ia, Ia-1, Ib và Ic, được sử dụng để điều trị bệnh ung thư máu. Tốt hơn nữa, hợp chất có công thức I, bao gồm các hợp chất có công thức Ia, Ia-1, Ib và Ic, được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu, bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính, bệnh bạch cầu limphô mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính (ALL) và bệnh bạch cầu tế bào nhung mao.

Thông thường, hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic có thể là hữu hiệu với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 μ g/kg đến 100mg/kg cho mỗi ngày dựa trên tổng thể trọng. Thành phần hoạt tính có thể được sử dụng một lần hoặc có thể được chia thành nhiều liều nhỏ hơn được sử dụng tại các thời điểm định trước. Đơn vị liều lượng thích hợp đối với mỗi lần sử dụng ví dụ có thể nằm trong khoảng từ 1 μ g đến 2000mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 μ g đến 1000mg. Tốt hơn nữa, lượng thành phần hoạt tính được sử dụng nằm trong khoảng từ khoảng 5 μ g đến 100mg một ngày. Các liều lượng này sẽ phụ thuộc vào thông số dược động học của hợp chất cụ thể và các tính chất ADME khác cũng như công hiệu của hợp chất trong môi trường bệnh cụ thể.

Cần hiểu rằng, khoảng liều lượng được nêu ở trên chỉ mang tính minh họa và không được dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu đối với mỗi hoạt chất có thể thay đổi theo các yếu tố bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hoạt tính của hợp chất được sử dụng, độ ổn định của hoạt chất trong cơ thể bệnh nhân, mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh cần được làm thuyên giảm, tổng thể trọng của bệnh nhân được điều trị, đường dùng, mức độ dễ

hấp thụ, phân phối và bài tiết của hoạt chất bởi cơ thể, độ tuổi và độ nhạy cảm của bệnh nhân cần được điều trị và các yếu tố tương tự, như sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Lượng sử dụng có thể được điều chỉnh khi các yếu tố khác nhau này thay đổi theo thời gian.

Mặc dù hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để sử dụng trong trị liệu trực tiếp như vậy, nhưng hợp chất này thường được sử dụng dưới dạng dược phẩm, chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần dược tính cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách bất kỳ mà đạt được mục đích dự định của nó. Ví dụ bao gồm việc sử dụng theo đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch, dưới da hoặc tại chỗ.

Để phân phối qua đường miệng, hoạt chất có thể được kết hợp vào dược phẩm mà bao gồm chất mang dược dụng như chất kết dính (ví dụ, gelatin, xenluloza, gôm tragacan), tá dược (ví dụ, tinh bột, lactoza), chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, silic dioxit), chất làm phân rã (ví dụ, alginat, Primogel và tinh bột ngô) và chất tạo ngọt hoặc chất tạo hương (ví dụ, glucoza, sucroza, sacarin, metyl salixylat và bạc hà). Dược phẩm có thể được phân phối qua đường miệng dưới dạng viên nang gelatin được bao hoặc viên nén được nén. Viên nang và viên nén có thể được bào chế theo kỹ thuật thông thường bất kỳ. Viên nang và viên nén cũng có thể được bao bằng các chất bao khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để cải biến hương, vị, màu sắc và hình dạng của viên nang và viên nén. Ngoài ra, các chất mang lỏng như dầu béo cũng có thể được bao gồm trong viên nang.

Dược phẩm dùng qua đường miệng thích hợp cũng có thể ở dạng hỗn dịch, xi rô, gôm nhai, viên nhện, cồn ngọt và các dạng tương tự. Nếu muốn, các chất thông thường để cải biến hương, vị, màu sắc và hình dạng của các dạng đặc biệt cũng có thể được bao gồm. Ngoài ra, để sử dụng thuận tiện bởi ông cấp thức ăn trong đường ruột ở bệnh nhân không nuốt được, hoạt chất có thể được hòa tan trong chất dẫn thuốc dầu thực vật ưa béo chấp nhận được như dầu ô liu, dầu ngô và dầu rum.

Các hoạt chất cũng có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch hoặc ở dạng được làm đông khô nhanh có khả năng chuyển hóa thành dạng dung dịch hoặc hỗn dịch trước khi sử dụng. Trong các dược phẩm này, các chất pha loãng hoặc chất mang được dùng như nước vô trùng và chất đệm nước muối sinh lý có thể được sử dụng. Các dung môi thông thường khác, chất đệm độ pH, chất làm ổn định, chất kháng khuẩn, chất hoạt động bề mặt và chất chống oxy hóa tất cả có thể được bao gồm. Ví dụ, các thành phần hữu dụng bao gồm natri clorua, axetat, chất đệm xitrat hoặc phosphat, glycerin, dextroza, dầu không bay hơi, methyl paraben, polyetylen glycol, propylen glycol, natri bisulfat, rượu benzylic, axit ascorbic và các chất tương tự. Các dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bảo quản trong vật chứa thông thường bất kỳ như lọ nhỏ và ống thuốc tiêm.

Các đường sử dụng tại chỗ bao gồm mũi, miệng má, niêm mạc, trực tràng hoặc dùng trong âm đạo. Để sử dụng tại chỗ, hoạt chất có thể được bào chế thành thuốc lỏng, kem, thuốc mỡ, gel, bột, bột nhão, thuốc phun, hỗn dịch, thuốc nhỏ và sol khí. Do đó, một hoặc nhiều chất làm đặc, chất giữ ẩm và chất làm ổn định có thể có trong dược phẩm. Các ví dụ về các chất này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyetylen glycol, sorbitol, gôm xanthan, vazolin vàng, sáp ong hoặc dầu khoáng, lanolin, squalen và các chất tương tự. Dạng sử dụng tại chỗ đặc biệt là phân phối bởi miếng dán qua da. Các phương pháp để sản xuất miếng dán qua da được bộc lộ, ví dụ, trong Brown, et al. (1988) *Ann. Rev. Med.* 39:221-229, tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Cấy dưới da để giải phóng hoạt chất kéo dài cũng có thể là đường dùng thích hợp. Điều này đòi hỏi quá trình phẫu thuật để cấy hoạt chất trong dược phẩm thích hợp bất kỳ vào khoảng trống dưới da, ví dụ, dưới thành bụng trước. Xem, ví dụ, Wilson et al. (1984) *J. Clin. Psych.* 45:242-247. Hydrogel có thể được sử dụng làm chất mang để giải phóng hoạt chất kéo dài. Hydrogel nhìn chung đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chúng thường được điều chế bằng cách liên kết ngang polyme tương thích về mặt sinh học có khối lượng phân tử lớn vào mạng lưới, mà trương phồng trong nước để tạo thành nguyên liệu giống như gel. Tốt hơn là,

hydrogel là có khả năng phân hủy sinh học hoặc có khả năng hấp thụ sinh học. Nhằm các mục đích của sáng chế này, hydrogel làm từ polyetylen glycol, collagen hoặc poly(axit glycolic-co-L-lactic) có thể là hữu dụng. Xem, ví dụ, Phillips, et al. (1984) *J. Pharmaceut. Sci.*, 73: 1718-1720.

Các hoạt chất cũng có thể được liên hợp, với polyme khối lượng phân tử lớn không phải peptit không sinh miễn dịch hoà tan trong nước để tạo thành thể liên hợp polyme. Ví dụ, hoạt chất được liên kết cộng hóa trị với polyetylen glycol để tạo thành thể liên hợp. Thông thường, thể liên hợp này thể hiện khả năng hòa tan, độ ổn định được cải thiện và độc tính và tính sinh miễn dịch giảm. Do đó, khi được dùng cho bệnh nhân, hoạt chất trong thể liên hợp có thể có chu kỳ bán hủy dài hơn trong cơ thể và thể hiện công hiệu tốt hơn. Nhìn chung, xem, Burnham (1994) *Am. J. Hosp. Pharm.* 15:210-218. Các protein được PEG hóa hiện nay đang được sử dụng trong trị liệu thay thế protein và cho các ứng dụng trị liệu khác. Ví dụ, interferon được PEG hóa (PEG-INTRON A®) được sử dụng về mặt lâm sàng để điều trị viêm gan B. Adenosin deaminaza PEG hóa (ADAGEN®) đang được sử dụng để điều trị bệnh thiếu hụt miễn dịch kết hợp trầm trọng (SCIDS). L-asparaginaza PEG hóa (ONCAPSPAR®) được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính (ALL). Được ưu tiên là liên kết cộng hóa trị giữa polyme và hoạt chất và/hoặc polyme bản thân nó là có thể phân hủy bằng cách thủy phân trong các điều kiện sinh lý. Các thể liên hợp này được biết là “các tiền dược chất” có thể giải phóng một cách dễ dàng hoạt chất bên trong cơ thể. Sự giải phóng có kiểm soát hoạt chất cũng có thể đạt được bằng cách kết hợp thành phần hoạt tính vào các viên vi nang, viên nang nano hoặc hydrogel nhìn chung đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các tiền dược chất được dụng khác của hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, este, cacbonat, thiocacbonat, dẫn xuất N-axyl, dẫn xuất N-axyloxyalkyl, dẫn xuất bậc bốn của amin bậc ba, bazơ N-Mannich, bazơ Schiff, thể liên hợp axit amin, phosphat este, muối kim loại và sulfonat este.

Các liposom cũng có thể được sử dụng làm chất mang cho các hoạt chất theo sáng chế. Các liposom là mixen làm từ các lipid khác nhau như cholesterol,

phospholipit, axit béo và dẫn xuất của chúng. Các lipit được cải biến khác nhau cũng có thể được sử dụng. Các liposom có thể làm giảm độc tính của hoạt chất và làm tăng độ ổn định của chúng. Các phương pháp điều chế hỗn dịch liposom chứa thành phần hoạt tính trong đó nhìn chung đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, patent Mỹ số US 4.522.81 1; Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976).

Các hoạt chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với hoạt chất khác mà điều trị hoặc phòng ngừa một cách hiệp đồng cùng các triệu chứng hoặc hữu hiệu cho bệnh hoặc triệu chứng khác ở bệnh nhân được điều trị với điều kiện là hoạt chất khác không cản trở hoặc ảnh hưởng bất lợi đến tác dụng của các hoạt chất theo sáng chế. Các hoạt chất khác này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất kháng viêm, chất kháng virus, chất kháng sinh, chất kháng nấm, chất chống huyết khối, thuốc tim mạch, chất làm giảm cholesterol, thuốc chữa bệnh ung thư, thuốc chữa bệnh tăng huyết áp và các hoạt chất tương tự.

Trị liệu kết hợp bao gồm sử dụng một dược phẩm dạng liều duy nhất chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung, cũng như sử dụng hợp chất theo sáng chế và mỗi hoạt chất bổ sung trong dược phẩm dạng liều riêng rẽ của nó. Nếu được sử dụng riêng rẽ, việc sử dụng có thể là đồng thời, lần lượt hoặc riêng biệt và hợp chất theo sáng chế và (các) chất trị liệu bổ sung có thể được sử dụng thông qua cùng đường dùng hoặc sử dụng các đường dùng khác nhau, ví dụ, một hợp chất có thể được sử dụng qua đường miệng và hợp chất khác qua đường tĩnh mạch.

Cụ thể, khi hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất khác đã biết là hữu dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, bao gồm hóa trị hoặc xạ trị.

Thông thường, để trị liệu kết hợp với hợp chất theo sáng chế, có thể sử dụng chất chống ung thư bất kỳ mà có hoạt tính chữa bệnh ung thư cần được điều trị hoặc phòng ngừa bằng hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về các chất chống ung thư mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất và phương pháp theo sáng chế

bao gồm, nhìn chung và khi thích hợp, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, epidophyllotoxin, enzym chữa bệnh ung thư, chất ức chế topoisomeraza, procarbazin, mitoxantron, phức hợp phối trí platin, chất cải biến đáp ứng sinh học và chất ức chế sự sinh trưởng, các chất trị liệu hormon/kháng hormon và yếu tố tăng trưởng tạo máu. Lớp chất chống ung thư nêu làm ví dụ bao gồm anthracyclin, thuốc vinca, mitomycin, bleomycin, nucleosit gây độc tế bào, epothilone, discodermolide, pteridine, diynes và podophyllotoxin. Thành phần đặc biệt hữu dụng của các lớp này bao gồm, ví dụ, carminomycin, daunorubicin, aminopterin, methotrexat, methopterin, dichloromethotrexat, mitomycin C, porfirimycin, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurin, gemcitabine, cytosine arabinoside, dẫn xuất podophyllotoxin hoặc podo-phyllotoxin như etoposide, etoposide phosphat hoặc teniposide, melphalan, vinblastin, vincristin, leucoside, vindesine, leucolophan, paclitaxel và các chất tương tự. Các chất chống ung thư hữu dụng khác bao gồm estramustine, carboplatin, cyclophosphamide, bleomycin, gemcitabine, ifosfamide, melphalan, hexamethyl melamine, thiotepa, cytarabine, idarubicin, trimethrexat, dacarbazine, L-asparaginase, camptothecin, CPT-11, topotecan, ara-C, bicalutamide, flutamide, leuprolide, dẫn xuất pyridobenzoindole, interferon và interleukin.

Do đó, hợp chất có công thức I, Ia, Ia-1, Ib hoặc Ic theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, trong đó hợp chất này được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất chống ung thư. Chất chống ung thư được sử dụng để trị liệu kết hợp có thể được chọn, khi thích hợp, từ: chất ức chế sự tạo mạch khối u (ví dụ, chất ức chế proteaza, chất ức chế kinase thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì hoặc chất ức chế kinase thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch); thuốc gây độc tế bào (ví dụ, chất chống chuyển hóa, như chất chống chuyển hóa tương tự purin và pyrimidin); chất chống giãn phân (ví dụ, thuốc làm ổn định vi cấu trúc hình ống hoặc alkaloid chống giãn phân); phức chất phối trí platin; chất kháng sinh chống khối u; chất alkyl hóa (ví dụ, mù tạc nitơ hoặc nitrosoure); chất nội tiết (ví dụ, adrenocorticosteroid, androgen, chất chống androgen, estrogen, chất chống estrogen, chất ức chế aromataza, chất chủ vận hormon giải phóng gonadotropin hoặc chất tương tự somatostatin); hoặc hợp chất hướng đích enzym hoặc thụ thể mà được biểu hiện quá mức và/hoặc theo cách

khác, có liên quan đến đường trao đổi chất đặc trưng mà bị điều hòa sai trong tế bào khối u (ví dụ, chất ức chế ATP và GTP phosphodiesteraza, chất ức chế histon deacetylaza, chất ức chế protein kinaza (như serin, threonin và chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, Abelson protein tyrosin kinaza)) và các yếu tố tăng trưởng khác nhau, thụ thể của chúng và chất ức chế kinaza của chúng (như chất ức chế kinaza thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì, chất ức chế kinaza thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch, chất ức chế yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi, chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng giống như insulin và chất ức chế kinaza thụ thể yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu)); chất ức chế aminopeptidaza; chất ức chế proteasom; chất ức chế xyclooxygenaza (ví dụ, chất ức chế xyclooxygenaza-1 hoặc xyclooxygenaza-2); chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, chất ức chế topoisomeraza I hoặc chất ức chế topoisomeraza II); hoặc chất retinoit.

Chất alkyl hóa có thể được sử dụng làm chất chống ung thư kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, mù tạc nitơ (như xyclophosphamid, mechlorethamin (chlormethin), uramustin, melphalan, chlorambucil, ifosfamid, bendamustin hoặc trofosfamid), nitrosoure (như carmustin, streptozocin, fotemustin, lomustin, nimustin, prednimustin, ranimustin hoặc semustin), alkyl sulfonat (như busulfan, mannosulfan hoặc treosulfan), aziridin (như hexametylmelamin (altretamin), trietylenmelamin, ThioTEPA (N,N'-trietylen-thiophosphoramit), carboquon hoặc triaziquon), hydrazin (như procarbazin), triazen (như dacarbazin) hoặc imidazotetrazin (như temozolomid).

Phức chất phối trí platin có thể được sử dụng làm chất chống ung thư kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, cisplatin, carboplatin, nedaplatin, oxaliplatin, satraplatin hoặc triplatin tetranitrat.

Thuốc gây độc tế bào có thể được sử dụng làm chất chống ung thư kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, chất chống chuyển hóa bao gồm chất chống chuyển hóa tương tự axit folic (như aminopterin, metotrexat, pemetrexed hoặc raltitrexed), chất chống chuyển hóa tương tự purin (như cladribin, clofarabin, fludarabin, 6-mercaptopurin (bao gồm dạng tiền dược chất của nó azathioprin), pentostatin hoặc 6-thioguanin) và chất chống chuyển hóa tương tự pyrimidin (như

cytarabin, decitabin, azacytidin, 5-fluorouracil (bao gồm các dạng tiền dược chất của nó capecitabin và tegafur), floxuridin, gemcitabin, enocitabin hoặc sapacitabin).

Chất chống giãn phân có thể được sử dụng làm chất chống ung thư kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, taxan (như docetaxel, larotaxel, hoặc taxel, paclitaxel/taxol hoặc tesetaxel), Vinca alkaloid (như vinblastin, vincristin, vinflunin, vindesin, vinzolidin hoặc vinorelbin), epothilon (như epothilon A, epothilon B, epothilon C, epothilon D, epothilon E hoặc epothilon F) hoặc chất tương tự epothilon B (như ixabepilone/azaepothilon B).

Chất kháng sinh chống khối u có thể được sử dụng làm chất chống ung thư kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, anthracycline (như aclarubicin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, amrubicin, pirarubicin, valrubicin hoặc zorubicin), anthracendione (như mitoxantron hoặc pixantron) hoặc chất kháng sinh chống khối u được phân lập từ các Streptomyces (như actinomycin (bao gồm actinomycin D), bleomycin, mitomycin (bao gồm mitomycin C) hoặc plicamycin).

Chất ức chế tyrosin kinase có thể được sử dụng làm chất chống ung thư kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib hoặc vandetanib.

Chất ức chế topoisomerase có thể được sử dụng làm chất chống ung thư kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, chất ức chế topoisomerase I (như irinotecan, topotecan, camptothecin, belotecan, rubitecan hoặc lamellarin D) hoặc chất ức chế topoisomerase II (như amsacrin, etoposid, etoposid phosphat, teniposid hoặc doxorubicin).

Các chất chống ung thư khác có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Chất chống ung thư có thể bao gồm các phân tử sinh học hoặc hóa học, như phối tử kích thích sự chết tế bào theo chương trình có liên quan đến TNF (TRAIL), tamoxifen, toremifen, fluoxymesterone, raloxifen, diethylstilbestrol, bicalutamid, nilutamid, flutamid, aminoglutethimid, anastrozol, tetrazol, chất tương tự hormone giải phóng hormone hình thành thể vàng (LHRH), ketoconazol,

goserelin axetat, leuprolid, megestrol axetat, prednison, mifepriston, amsacrin, bexaroten, estramustin, irofulven, trabectedin, cetuximab, panitumumab, tositumomab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab, gemtuzumab, alvocidib, seliciclib, axit aminolevulinic, methyl aminolevulinat, efaproxiral, porfimer natri, talaporfin, temoporfin, verteporfin, anagrelit, arsenic trioxit, atrasentan, bortezomib, carmofur, celecoxib, demecolcin, elesclomol, elsamitrucin, etoglucid, lonidamin, lucanthone, masoprocol, mitobronitol, mitoguazon, mitotan, oblimersen, omacetaxin, sitimagin, ceradenovec, tegafur, testolacton, tiazofurin, tipifarnib và vorinostat.

Ví dụ về chất retinoit bao gồm tất cả các chất bắt chước hoặc dẫn xuất tự nhiên, tái tổ hợp và tổng hợp của vitamin A, ví dụ, retinyl palmitat, retinoyl-beta-glucuronid (vitamin A1 beta-glucuronid), retinyl phosphat (vitamin A1 phosphat), retinyl este, 4-oxoretinol, 4-oxoretinaldehyt, 3-dehydroretinol (vitamin A2), 11-cis-retinal (11-cis-retinaldehyt, 11-cis hoặc neo b vitamin A1 aldehyt), 5,6-epoxyretinol (rượu 5,6-epoxy vitamin A1), anhydroretinol (anhydro vitamin A1) và 4-ketoretinol (rượu 4-keto-vitamin A1), tất cả các axit trans retinoic (ATRA; Tretinoin; axit vitamin A; axit 3,7-dimetyl-9-(2,6,6-trimetyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenoic [CAS No. 302-79-4]), các chế phẩm lipid của tất cả các axit trans retinoic (ví dụ, ATRA-IV), axit 9-cis retinoic (9-cis-RA; Alitretinoin; PanretinTM; LGD1057), axit 13-cis retinoic (Isotretinoin), axit (E)-4-[2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtalenyl)-1-propenyl]-benzoic, axit 3-metyl-(E)-4-[2-(5,5,8,8-tetrametyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtalenyl)-1-propenyl]-benzoic, Fenretinid (N-(4-hydroxyphenyl)retinamid; 4-HPR), Etreinat (etyl este của axit (tất cả các E)-9-(4-metoxi-2,3,6-trimetylphenyl)-3,7-dimetyl-2,4,6,8-nonatetraenoic; Tegison), Acitretin (axit (tất cả đều ở dạng E)-9-(4-metoxi-2,3,6-trimetylphenyl)-3,7-dimetyl-2,4,6,8-nonatetraenoic; Ro 10-1670; Soriatan; Neotigason), Tazaroten (etyl 6-[2-(4,4-dimetylthiochroman-6-yl)-etylnyl] nicotinat; Tazorac; Avage; Zorac), Tocoretinat (9-cis-tretinoin; Tocoferil), Adapalen (axit 6-[3-(1-adamantyl)-4-metoxi-phenyl]-2-naphtoic; Differin), Motretinid (trimetyl-metoxi-phenyl-N-etyl retinamid; Trasmaderm), retinaldehyt (Retinal), CD437 (axit 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphtalen cacboxylic; AHPN), CD2325,

ST1926 (axit [E-3-(4'-hydroxy-3'-adamantylbiphenyl-4-yl)acrylic), ST1878 (metyl 2-[3-[2-[3-(2-metoxyl-1,1-dimetyl-2-oxoetoxyl)phenoxy]etoxyl]phenoxy]-isobutyrat), ST2307, ST1898, ST2306, ST2474, MM11453, MM002 (3-Cl-AHPC), MX2870-1, MX3350-1, MX84 và MX90-1, axit docosaheptaenoic (DHA), axit phytanic (axit 3,7,11,15-tetrametyl hexadecanoic), MS6682 (axit metopren), LG100268 (LG268), LG100324, SR11203 ([2-(4-carboxyphenyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naphtalenyl)-1,3-dithian), SR11217 (axit 4-(2-metyl-1-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naphtalenyl)propenyl)-benzoic), SR11234, SR11236 (2-(4-carboxyphenyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyl-2-naphtalenyl)-1,3-dioxan), SR11246, AGN194204, dẫn xuất của 9-cis-RA như LGD1069 (3-metyl TTNEB; Bexaroten; Targretin®; axit 4-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametyl-2-naphtalenyl)etenyl] benzoic).

Ví dụ về chất ức chế histon deacetylaza bao gồm, nhưng không giới hạn ở, MS-275 (SNDX-275; Entinostat), FK228 (FR901228; depsipeptit; Romidepsin), CI-994 (Acetyldinalin; Tacedinalin), Apicidin (xyclo[(2S)-2-amino-8-oxodecanoyl-1-metoxyl-L-tryptophyl-L-isoleuxyl-(2R)-2-piperidinxcacbonyl]), A-161906 (axit 7-[4-(4-xyanophenyl)phenoxy]-heptanohydroxamic), Scriptaid (hydroxyamit của axit 6-(1,3-dioxo-1H,3H-benzo[de]isoquinolin-2-yl)-hexanoic), PXD-101 (Belinostat), CHAP (peptit chứa axit hydroxamic mạch vòng), LAQ-824 (Dacinostat), BML-EI319 (Depudecin), O3139 (Oxamflatin), NSC 696085 (Pyroxamit), MW2796; MW2996, T2580 (Trapoxin A), AN-9 (Pivanex), W222305 (Tributylin) Trichostatin A, Trichostatin C, axit butyric, axit valproic (VPA), axit suberoylanilit hydroxamic (SAHA; Vorinostat), bishydroxamit của axit m-carboxyxinnamic (CBHA), axit salixylbishydroxamic (S607; SHA; SHAM); axit suberoyl bishydroxamic (SBHA); axit azelaic bishydroxamic (ABHA); azelaic-1-hydroxamat-9-anilit (AAHA); 3Cl-UCHA (axit 6-(3-clophenylureido) caproic hydroxamic); và natri butyrat, 4-phenylbutyrat, phenylaxetat, valerat, isovalerat, butyramit, isobutyramit, 3-brompropionat và valproat.

Ngoài ra, các thuốc sinh học, như kháng thể, mảnh kháng thể, cấu trúc kháng thể (ví dụ, cấu trúc một mạch), và/hoặc kháng thể được cải biến (như kháng thể được ghép CDR, kháng thể được làm giống như của người, kháng thể “được làm giống hoàn toàn của người”, v.v.) được hướng chống lại gen đánh dấu/yếu tố/xytokin bệnh ung thư hoặc khối u có liên quan đến bệnh ung thư có thể được sử dụng trong các phương pháp đồng trị liệu với hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các phân tử sinh học này là alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansin, cantuzumab mertansin, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rituximab, rovelizumab, rolizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab và visilizumab.

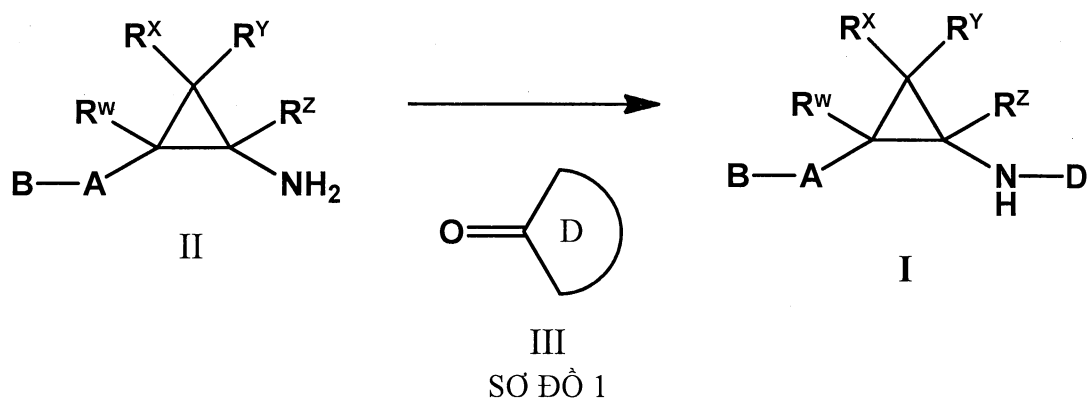
Các chất sinh học khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các protein điều biến miễn dịch như xytokin (như interleukin-2 (IL-2, Aldesleukin), Epoietin-alpha; EPO), bạch cầu hạt-CSF (G-CSF; Filgrastin) và bạch cầu hạt-đại thực bào-CSF (GM-CSF; Sargramostim) và interferon, (ví dụ, interferon-alpha, interferon-beta và interferon-gama), bacillus Calmette-Guerin, levamisol và octreotit, endostatin, gen ức chế khối u (ví dụ, DPC4, NF- 1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 và BRCA2) và các vacxin chữa bệnh ung thư (ví dụ, kháng nguyên có liên quan đến khối u như gangliosit (GM2), kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA), alpha-fetoprotein (AFP), kháng nguyên bệnh ung thư phôi (CEA) (được sản xuất bởi bệnh ung thư ruột kết và các bệnh ung thư biểu mô tuyến khác, ví dụ, bệnh ung thư vú, phổi, dạ dày và tụy), kháng nguyên có liên quan đến u melanin (MART-1, gap100, MAGE 1,3 tyrosinaza), mảnh E6 và E7 papillomavirut, toàn bộ

tế bào hoặc một phần/dịch tan của các tế bào khối u của các tế bào khối u cùng nguồn và các tế bào khối u dị sinh.

Mô tả đường tổng hợp chung

Các hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp theo hoặc tương tự với các con đường tổng hợp chung được mô tả dưới đây. Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, trong các phương pháp được mô tả dưới đây, nghĩa của các phần tử thể khác nhau trong mỗi hợp chất trung gian tổng hợp và trong mỗi hợp chất có công thức I là nghĩa được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức I. Các con đường tổng hợp khác đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, cũng như các chất phản ứng và các hợp chất trung gian khác, cũng có thể được sử dụng để thu được hợp chất có công thức I. Các sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa cho các ví dụ tiêu biểu về sáng chế và không nhằm giới hạn sáng chế theo bất cứ cách nào. Trong một số quy trình được mô tả dưới đây, có thể cần thiết hoặc thích hợp để bảo vệ các nhóm để phản ứng hoặc không bền bằng các nhóm bảo vệ thông thường. Cả tính chất của các nhóm bảo vệ này và quy trình để đưa vào và loại bỏ chúng đều đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ, Greene TW and Wuts PGM "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", 4th edition, Wiley, 2006). Bất cứ khi nào nhóm bảo vệ có mặt, sẽ cần thực hiện bước khử bảo vệ tiếp theo, bước này có thể được tiến hành trong các điều kiện chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như các điều kiện được mô tả trong tài liệu tham khảo nêu trên.

Nhìn chung, hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa khử dẫn xuất xyclopropylamino có công thức II với keton có công thức III, như được thể hiện dưới đây trong sơ đồ 1:



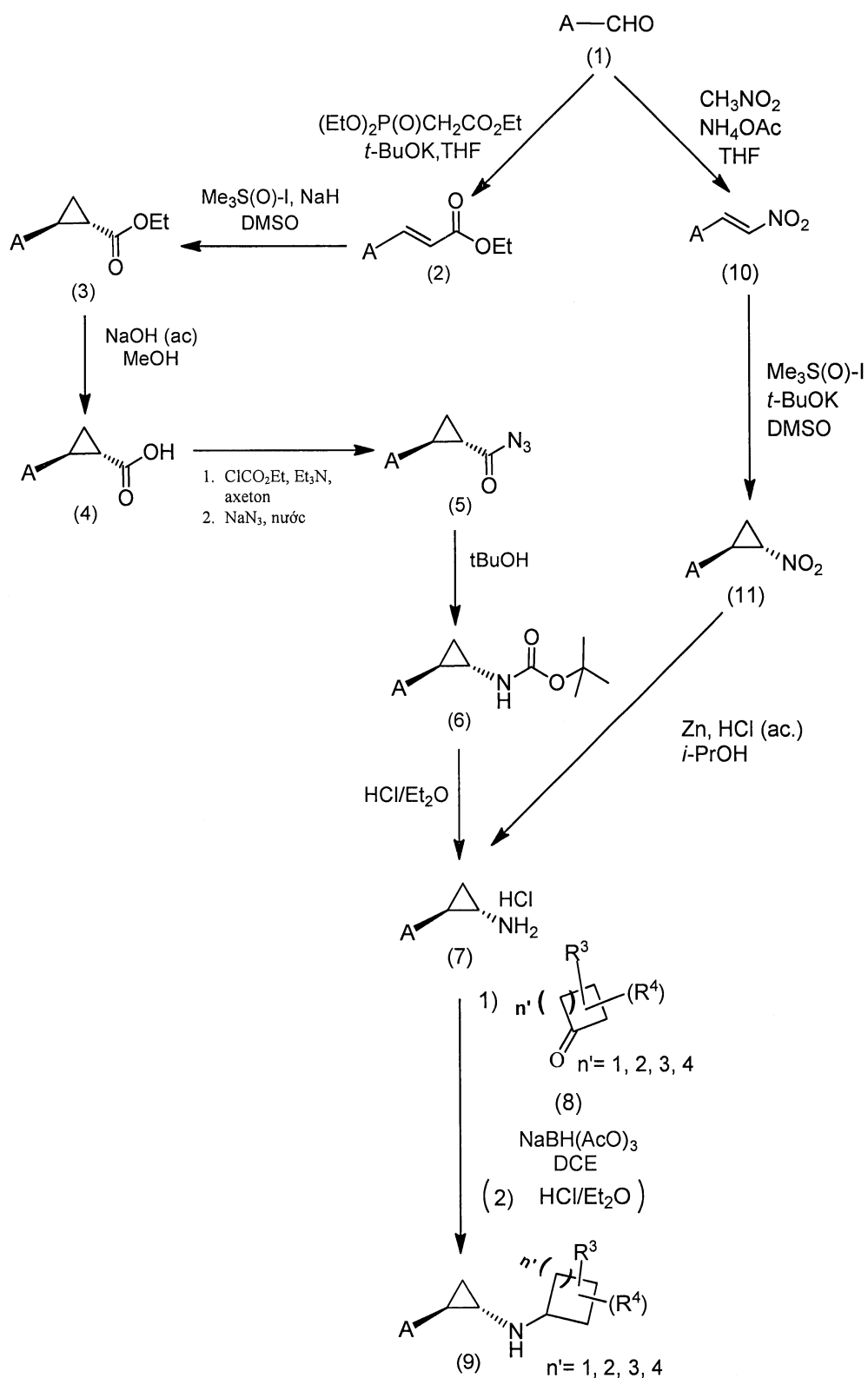
trong đó A, B, D, R^w, R^x, R^y, R^z có nghĩa được xác định ở trên đối với hợp chất có công thức I.

Sự alkyl hóa khử này có thể được tiến hành trong các điều kiện chuẩn đối với các phản ứng alkyl hóa khử, đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các điều kiện thích hợp là cho hợp chất II phản ứng với hợp chất III sử dụng chất khử như bohdyrua (ví dụ, natri triaxetoxibohdyrua hoặc natri bohdyrua) trong dung môi thích hợp như dicloetan hoặc metanol, tùy ý có mặt axit như axit axetic. Để thực hiện phản ứng, nhóm amino bất kỳ khác mà có thể có mặt trong hợp chất có công thức II hoặc trong hợp chất có công thức III có thể cần phải được bảo vệ sử dụng nhóm bảo vệ amino thông thường để tránh phản ứng phụ bất kỳ; bước khử bảo vệ tiếp theo sẽ cần được thực hiện sau đó nếu nhóm bảo vệ amino này có mặt, để thu được hợp chất có công thức I. Nhóm bảo vệ amino thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, như, ví dụ, nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc). Nếu Boc được sử dụng, có thể tiến hành khử bảo vệ trong các điều kiện chuẩn, ví dụ, trong các điều kiện axit sử dụng HCl trong dung môi hữu cơ như diethyl ete hoặc 1,4-dioxan hoặc axit trifloaxetic (TFA) trong diclometan. Khi HCl được sử dụng trong bước tổng hợp cuối cùng, hợp chất có công thức I thu được dưới dạng muối hydroclorua. Tương tự, nếu TFA được sử dụng, hợp chất sẽ thu được dưới dạng trifloaxetat.

Dẫn xuất xyclopropylamino có công thức II và keton có công thức III là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Phần mô tả về các phương pháp thu được hợp chất có công thức I được mô tả dưới đây.

Hợp chất có công thức I, trong đó R^w , R^x , R^y , $R^z = H$ có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng con đường tổng hợp chung được mô tả trong sơ đồ 2. Con đường này là đặc biệt thích hợp đối với hợp chất trong đó B là H hoặc R^1 vì aldehyt tương ứng (1) là có bán trên thị trường hoặc có thể thu được một cách dễ dàng. Trong sơ đồ 2 dưới đây, để đơn giản hóa, “B” được bỏ qua.



SƠ ĐỒ 2: DCE (dicloetan), DMSO (dimetyl sulfoxit), THF (Tetrahydrofuran). aq = trong nước.

Aldehyt có công thức (1) được cho qua phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons sử dụng trietyl phosphono axetat và bazơ tốt hơn là kali tert-butoxit trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran để thu được dẫn xuất etyl acrylat có công thức (2) mà sau đó được cho qua phản ứng xyclopropan hóa sử dụng trimetyl-sulfoxoni iodua và natri hydrua trong dimetyl sulfoxit làm dung môi thu được dẫn xuất (trans)-etyl xyclopropanecarboxylat có công thức (3) (thu được dưới dạng hỗn hợp raxemic trans ((1S, 2R) và (1R, 2S))). Sự thủy phân thành dẫn xuất axit (trans)-xyclopropanecarboxylic tương ứng có công thức (4) có thể được tiến hành trong các điều kiện bazơ sử dụng, ví dụ, NaOH trong dung môi thích hợp như MeOH. Phản ứng tiếp theo của hợp chất có công thức (4), trước tiên với etyl cloroformat và trietylamin trong axeton và sau đó với natri azit trong nước dẫn đến tạo thành dẫn xuất (trans)-xyclopropanecarbonyl azit có công thức (5). Phản ứng với tert-butanol dẫn đến tạo thành dẫn xuất tert-butyl (trans)-xyclopropylcarbamate có công thức (6). Sự khử bảo vệ nhóm Boc trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl 2M trong dietyl ete trong dung môi thích hợp như dietyl ete hoặc sử dụng HCl trong 1,4-dioxan, dẫn đến tạo thành dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (7).

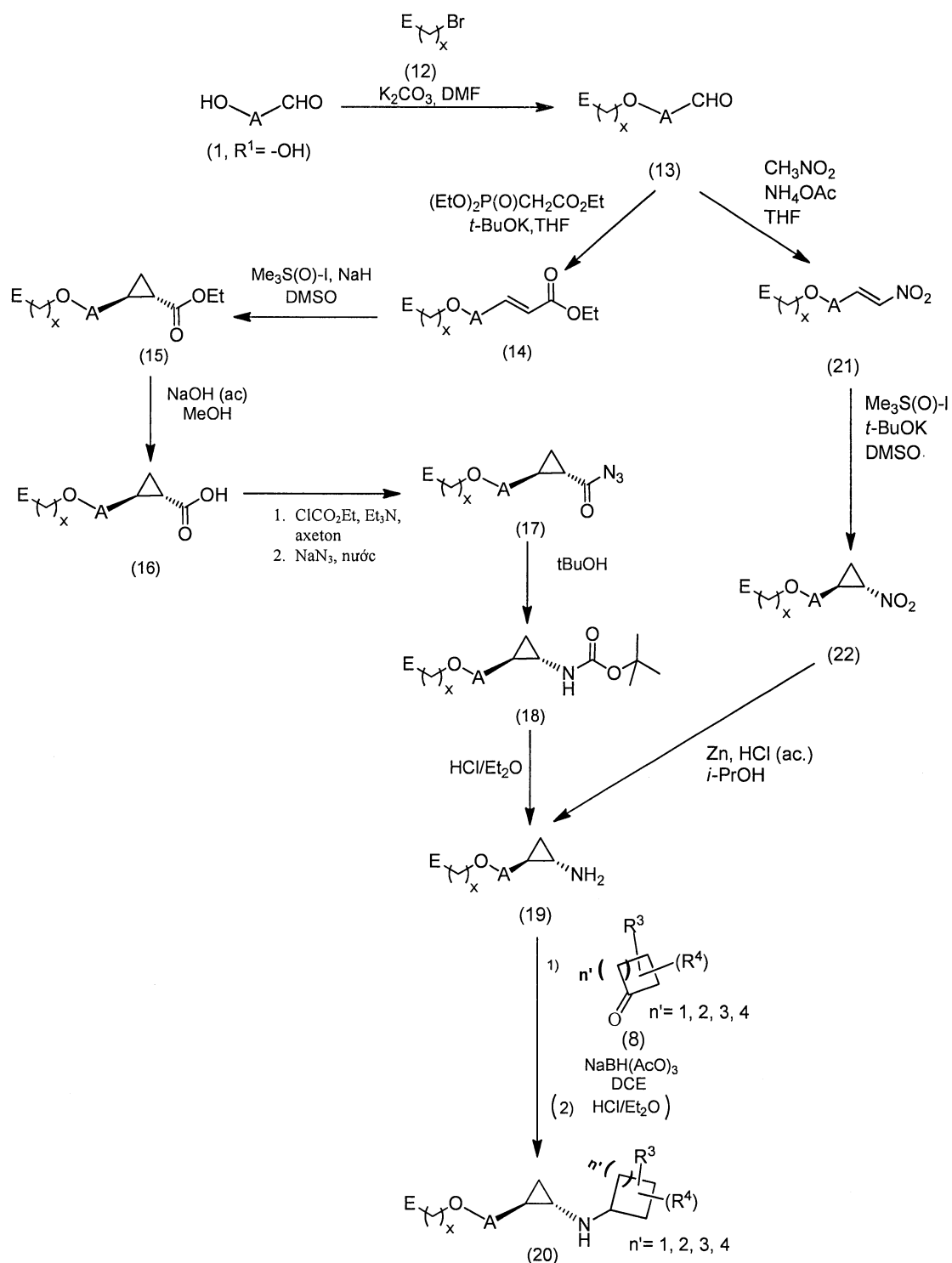
Theo cách khác, dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (7) có thể được tổng hợp bằng cách cho aldehyt có công thức (1) phản ứng với nitrometan và amoni axetat sử dụng tetrahydrofuran làm dung môi, dẫn đến tạo thành nitrostyren có công thức (10). Sau đó, phản ứng xyclopropan hóa sử dụng trimethylsulfoxoni iodua và kali tert-butoxit dẫn đến tạo thành dẫn xuất trans nitroxyclopropyl có công thức (11) (thu được dưới dạng hỗn hợp raxemic ((1S, 2R), (1R, 2S)) dạng trans) và khử lần cuối sử dụng kẽm trong axit clohydric thu được dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (7).

Sự alkyl hóa khử của dẫn xuất có công thức (7) với keton có công thức (8) trong các điều kiện chuẩn, ví dụ, sử dụng natri triaxetoxybohydrua hoặc natri bohydrua làm chất khử trong dung môi thích hợp như dicloetan hoặc metanol dẫn đến tạo thành dẫn xuất (trans)-xyclopropylamino có công thức (9), mà tương ứng với hợp chất có công thức I và cụ thể Ia, trong đó $R^w, R^x, R^y, R^z = H$. Trong trường

hợp keton có công thức (8) chứa nhóm amino được bảo vệ, ví dụ, amin được bảo vệ Boc (Boc:tert-butoxycarbonyl), bước phản ứng khử bảo vệ bổ sung sẽ cần được thực hiện để thu được hợp chất có công thức (9), bước này có thể được tiến hành trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl 2M trong diethyl ete trong dung môi thích hợp như diethyl ete hoặc sử dụng HCl trong 1,4-dioxan.

Aldehyt có công thức (1) và keton có công thức (8) là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế sử dụng các quy trình tổng hợp đã biết bắt đầu từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn một cách dễ dàng.

Hợp chất có công thức I, trong đó B là -L-E và R^w , R^x , R^y , R^z là H và L là $-(CH_2)_x-O-$ (trong đó x là như được xác định trước đây) có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng con đường tổng hợp chung được mô tả trong sơ đồ 3:



SƠ ĐỒ 3: DCE (dicloetan), DMF (N,N-dimetylformamit), DMSO (dimetyl sulfoxit), THF (Tetrahydrofuran)

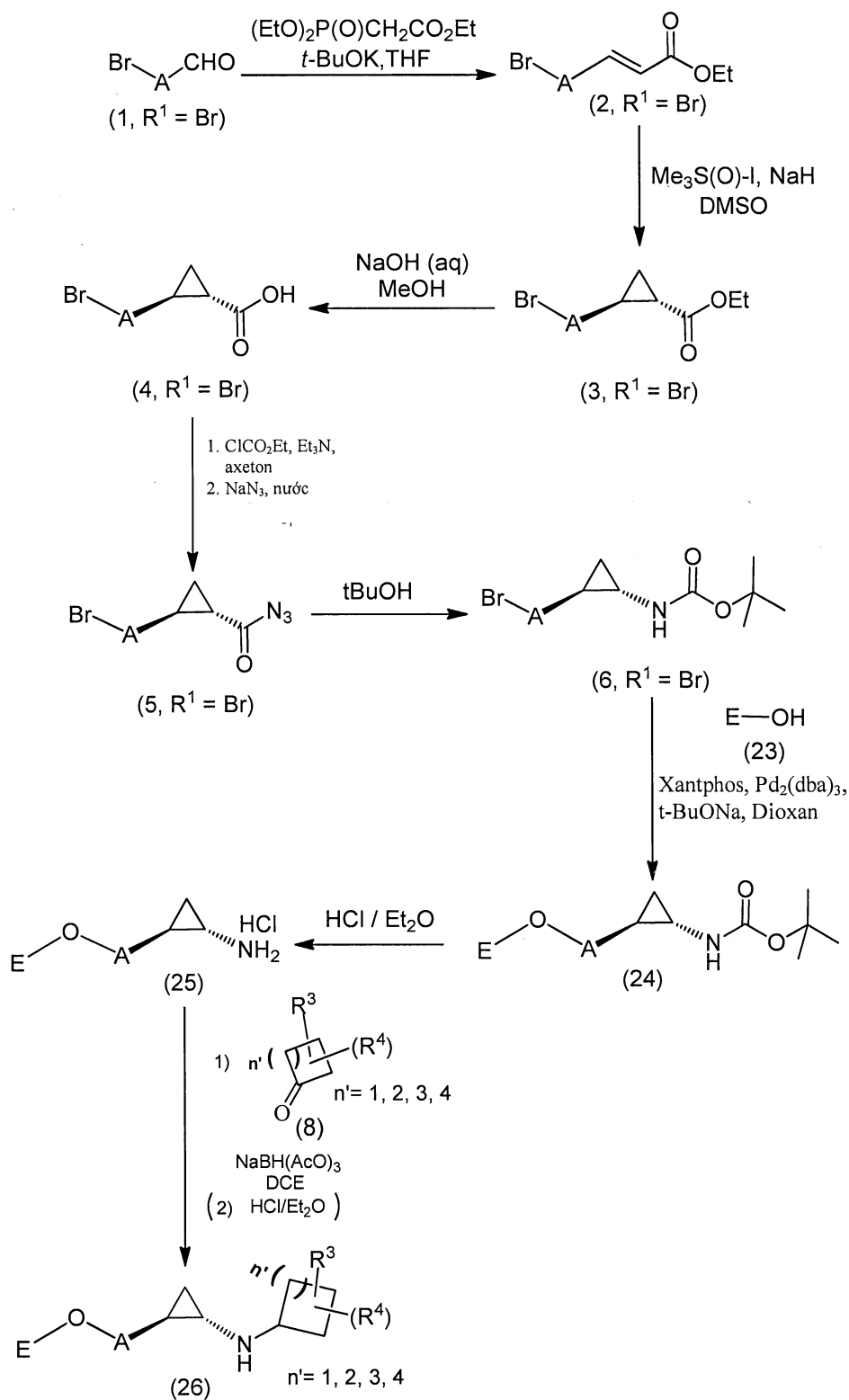
Sự alkyl hóa các aldehyt có công thức 1 (trong đó $R^1 = -OH$) sử dụng dẫn xuất brom có công thức (12) (các dẫn xuất halo khác cũng có thể được sử dụng) và bazơ, tốt hơn là kali cacbonat trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit tạo ra dẫn xuất aldehyt có công thức (13). Các dẫn xuất này được cho qua phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons trong cùng điều kiện đã được nêu trong sơ đồ 2 để thu được dẫn xuất etyl acrylat có công thức (14) mà sau đó được cho qua phản ứng xyclopropan hóa trong cùng điều kiện được nêu trong sơ đồ 2 để thu được dẫn xuất (trans)-etyl xyclopropanecarboxylat có công thức (15). Theo cùng điều kiện đã được nêu đối với sự chuyển hóa của hợp chất có công thức (3) thành hợp chất có công thức (7) trong sơ đồ 2, hợp chất có công thức (15) được chuyển hóa thành dẫn xuất (trans)-xyclo-propanamin có công thức (19).

Theo cách khác, dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (19) có thể được tổng hợp từ các aldehyt có công thức (13) bằng cách chuyển hóa thành nitrostyren (21), sau đó xyclopropan hóa thu được hợp chất có công thức (22) và khử nhóm nitro trong cùng điều kiện đã được nêu trong sơ đồ 2 để chuyển hóa hợp chất có công thức (1) thành hợp chất có công thức (7) thông qua hợp chất có công thức (10) và (11).

Alkyl hóa khử dẫn xuất có công thức (19) với keton có công thức (8) trong các điều kiện được nêu trong sơ đồ 1 hoặc 2 tạo ra hợp chất có công thức (20), mà tương ứng với hợp chất có công thức I, trong đó B là -L-E và R^w, R^x, R^y, R^z là H và L là $-(CH_2)_x-O-$. Trong trường hợp keton có công thức (8) chứa nhóm amino được bảo vệ, ví dụ amin được bảo vệ Boc (Boc: tert-butoxycarbonyl), bước phản ứng khử bảo vệ bổ sung sẽ cần được thực hiện để thu được hợp chất có công thức (20), bước này có thể được tiến hành trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl 2M trong diethyl ete trong dung môi thích hợp như diethyl ete hoặc sử dụng HCl trong 1,4-dioxan.

Các aldehyt có công thức (1, trong đó $R^1 = -OH$), dẫn xuất brom có công thức (12) và keton có công thức (8) là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế sử dụng các quy trình tổng hợp đã biết bắt đầu từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn một cách dễ dàng.

Các hợp chất có công thức I, trong đó B là -L-E và R^w , R^x , R^y , R^z là H và L là -O- có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng con đường tổng hợp chung được mô tả trong sơ đồ 4:

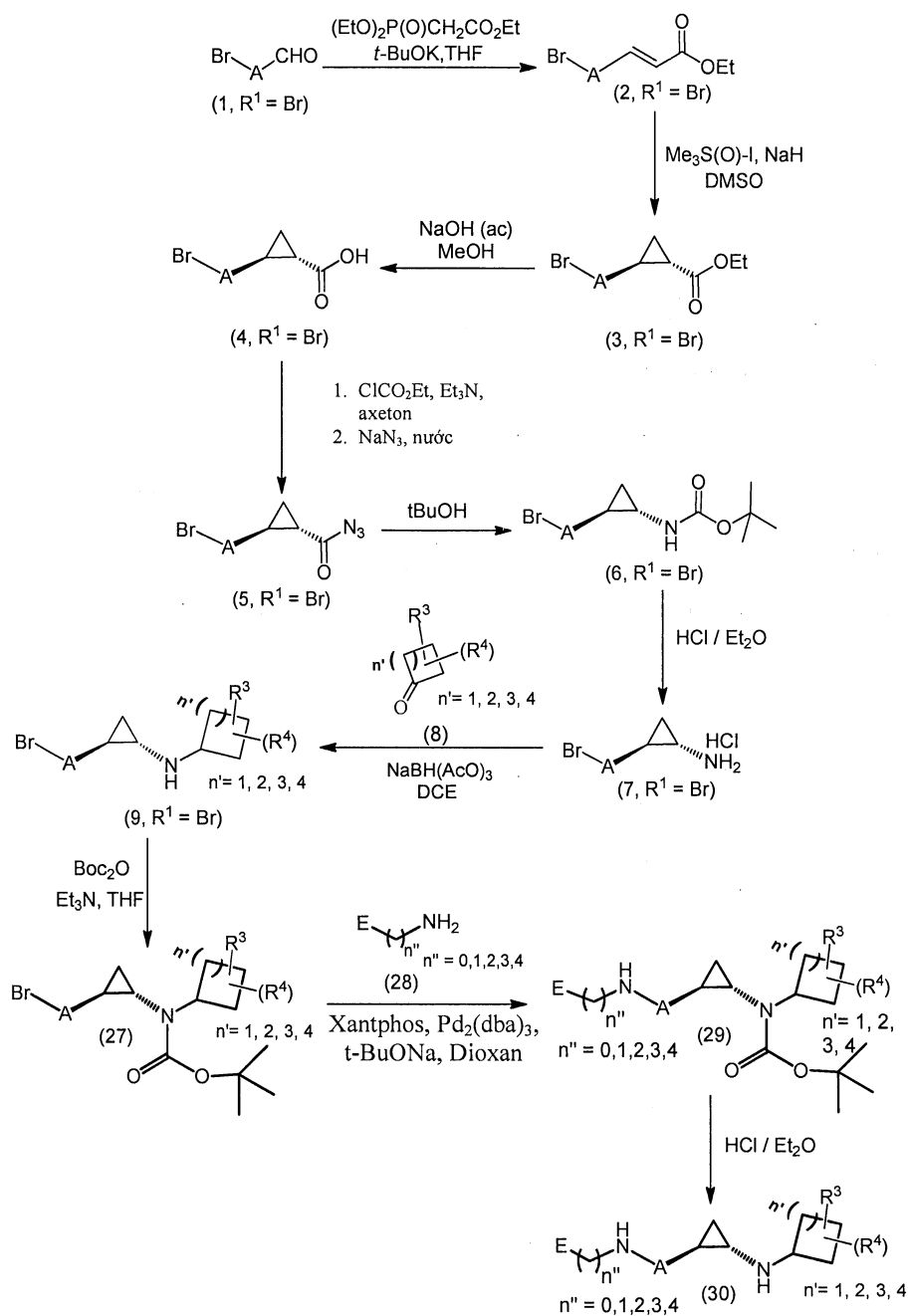


SƠ ĐỒ 4: DCE (dicloetan), DMSO (dimetyl sulfoxit), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)), THF (Tetrahydrofuran), Xantphos (4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten).

Aldehyt có công thức (1, trong đó $\text{R}^1 = \text{Br}$) được cho qua phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons trong các điều kiện được nêu trong sơ đồ 2 để thu được dẫn xuất etyl acrylat có công thức (2, trong đó $\text{R}^1 = \text{Br}$) mà sau đó được cho qua phản ứng xyclopropan hóa trong cùng điều kiện được nêu trong sơ đồ 2 để chuyển hóa hợp chất có công thức (2) thành (3), thu được dẫn xuất (trans)-etyl xyclopropan-carboxylat có công thức (3, trong đó $\text{R}^1 = \text{Br}$). Hợp chất có công thức (3) (trong đó $\text{R}^1 = \text{Br}$) được chuyển hóa thành dẫn xuất axit (trans)-xyclopropanacboxylic tương ứng có công thức (4, trong đó $\text{R}^1 = \text{Br}$), mà sau đó được chuyển hóa thành dẫn xuất (trans)-xyclopropanacboxyl azit có công thức (5, trong đó $\text{R}^1 = \text{Br}$) và sau đó thành dẫn xuất tert-butyl (trans)-xyclopropylcarbammat có công thức (6, trong đó $\text{R}^1 = \text{Br}$) theo cùng điều kiện đã được nêu trong sơ đồ 2. Phản ứng của hợp chất có công thức (6, trong đó $\text{R}^1 = \text{Br}$) với dẫn xuất hydroxyl có công thức (23) sử dụng chất xúc tác paladi như Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), Xantphos và bazơ như natri tert-butoxit trong dung môi thích hợp như dioxan tạo ra dẫn xuất tert-butyl (trans)-xyclopropylcarbammat có công thức (24). Khử bảo vệ nhóm Boc trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl 2M trong dietyl ete trong dung môi thích hợp như dietyl ete tạo ra dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (25). Alkyl hóa khử với keton có công thức (8) trong cùng điều kiện được nêu trong sơ đồ 1 hoặc 2 tạo ra dẫn xuất (trans)-xyclopropylamino có công thức (26), mà tương ứng với hợp chất có công thức I, trong đó $\text{B} = -\text{L}-\text{E}$ và $\text{R}^w, \text{R}^x, \text{R}^y, \text{R}^z = \text{H}$ và L là O. Trong trường hợp keton có công thức (8) chứa nhóm amino được bảo vệ, ví dụ, amin được bảo vệ Boc (Boc: tert-butoxycacboxyl), bước phản ứng khử bảo vệ bổ sung sẽ cần được thực hiện để thu được hợp chất có công thức (26), bước này có thể được tiến hành trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl 2M trong dietyl ete trong dung môi thích hợp như dietyl ete hoặc sử dụng HCl trong 1,4-dioxan.

Các aldehyt có công thức (1, trong đó $R^1 = \text{Br}$), dẫn xuất hydroxy có công thức (25) và keton có công thức (8) là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế sử dụng các quy trình tổng hợp đã biết bắt đầu từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn một cách dễ dàng.

Hợp chất có công thức I, trong đó B là -L-E và R^w, R^x, R^y, R^z là H và L là -NH- hoặc $-(\text{CH}_2)_x\text{-NH-}$ có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng con đường tổng hợp chung được mô tả trong sơ đồ 5.



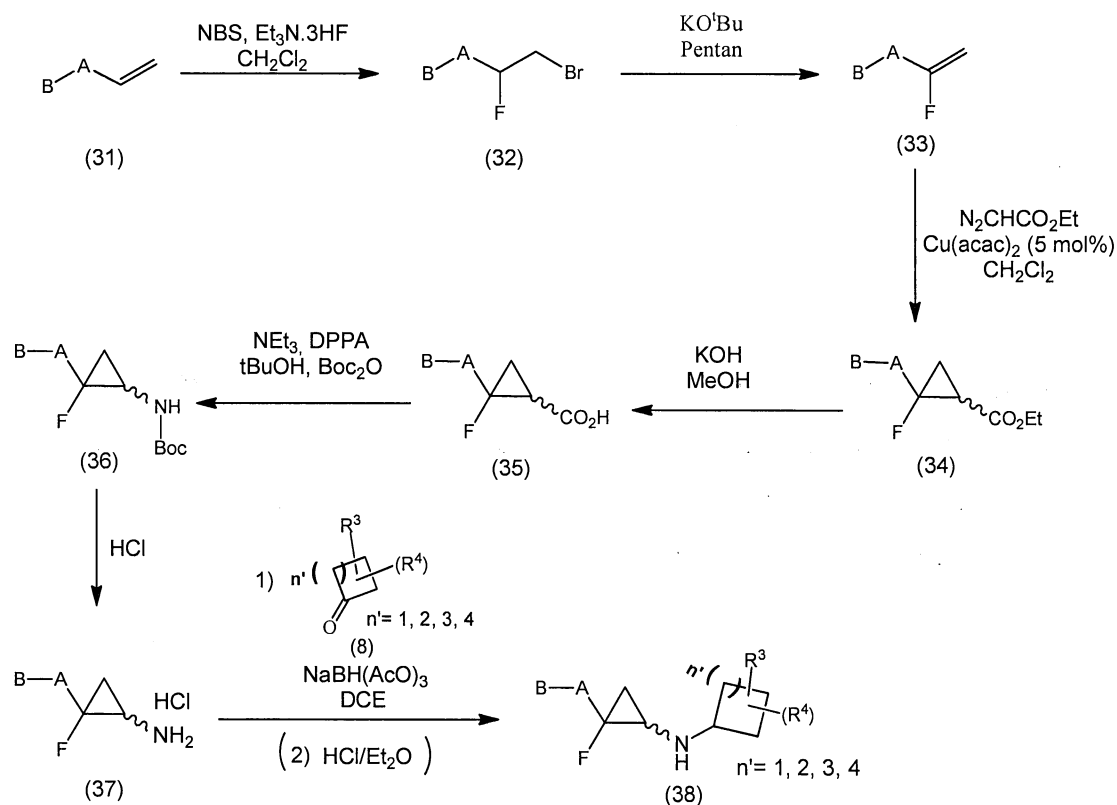
SƠ ĐỒ 5: Boc₂O (Di-tert-butyl dicacbonat), DCE (dicloetan), DMSO (dimetyl sulfoxit), Pd₂(dba)₃ (Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)), THF (Tetrahydrofuran), Xantphos (4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylanten).

Dẫn xuất tert-butyl (trans)-xyclopropylcarbammat có công thức (6, trong đó R¹ = Br), thu được theo cùng quy trình đã được nêu trong sơ đồ 4, được chuyển hóa thành dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (7, trong đó R¹ = Br) bằng cách khử bảo vệ nhóm Boc trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl 2M trong dietyl ete trong dung môi thích hợp như dietyl ete hoặc sử dụng HCl trong 1,4-dioxan. Alkyl hóa khử hợp chất có công thức (7, R¹ = Br) với keton có công thức (8) trong cùng điều kiện đã nêu ở trên, ví dụ, sử dụng natri triaxetoxyl-bohydrua hoặc natri bohydrua dưới dạng chất khử trong dung môi thích hợp như dicloetan hoặc metanol, tạo ra dẫn xuất (trans)-xyclopropylamino có công thức (9, trong đó R¹ = Br). Cho hợp chất có công thức (9, R¹ = Br) phản ứng với di-t-butyl dicacbonat trong các điều kiện bazơ sử dụng, ví dụ, trietylamin trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran thu được dẫn xuất được bảo vệ Boc có công thức (27), dẫn xuất này sau đó được phản ứng với dẫn xuất amino có công thức (28) sử dụng chất xúc tác paladi như Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), Xantphos và bazơ như natri tert-butoxit trong dung môi thích hợp như dioxan thu được dẫn xuất tert-butyl (trans)-xyclopropylcarbammat có công thức (29). Khử bảo vệ nhóm Boc của hợp chất có công thức (29) trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl 2M trong dietyl ete trong dung môi thích hợp như dietyl ete tạo ra dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (30), mà tương ứng với hợp chất có công thức I, trong đó B = -L-E và R^w, R^x, R^y, R^z là H và L là -NH- hoặc -(CH₂)_x-NH-.

Các aldehyt có công thức (1, trong đó R¹ = Br), amin có công thức (28) và keton có công thức (8) là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế sử dụng các quy trình tổng hợp đã biết bắt đầu từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn một cách dễ dàng.

Các hợp chất có công thức I, trong đó R^w = F có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng con đường tổng hợp chung được mô tả trong sơ đồ 6. Phương pháp này là hữu dụng để thu được hợp chất có cấu hình trans hoặc cis ở vòng xyclopropyl (cụ

thể là trong đó các nhóm B-A- và -NH-D là có cấu hình trans hoặc cis) hoặc hỗn hợp của chúng, vì phản ứng xyclopropan hóa được sử dụng tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân cis/trans, như được biểu thị bởi đường lượn sóng trong sơ đồ 6, hỗn hợp này có thể được sử dụng để thu được hợp chất theo sáng chế dưới dạng hỗn hợp cis/trans hoặc có thể được tách nếu mong muốn để tạo ra các sản phẩm cis hoặc trans mong muốn ở cuối quá trình tổng hợp.



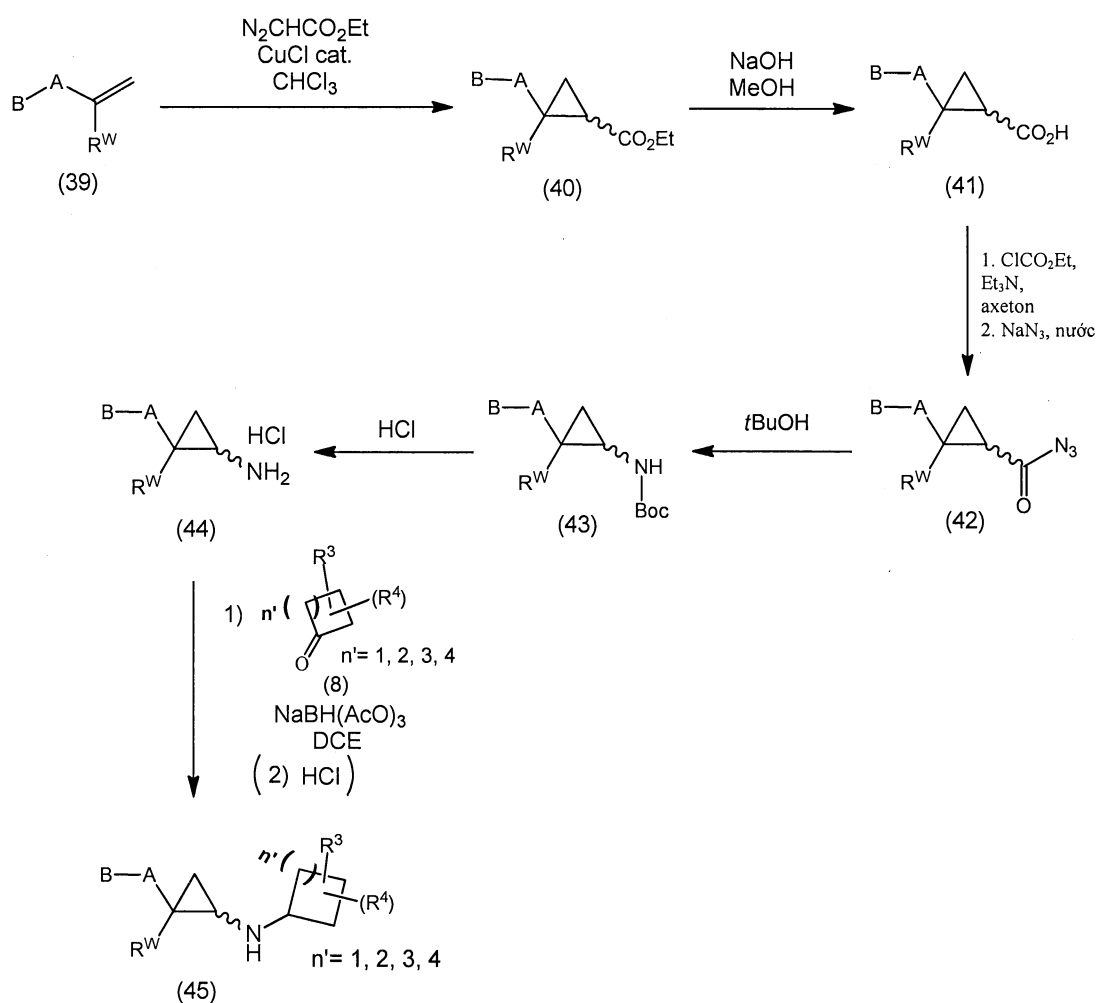
SƠ ĐỒ 6: Boc₂O (Di-tert-butyl dicacbonat), DCE (dicloetan), DPPA (Diphenylphosphoryl azit), Cu(acac)₂ (đồng(II) axetylaxetonat), NBS (N-Bromsucinimit).

Bromflo hóa dẫn xuất có công thức (31) sử dụng N-Bromsucinimit và triethylamin trihydroflorua trong dung môi thích hợp như diclometan tạo ra dẫn xuất flo có công thức (32). Phản ứng loại bỏ sử dụng bazơ, như, ví dụ, kali tert-butoxit trong dung môi thích hợp, như, ví dụ, pentan thu được dẫn xuất flo có công thức (33). Xyclopropan hóa sử dụng etyl diazoaxetat và đồng (II) axetylaxetonat, làm chất xúc tác, trong dung môi thích hợp như diclometan thu được hỗn hợp 1:1 của các dẫn xuất cis và trans có công thức (34). Các chất đồng phân không đối

quang có thể được tách tại thời điểm này bằng cách sắc ký hoặc, sau khi xà phòng hóa (được tiến hành trong các điều kiện bazơ sử dụng, ví dụ, NaOH trong dung môi thích hợp như MeOH), bằng cách tái kết tinh axit cacboxylic tương ứng có công thức (35). Sự phân rã Curtius thành xyclopropylamin được bảo vệ Boc có công thức (36) có thể được tiến hành sử dụng bazơ, như, ví dụ, triethylamin, diphenylphosphoryl azit và di-tert-butyl dicacbonat trong dung môi thích hợp, như, ví dụ, tert-butanol. Khử bảo vệ nhóm Boc trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl 2M trong dietyl ete trong dung môi thích hợp như dietyl ete hoặc HCl trong 1,4-dioxan, tạo ra dẫn xuất xyclopropanamin có công thức (37). Alkyl hóa khử với keton có công thức (8) trong cùng điều kiện được nêu trong sơ đồ 1 hoặc 2 tạo ra dẫn xuất xyclopropylamino có công thức (38), mà tương ứng với hợp chất có công thức I, trong đó $R^w = F$. Trong trường hợp keton có công thức (8) chứa nhóm amino được bảo vệ, ví dụ, amin được bảo vệ Boc (Boc: tert-butoxycacbonyl), bước phản ứng khử bảo vệ bổ sung sẽ cần được thực hiện để thu được hợp chất có công thức (38), bước này có thể được tiến hành trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl 2M trong dung môi thích hợp như dietyl ete hoặc sử dụng HCl trong 1,4-dioxan.

Các hợp chất có công thức (31) và keton có công thức (8) là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế sử dụng các quy trình tổng hợp đã biết bắt đầu từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn một cách dễ dàng.

Các hợp chất có công thức I, trong đó R^w là H, flo hoặc C_{1-4} alkyl và $R^x, R^y, R^z = H$ có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng con đường tổng hợp chung được mô tả trong sơ đồ 7 dưới đây. Phương pháp này là hữu dụng để thu được hợp chất trong đó R^w khác với hydro có cấu hình trans hoặc cis ở vòng xyclopropyl (cụ thể là trong đó các nhóm B-A- và -NH-D là có cấu hình trans hoặc cis), cũng như hợp chất có công thức I, trong đó $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ (cụ thể là hợp chất có công thức Ia) có cấu hình cis, vì phản ứng xyclopropan hóa được sử dụng tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân cis/trans, như được biểu thị bởi đường lượn sóng trong sơ đồ 7, hỗn hợp này có thể được tách để tạo ra các hợp chất cis hoặc trans mong muốn theo sáng chế.



SƠ ĐỒ 7: DCE (dicloetan)

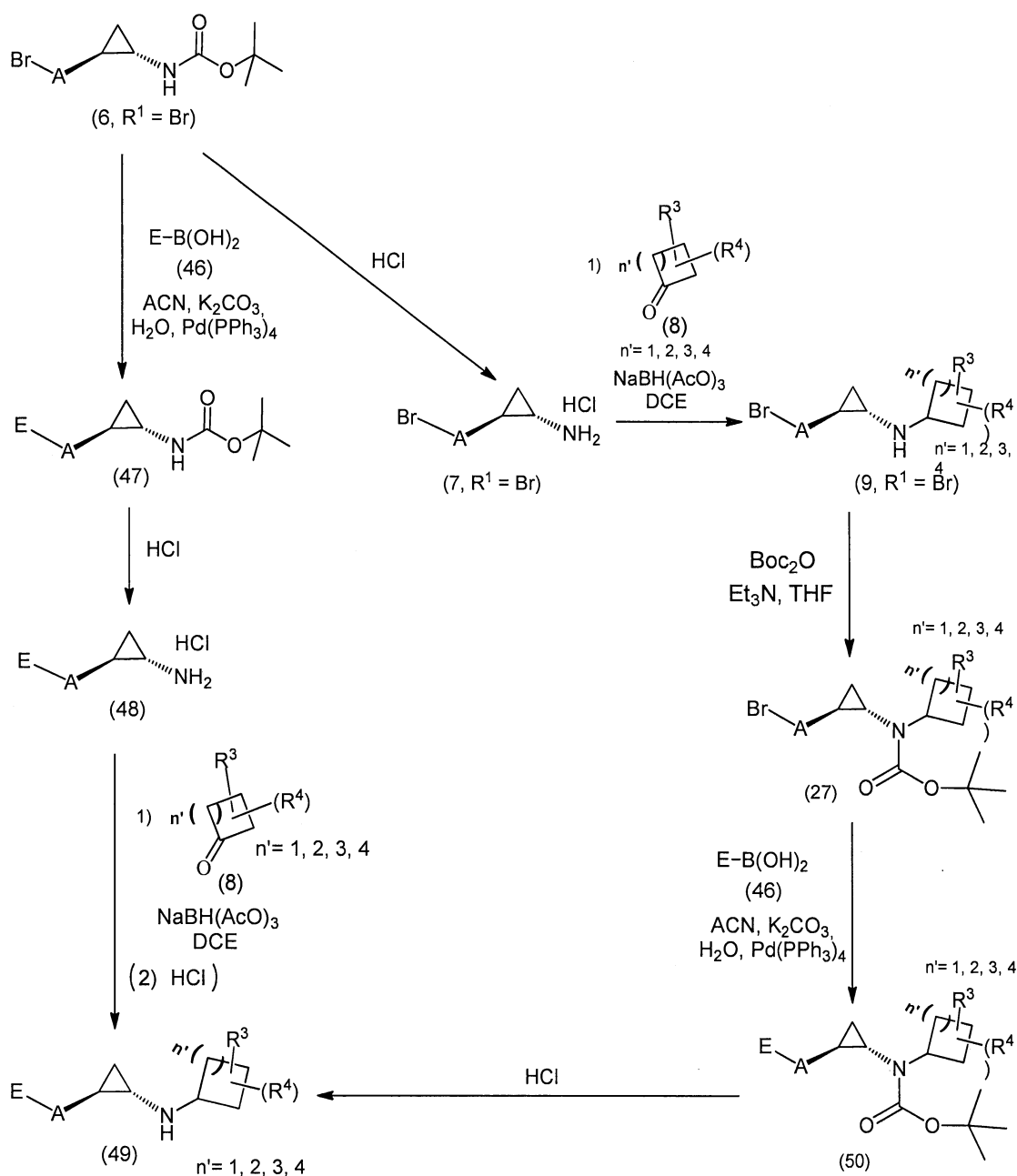
Các dẫn xuất có công thức (39) được cyclopropan hóa sử dụng ethyl diazoacetat và đồng (I) clorua, làm chất xúc tác, trong dung môi thích hợp như chloroform, thu được hỗn hợp 1:1 của các dẫn xuất cis và trans có công thức (40). Theo cách khác, chất xúc tác đồng được nêu trong sơ đồ 6 có thể được sử dụng. Các chất đồng phân không đối quang có thể được tách tại thời điểm này bằng cách sắc ký hoặc, sau khi xà phòng hóa (được tiến hành trong các điều kiện bazơ sử dụng, ví dụ, NaOH trong dung môi thích hợp như MeOH), bằng cách tái kết tinh axit cacboxylic tương ứng có công thức (41). Sự phân rã Curtius thành cyclopropylamin được bảo vệ Boc có công thức (43) có thể được tiến hành, trước tiên sử dụng ethyl clo format và bazơ, như, ví dụ, triethylamin trong dung môi thích hợp, như, ví dụ, axeton và tiếp theo phản ứng với natri azit trong nước thu được

dẫn xuất xyclopropanacacbonyl azit có công thức (42). Phản ứng với tert-butanol tạo ra xyclopropylamin được bảo vệ Boc có công thức (43).

Khử bảo vệ nhóm Boc trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl trong 1,4-dioxan trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan hoặc HCl trong Et₂O sử dụng Et₂O làm dung môi tạo ra dẫn xuất xyclopropanamin có công thức (44). Alkyl hóa khử với keton có công thức (8) trong cùng điều kiện được nêu trong sơ đồ 1 tạo ra dẫn xuất xyclopropylamino theo sáng chế, được ký hiệu là hợp chất có công thức (45) trong sơ đồ nêu trên. Trong trường hợp keton có công thức (8) chứa nhóm amino được bảo vệ, ví dụ, amin được bảo vệ Boc (Boc: tert-butoxycacbonyl), bước phản ứng khử bảo vệ bổ sung sẽ cần được thực hiện để thu được hợp chất có công thức (45), bước này có thể được tiến hành trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl trong 1,4-dioxan trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan hoặc HCl trong Et₂O sử dụng Et₂O làm dung môi.

Các hợp chất có công thức (39) và keton có công thức (8) là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế sử dụng các quy trình tổng hợp đã biết bắt đầu từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn một cách dễ dàng.

Các hợp chất có công thức I, trong đó B là -L-E và R^w, R^x, R^y, R^z là H và L là liên kết có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng con đường tổng hợp chung được mô tả trong sơ đồ 8.



SƠ ĐỒ 8: ACN (Axetonitril), DCE (dicloetan), DMSO (dimetyl sulfoxit), THF (Tetrahydrofuran)

Dẫn xuất tert-butyl (trans)-xyclopropylcarbamát có công thức (6), thu được theo cùng quy trình như được nêu trong sơ đồ 4, được chuyển hóa thành dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (47) bằng cách cho phản ứng với dẫn xuất este hoặc axit boronic có công thức (46) sử dụng dung môi thích hợp như axetonitril và nước, bazơ, như, ví dụ, kali cacbonat và chất xúc tác paladi như

tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0). Khử bảo vệ nhóm Boc trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl trong 1,4-dioxan trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan tạo ra dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (48). Alkyl hóa khử với keton có công thức (8) trong cùng điều kiện được nêu trong sơ đồ 1 tạo ra dẫn xuất (trans)-xyclopropylamino có công thức (49), dẫn xuất này tương ứng với hợp chất có công thức I, trong đó B là -L-E và R^w , R^x , R^y , R^z là H và L là liên kết. Khi keton có công thức (8) chứa nhóm amino được bảo vệ, ví dụ amin được bảo vệ Boc (Boc: tert-butoxycarbonyl), bước phản ứng khử bảo vệ bổ sung sẽ cần được thực hiện để thu được hợp chất có công thức (49). Sự khử bảo vệ có thể được tiến hành trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl 1,4-dioxan trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan hoặc HCl trong Et₂O sử dụng Et₂O làm dung môi.

Theo cách khác, dẫn xuất (trans)-xyclopropylamino có công thức (49) có thể được tổng hợp bằng cách loại bỏ nhóm Boc của dẫn xuất tert-butyl (trans)-xyclopropylcarbamate có công thức (6) trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan, dẫn đến dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (7). Alkyl hóa khử hợp chất có công thức (7) với keton có công thức (8) trong cùng điều kiện như được nêu trong sơ đồ 1 hoặc 2, ví dụ, sử dụng natri triaxetoxibohydrat hoặc natri bohydrat làm chất khử trong dung môi thích hợp như dicloetan hoặc metanol, tạo ra dẫn xuất (trans)-xyclopropylamino có công thức (9). Phản ứng của hợp chất có công thức (9) với di-t-butyl dicacbonat trong các điều kiện bazơ sử dụng, ví dụ, trietylamin trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran thu được dẫn xuất được bảo vệ Boc có công thức (27). Các dẫn xuất này được chuyển hóa thành dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (50) bằng cách cho phản ứng với dẫn xuất este hoặc axit boronic có công thức (46) có bán trên thị trường sử dụng dung môi thích hợp như axetonitril và nước, bazơ, như, ví dụ, kali cacbonat và chất xúc tác paladi như Tetrakis(triphenylphosphin) Paladi (0). Loại bỏ nhóm Boc trong các điều kiện axit, ví dụ, sử dụng HCl trong 1,4-dioxan trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan hoặc HCl trong Et₂O sử dụng Et₂O làm dung môi, tạo ra dẫn xuất (trans)-xyclopropanamin có công thức (49).

Các aldehyt có công thức (1), dẫn xuất este hoặc axit boronic có công thức (46) và keton có công thức (8) là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế sử dụng các quy trình tổng hợp đã biết bắt đầu từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn một cách dễ dàng.

Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể thu được từ các hợp chất có công thức I khác bởi các phản ứng chuyển hóa lẫn nhau thích hợp của các nhóm chức có mặt trong hợp chất có công thức I trong một hoặc một vài bước, sử dụng các phản ứng đã biết trong tổng hợp hữu cơ trong các điều kiện thử nghiệm chuẩn. Sự biến đổi này có thể được tiến hành trên R^1 , R^2 hoặc R^3 và bao gồm, ví dụ, sự thay thế amin bậc một hoặc bậc hai hoặc sự thay thế rượu bằng cách xử lý bằng chất alkyl hóa, khử nhóm nitro thành amin, chuyển hóa amin thành amit, sulfonamit, sulfamit, carbamat hoặc ure, sự liên hợp chéo được xúc tác bởi paladi của các amin với aryl halogenua, v.v.. Các phản ứng chuyển hóa lẫn nhau này có thể được tiến hành trên hợp chất có công thức I cũng như trên bất kỳ hợp chất trung gian tổng hợp thích hợp đã được mô tả trong các sơ đồ nêu trên.

Các muối của hợp chất có công thức I có thể thu được trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng hợp chất theo sáng chế hoặc có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức I bằng lượng đủ của axit (hoặc bazơ) mong muốn để thu được muối theo cách thông thường.

Trong các sơ đồ từ 2 đến 5 và 8 nêu trên, phản ứng xyclopropan hóa trong các điều kiện đã nêu luôn tạo ra hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân trans của hợp chất có công thức (3), (11), (15) và (22). Nếu quy trình tổng hợp được tiếp tục sử dụng hỗn hợp raxemic trans thu được theo cách này, hợp chất có công thức I tương ứng thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân trans. Tương tự, trong sơ đồ 6 và 7, phản ứng xyclopropan hóa trong các điều kiện đã nêu tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân cis/trans của hợp chất có công thức (34) và (40). Nếu quy trình tổng hợp được tiếp tục sử dụng hỗn hợp chất đồng phân, hợp chất có công thức I tương ứng thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cis/trans. Như được sử dụng trong bản mô tả này, cis và trans chỉ sự bố trí của các nhóm -A-B so với -NH-D trên vòng xyclopropyl.

Khi các quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất có công thức I có thể thu được bằng cách tách từ hợp chất có công thức I thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, sử dụng các phương pháp đã biết như tạo thành cặp không đối quang bằng cách tạo thành muối với axit quay quang sau đó là sự kết tinh phân đoạn và tái sinh của bazơ tự do hoặc bằng cách sắc ký điều chế không đối xứng. Theo cách khác, có thể thu được các hợp chất trung gian tổng hợp tinh khiết về mặt quang học hoặc được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, các hợp chất này sau đó có thể được sử dụng trong các bước tiếp theo, ở các giai đoạn khác nhau của quy trình tổng hợp được nêu trên đây, sử dụng phương pháp bất kỳ đã biết để phân giải không đối xứng. Tốt hơn là, sự phân tách không đối xứng được tiến hành trên trans-xyclopropylamin có công thức (7), (19), (25), (37) hoặc (48). Sự phân tách cũng có thể được tiến hành ở các giai đoạn khác của quy trình, ví dụ, trên hợp chất có công thức (34) hoặc (40). Phương pháp thích hợp để thu được các chất đồng phân đối ảnh của trans xyclopropylamin (7), (19), (25), (37) và (48) bao gồm việc cho trans xyclopropylamin tiếp xúc với chất tái kết tinh không đối xứng trong dung môi (cụ thể trong các điều kiện đủ để tái kết tinh muối của chất tái kết tinh không đối xứng và trans xyclopropylamin được thể); và phân tách muối đã được kết tinh của chất tái kết tinh không đối xứng và trans xyclopropylamin được thể, bằng cách đó điều chế chất đồng phân đối ảnh của trans xyclopropylamin được thể N. Chất tái kết tinh không đối xứng thích hợp là axit S (+) mandelic, axit D (-) tartaric, axit L (+) tartaric, axit L (-) di-p-toluoyl tartaric hoặc axit R (-) mandelic. Dung môi thích hợp là tetrahydrofuran, etanol hoặc hỗn hợp của chúng với H₂O.

Theo cách khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể thu được hợp chất cuối cùng tinh khiết về mặt quang học hoặc được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh (hoặc các hợp chất trung gian tổng hợp) sử dụng sắc ký không đối xứng.

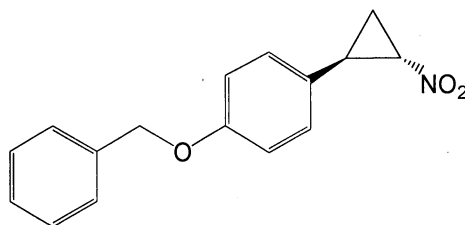
Ví dụ thực hiện sáng chế

Trừ khi có quy định khác, trong hợp chất của tất cả các ví dụ của bản mô tả này, cấu trúc hóa học lập thể được xác định bởi tên hóa học được nêu cho hợp chất tương ứng, mặc dù cấu trúc đã được mô tả có thể biểu thị cấu hình cụ thể hơn. Tuy nhiên, sáng chế đề cập đến tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất đã được mô tả và được định nghĩa trong bản mô tả này. Do đó, sáng chế bao gồm hợp chất được mô tả trong các ví dụ như được xác định bởi tên hóa học của chúng và, ngoài ra, cả các hợp chất tương ứng có cấu trúc tuyệt đối được thể hiện trong các cấu trúc tương ứng đã được mô tả.

Các chữ viết tắt sau được sử dụng:

ACN: Axetonitril, AcOH: axit axetic, aq: trong nước, Boc: tert-butyloxycarbonyl, (Boc)₂O: di-tert-butyl dicacbonat, brm: vạch bội rộng, brs: vạch đơn rộng, Cu(acac)₂: đồng (II) axetylaxetonat, d: vạch đôi, DCE: 1,2-dicloetan, DCM: diclometan, DMF: N,N-dimetylformamit, DMSO: dimetylsulfoxit, DPPA: diphenylphosphoryl azit, Et₂O: dietyl ete, EtOAc: etyl axetat, HPLC: sắc ký lỏng cao áp, m: vạch bội, MEM: metoxy metyl ete, MeOH: metanol, NBS: N-bromsucinimit, MMR: cộng hưởng từ hạt nhân, Pd₂(dba)₃: tris(dibenzyliden-axeton)dipaladi(0), Pet ete: ete dầu mỏ, q: vạch bốn, Rf: hệ số duy trì, RT: nhiệt độ trong phòng, s: vạch đơn, sat.: no, t: vạch ba, TEA: trietylamin, THF: tetrahydrofuran, TLC: sắc ký lớp mỏng, Xantphos: 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten.

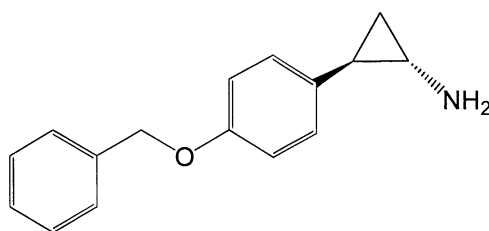
Hợp chất trung gian A: 1-(benzyloxy)-4-[(trans)-2-nitrocyclopropyl]benzen



Trimetylsulfoxoni iodua (0,62g, 2,82mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa t-BuOK (0,32g, 2,82mmol) trong DMSO khô (5mL). Sau 10 phút, dung dịch chứa 1-(benzyloxy)-4-[(E)-2-nitrovinyl]benzen (0,60g, 2,35mmol) trong

DMSO (5mL) được chuyển vào qua ống thông và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (10mL) và chiết bằng Et₂O (3x10mL); các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2x15mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và lọc. Sau khi loại bỏ dung môi, dầu màu da cam còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (EtOAc/hexan 5%) thu được 0,16g 1-(benzyloxy)-4-[(trans)-2-nitroxyclopropyl]benzen [R_f= 0,5 (EtOAc/hexan 20%), chất rắn màu trắng, hiệu suất 26%].

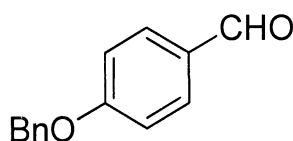
Hợp chất trung gian B: Trans-2-[4-(benzyloxy)phenyl]xyclopropanamin



Bột kẽm (1,97g, 30mmol) được bổ sung trong từng phần nhỏ, trong thời gian 30 phút, vào dung dịch được khuấy mạnh chứa 1-(benzyloxy)-4-[(trans)-2-nitroxyclopropyl]benzen (hợp chất trung gian A, 0,81g, 3,0mmol) trong i-PrOH (25mL) và HCl (11mL dung dịch trong nước 2,7N, 30mmol). Sau 17 giờ, hỗn hợp được lọc qua đệm xelit, đệm được rửa bằng 10mL metanol. Phần dịch lọc được cô và 10mL nước được bổ sung, rửa bằng CH₂Cl₂ (3x15mL). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và lọc. Sau khi loại bỏ dung môi, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (MeOH/CH₂Cl₂ 10%) thu được 0,50g (trans)-2-[4-(benzyloxy)phenyl]xyclopropanamin [R_f= 0,2 (MeOH/CH₂Cl₂ 10%), chất rắn màu trắng, hiệu suất 70%].

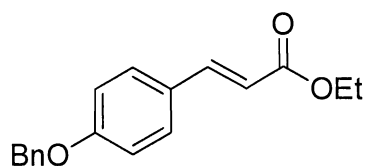
¹H-NMR (MeOH, 250 MHz, δ): 7,45-7,27 (m, 5H, ArH); 6,96 (d, J= 8,5 Hz, 2H, ArH); 6,86 (d, J= 8,5 Hz, 2H, ArH); 5,03 (s, 2H, CH₂); 2,41-2,34 (m, 1H, CH); 1,86-1,76 (m, 1H, CH); 0,98-0,85 (m, 2H, CH₂).

Hợp chất trung gian C: 4-(benzyloxy)benzaldehyt



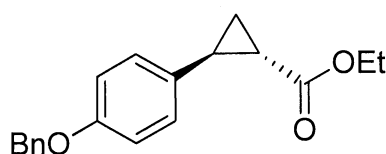
Kali cacbonat (678g, 4,91mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-hydroxybenzaldehyt (200g, 1,63mol) trong DMF (2 L) sau đó bổ sung benzyl bromua (214mL, 1,80mol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (3 L), lọc chất rắn và làm khô thu được 4-(benzyloxy)benzaldehyt (230g, 66%).

Hợp chất trung gian D: (E)-ethyl 3-(4-(benzyloxy)phenyl)acrylat



Triethyl phosphonoacetat (259mL, 1,3mol) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch chứa kali-tert-butoxit (145g, 1,29mol) trong THF khô (2 L) ở nhiệt độ -5°C và khuấy trong thời gian từ 30-45 phút. Sau đó, dung dịch chứa 4-(benzyloxy)benzaldehyt (hợp chất trung gian C, 230g, 1,08mol) trong THF khô (1,5 L) được bổ sung từ từ từng giọt ở nhiệt độ -10°C trong thời gian 15 phút và khuấy trong thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (1 L) và chiết bằng EtOAc (2 x 1,5 L). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (1 L), nước (1 L), nước muối (1 L), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được (E)-ethyl 3-(4-(benzyloxy)-phenyl)acrylat thô (290g, 95%). Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

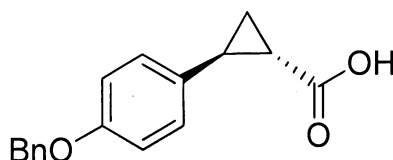
Hợp chất trung gian E: (Trans)-ethyl 2-(4-(benzyloxy)phenyl)cyclopropanecarboxylat



Trimethyl sulfoxoni iodua (224g, 1,02mol) được bổ sung từng phần vào huyền phù chứa NaH (40,8g, 1,02mol) trong DMSO khô (2 L) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút và khuấy trong thời gian 1 giờ cho

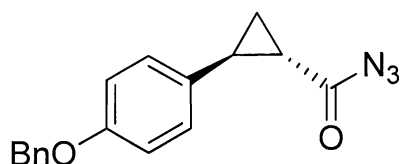
đến khi tạo thành dung dịch trong suốt. Dung dịch chứa (E)-ethyl 3-(4-(benzyloxy) phenyl) acrylat (hợp chất trung gian D, 240g, 0,85mol) trong DMSO khô (2 L) được bổ sung từng giọt và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (2 L), chiết bằng EtOAc (2 x 1 L). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước đá (1 L), nước muối (1 L), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được (Trans)-ethyl 2-(4-(benzyloxy)phenyl)-xyclopropanecarboxylat (142g, 58,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian F: axit (Trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropanecarboxylic



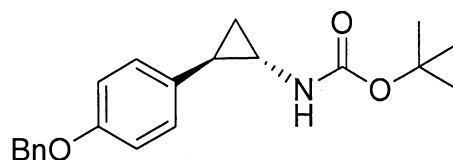
Dung dịch NaOH 4N (4 L) được bổ sung vào dung dịch chứa (trans)-ethyl 2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropanecarboxylat (hợp chất trung gian E, 250g, 0,844mol) trong metanol (1,2 L) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, phần cặn được pha loãng bằng nước (1 L), axit hóa bằng dung dịch HCl 4N, chiết bằng EtOAc (2 x 2 L). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (1 L), nước muối (1 L), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được axit (trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropanecarboxylic (190g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian G: (Trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropanecarbonyl azit



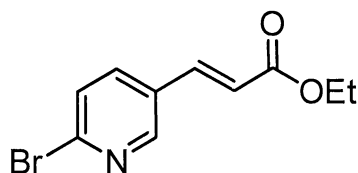
Etyl cloroformat (143mL, 1,48mol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (trans)-2-(4-(benzyloxy) phenyl) xyclopropanecarboxylic (hợp chất trung gian F, 190g, 0,70mol), triethyl amin (229mL, 1,63mol) trong axeton (2,8 L) ở nhiệt độ -20°C và khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó dung dịch chứa NaN_3 (138g, 2,1mol) trong nước (200mL) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, phần cặn được hòa tan trong EtOAc (2 L), rửa bằng nước (2 L), nước muối (1 L), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được (trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropan-carbonyl azit (178g, 85,9%).

Hợp chất trung gian H: Tert-butyl ((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)-xyclopropyl)carbammat



Dung dịch chứa (trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropanecarbonyl azit (hợp chất trung gian G, 178g, 0,64mol) trong tert-butanol (2,6 L) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi và phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng (SiO_2) EtOAc: Pet ete (4: 96) thu được tert-butyl ((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropyl)-carbammat (78g, 37,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

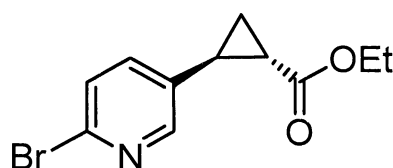
Hợp chất trung gian I: (E)-etyl 3-(6-brompyridin-3-yl)acrylat



Triethyl phosphonoacetat (26,6g, 118,8mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào hỗn hợp của Kali-tert-butoxit (14,5g, 129,6mmol) trong THF khô (200mL) ở nhiệt độ -5°C , khuấy trong thời gian 20 phút và sau đó dung dịch chứa 6-brompyridin-3-carboxaldehyt (20g, 108mmol) trong THF khô (100mL) được bổ sung từ từ từng giọt ở nhiệt độ -5°C và khuấy trong thời gian 30 phút. Sau khi

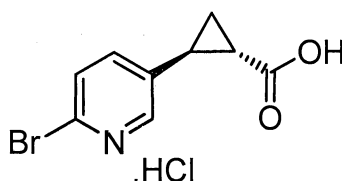
hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (350mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 300mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (250mL), nước (250mL) và nước muối (250mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được (E)-etyl 3-(6-brompyridin-3-yl) acrylat (20g, 72,9%) dưới dạng chất lỏng màu nâu. Chất lỏng này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian J: (Trans)-etyl-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropan-carboxylat



Trimetyl sulfoxoni iodua (20,8g, 94,7mmol) được bổ sung trong từng phần nhỏ vào huyền phù chứa natri hydrua (4g, 170,6mmol) trong DMSO khô (400mL) ở nhiệt độ trong phòng, khuấy trong thời gian 1 giờ cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Dung dịch chứa (E)-etyl 3-(6-brompyridin-3-yl) acrylat (hợp chất trung gian I, 20g, 78,7mmol) trong DMSO khô (20mL) được bổ sung và khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (700mL), chiết bằng EtOAc (2 x 350mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (250mL), nước muối (250mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được (trans)-etyl-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropan-carboxylat (10g, 47%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

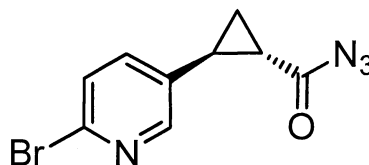
Hợp chất trung gian K: hydroclorua của axit (Trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropanacboxylic



Dung dịch NaOH 4N (60mL) được bổ sung vào dung dịch chứa (trans)-etyl-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropan-carboxylat (hợp chất trung gian J, 10g,

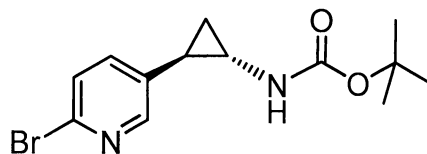
37,1mmol) trong metanol (100mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được pha loãng bằng nước đá (250mL) và axit hóa bằng dung dịch HCl 4N, lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 350mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (250mL), nước muối (250mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được hydroclorua của axit (trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropanacboxylic (5g, 55,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu sáng.

Hợp chất trung gian L: (Trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropanacboxyl azit



Etyl cloroformat (5,8mL, 62mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydroclorua của axit (trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropanacboxylic (hợp chất trung gian K, 5g, 20,7mmol) và Et_3N (14,2mL, 103,7mmol) trong axeton (100mL) ở nhiệt độ -5°C , sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó dung dịch chứa NaN_3 (2,7g, 41,4mmol) trong nước (10mL) được bổ sung và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi trong điều kiện chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong etyl axetat (200mL), rửa bằng nước (80mL), nước muối (80mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được (trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropanacboxyl azit (2,5g, 45,5%) dưới dạng chất lỏng dính màu nâu.

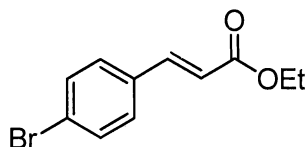
Hợp chất trung gian M: tert-butyl (trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropylcarbamate



Dung dịch chứa (trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropanecarbonyl azit (hợp chất trung gian L, 2,5g, 9,36mmol) trong tert-butanol (80mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi trong điều kiện chân không và phần cặn được hấp thụ trong nước (100mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 100mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂) bằng cách rửa giải bằng EtOAc: Hexan (2: 8) thu được tert-butyl (trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropyl-carbamat (1,1g, 37,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

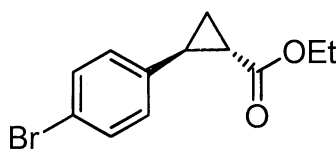
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,16 (q, 1H), 1,23 (quin, 1H), 1,45 (s, 9H), 2,01 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 4,88 (br, 1H), 7,36 (s, 2H), 8,20 (s, 1H).

Hợp chất trung gian N: (E)-etyl 3-(4-bromphenyl)acrylat



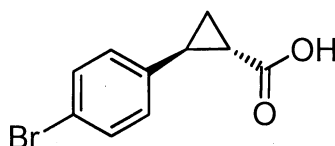
Dung dịch chứa triethyl phosphonoacetat (13,1g, 0,0589mol) được bổ sung từ từ (từng giọt) vào dung dịch chứa kali-tert-butoxit (6,59g, 0,0589mol), trong THF khô (150mL) ở nhiệt độ -5°C, khuấy trong thời gian từ 30-45 phút ở cùng nhiệt độ, sau đó dung dịch chứa 4-Brom benzaldehyt (10g, 0,054mol), trong THF khô (50mL) được bổ sung từ từ từng giọt ở nhiệt độ -5°C trong thời gian 15 phút, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở cùng nhiệt độ. Sau khi hoàn thành phản ứng, như được kiểm tra bởi TLC, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (300mL), chiết bằng EtOAc (2 x 200mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (200mL), nước (200mL), nước muối (200mL) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được (E)-etyl 3-(4-bromphenyl) acrylat thô (10g, 72%) dưới dạng chất lỏng màu xanh lá cây nhạt. Chất lỏng này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian O: (Trans)-etyl 2-(4-bromphenyl)xyclopropan-carboxylat



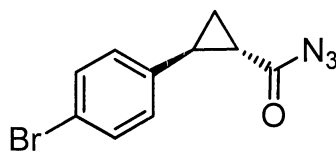
Trimetyl sulfoxoni iodia (5,19g, 0,0236mol) được bổ sung từ từ trong từng phần nhỏ trong thời gian 20 phút vào huyền phù chứa natri hydrua (0,44g, 0,0236mol) trong DMSO khô (80mL) ở nhiệt độ trong phòng, khuấy trong thời gian 1 giờ, cho đến khi tạo thành dung dịch trong suốt. Sau đó, dung dịch chứa (E)-etyl 3-(4-bromphenyl) acrylat (hợp chất trung gian N, 5g, 0,01968), trong DMSO khô (20mL) được bổ sung từ từ từng giọt, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, được kiểm tra bởi TLC, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (200mL), chiết bằng EtOAc (2 x 150mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước đá (2 x 150mL), nước muối (150mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được (trans)-etyl 2-(4-bromphenyl)xyclopropan-carboxylat (4g, 75,9%) dưới dạng chất lỏng màu xanh lá cây. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian P: axit (Trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropan-cacboxylic



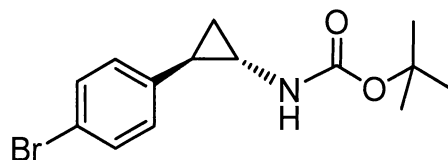
NaOH 4N (20mL) được bổ sung vào dung dịch chứa (trans)-etyl 2-(4-bromphenyl)xyclopropanecarboxylat (hợp chất trung gian O, 4g, 0,0149mol), trong metanol (40mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, được kiểm tra bởi TLC, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được pha loãng bằng nước (50mL), axit hóa bằng dung dịch HCl 4 N, chất rắn tạo thành được lọc và được làm khô thu được axit (trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropanecarboxylic (2,59g, 72%), dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian Q: (Trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropanecarbonyl azit



Etyl cloroformat (1,9mL) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (trans)-2-(4-bromphenyl) xyclopropanecarboxylic (hợp chất trung gian P, 4g, 0,0165mol) và Et₃N (2,51mL, 0,0199mol) trong axeton (60mL) ở nhiệt độ -20°C, khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ, sau đó dung dịch chứa NaN₃ (1,3g, 0,0199mol) trong nước (5mL) được bổ sung và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, được kiểm tra bởi TLC, dung môi được cho bay hơi và phần cặn thô được hòa tan trong etyl axetat (100mL), rửa bằng nước (40mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được (trans)-2-(4-bromphenyl)xyclo-propanecarbonyl azit (4g). Phần cặn thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

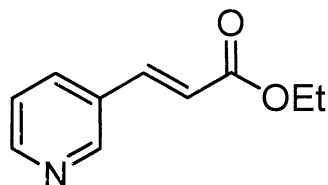
Hợp chất trung gian R: tert-butyl (trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropyl-carbamat



Dung dịch chứa (trans)-2-(4-bromphenyl) xyclopropanecarbonyl azit (hợp chất trung gian Q, 4g) trong tert-Butanol (40mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, được kiểm tra bởi TLC, dung môi được cho bay hơi, phần cặn được rót vào nước (50mL), chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂) bằng cách rửa giải bằng EtOAc : ete dầu mỏ (2: 98), thu được tert-butyl (trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropylcarbamat (2,5g, hiệu suất tổng cộng 48% trong 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

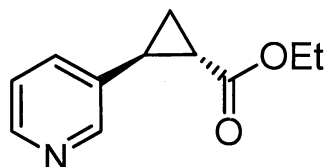
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1,07-1,19 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); 2,05-1,94 (m, 1H); 2,72-2,62 (m, 1H); 4,85 (br, 1H); 7,09-6,96 (m, 2H); 7,44-7,33 (m, 2H).

Hợp chất trung gian S: (E)-ethyl 3-(pyridin-3-yl)acrylat



Dung dịch chứa triethyl phosphonoacetat (66,75mL, 336,44mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa kali-tert-butoxit (37,7g, 280,37mmol) trong THF khô (300mL) ở nhiệt độ -5°C trong thời gian 10 phút và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch chứa nicotinaldehyt (30g, 280,37mmol) trong THF khô (50mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (150mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 300mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (200mL), nước (200mL), nước muối (200mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được chất lỏng thô (E)-ethyl 3-(pyridin-3-yl) acrylat (42g, 84,67%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

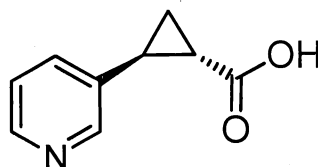
Hợp chất trung gian T: (Trans)-ethyl 2-(pyridin-3-yl)cyclopropanecarboxylat



Trimethyl sulfoxoni iodua (14,90g, 67,76mmol) được bổ sung từng phần vào huyền phù chứa NaH (2,71g, 67,76mmol) trong DMSO khô (100mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút và khuấy trong thời gian 1 giờ cho đến khi tạo thành dung dịch trong suốt. Dung dịch chứa (E)-ethyl 3-(pyridin-3-yl) acrylat (hợp chất trung gian S, 10g, 56,47mmol) trong DMSO khô (50mL) được bổ sung từng giọt và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (200mL), chiết bằng EtOAc (2 x 200mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước đá (150mL), nước muối (150mL),

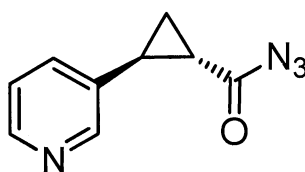
làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được (trans)-etyl 2-(pyridin-3-yl)xyclopropan-carboxylat (4g, 37,07%) dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian U: axit (trans)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropanacboxylic



Dung dịch chứa NaOH (7,116g trong 45mL H_2O , 177,92mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (trans)-etyl 2-(pyridin-3-yl) xyclopropancarboxylat (hợp chất trung gian T, 17g, 88,96mmol) trong metanol (170mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, phần cặn được pha loãng bằng nước (50mL), trung hòa bằng axit axetic và chiết bằng EtOAc (4 x 100mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được axit (trans)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropanacboxylic (9g, 62,06%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

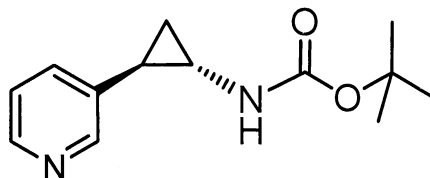
Hợp chất trung gian V: (Trans)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropanacboxyl azit



Etyl cloroformat (6,89mL, 71,15mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (trans)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropanacboxylic (hợp chất trung gian U, 9g, 55,194mmol) và trietyl amin (11,03mL, 82,79mmol) trong axeton (90mL) ở nhiệt độ -20°C và khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó, dung dịch chứa NaN_3 (5,38g, 82,79mmol) trong nước (25mL) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, phần cặn được hòa tan trong EtOAc (100mL), rửa bằng nước (2 x 50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được (trans)-2-

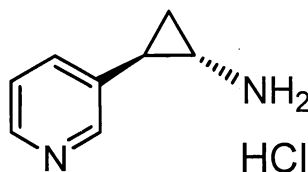
(pyridin-3-yl)xyclopropan-cacbonyl azit (8,4g, 81%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian W: tert-butyl ((trans)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropyl)-carbammat



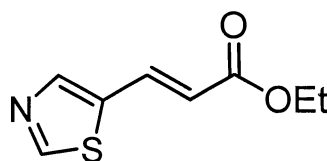
Dung dịch chứa (trans)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropancarbonyl azit (hợp chất trung gian V, 8,4g, 44,66mmol) trong tert-Butanol (85mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi và phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂) sử dụng EtOAc : ete dầu mỏ (25: 75) thu được tert-butyl (trans)-2-(pyridin-3-yl) xyclopropylcarbammat (3,9g, 37,32%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Hợp chất trung gian X: (Trans)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropanamin hydroclorua



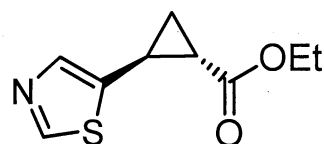
HCl trong dioxan (10mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (trans)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropylcarbammat (hợp chất trung gian W, 2g, 8,541mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (20mL) sau đó là hexan (20mL) thu được (trans)-2-(pyridin-3-yl)xyclopropanamin hydroclorua (1,2g, 82,7%).

Hợp chất trung gian Y: (E)-etyl 3-(thiazol-5-yl)acrylat



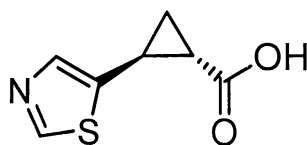
Dung dịch chứa triethyl phosphonoacetat (11,88g, 53,03mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa kali-tert-butoxit (5,94g, 53,03mmol) trong THF khô (100mL) ở nhiệt độ -5°C và khuấy trong thời gian 30 phút. Dung dịch chứa thiazol-5-carbaldehyt (5g, 44,19mmol) trong THF khô (25mL) sau đó được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -5°C trong thời gian 15 phút và khuấy trong thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (150mL), chiết bằng EtOAc (2 x 100mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (100mL), nước (100mL), nước muối (100mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được (E)-ethyl 3-(thiazol-5-yl)acrylat thô (10g, 82,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian Z: (Trans)-ethyl 2-(thiazol-5-yl)cyclopropanecarboxylat



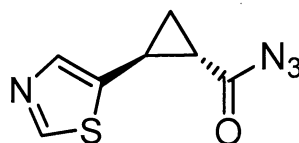
Trimethyl sulfoxoni iodua (14,40g, 65,49mmol) được bổ sung từng phần nhỏ vào huyền phù chứa NaH (2,61g, 108,75mmol) trong DMSO khô (200mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút và khuấy trong thời gian 1 giờ cho đến khi tạo thành dung dịch trong suốt. Dung dịch chứa (E)-ethyl 3-(thiazol-5-yl)acrylat (hợp chất trung gian Y, 10g, 54,57mmol) trong DMSO khô (50mL) sau đó được bổ sung từng giọt và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (100mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 100mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được trans-ethyl 2-(thiazol-5-yl)cyclopropanecarboxylat (8g, 61,9%) dưới dạng chất lỏng màu nâu hơi đỏ. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AA: axit (Trans)-2-(thiazol-5-yl)cyclopropanecarboxylic



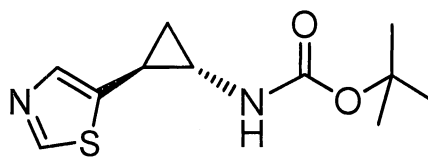
Dung dịch NaOH 4N (40mL) được bổ sung vào dung dịch chứa trans-ethyl 2-(thiazol-5-yl)xyclopropanecarboxylat (hợp chất trung gian Z, 8g, 40,55mmol) trong metanol (80mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, phần cặn được pha loãng bằng nước (50mL), được axit hóa bằng axit axetic và chiết bằng EtOAc (2 x 75mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được axit trans-2-(thiazol-5-yl)xyclopropanecarboxylic (4g, 58,30%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AB: (Trans)-2-(thiazol-5-yl)xyclopropanecarbonyl azit



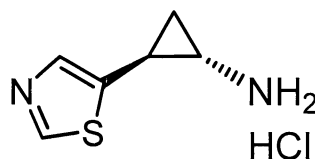
Etyl cloroformat (3,34g, 30,76mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit trans-2-(thiazol-5-yl)xyclopropanecarboxylic (hợp chất trung gian AA, 4g, 26,3mmol) và triethylamin (3,62g, 35,50mmol) trong axeton (40mL) ở nhiệt độ -20°C, được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Dung dịch chứa NaN₃ (2,84g, 47,33mmol) trong nước (10mL) sau đó được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, phần cặn thô được hòa tan trong EtOAc (100mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được trans-2-(thiazol-5-yl)xyclopropanecarbonyl azit (3g, 58,7%) dưới dạng chất lỏng màu nâu. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AC: tert-butyl ((trans)-2-(thiazol-5-yl)xyclopropyl)-carbammat



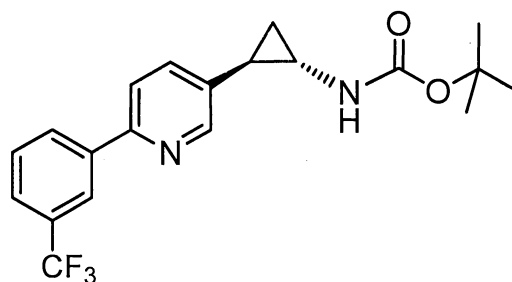
Dung dịch chứa trans-2-(thiazol-5-yl)cyclopropancarbonyl azit (hợp chất trung gian AB, 3g, 15,44mmol) trong tert-Butanol (60mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được hấp thụ trong nước (50mL), chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂) sử dụng EtOAc : ete dầu mỏ (20:80) thu được tert-butyl trans-2-(thiazol-5-yl)cyclopropyl-carbamat (1,1g, 29,64%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Hợp chất trung gian AD: (Trans)-2-(thiazol-5-yl)cyclopropanamin hydroclorua



HCl trong dioxan (10mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl trans-2-(thiazol-5-yl)cyclopropylcarbamat (hợp chất trung gian AC, 1,1g, 45,83mmol) trong dioxan (10mL) ở nhiệt độ 15°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, phần cặn được nghiền thành bột với EtOAC thu được trans-2-(thiazol-5-yl)cyclopropanamin hydroclorua (600mg, 74,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

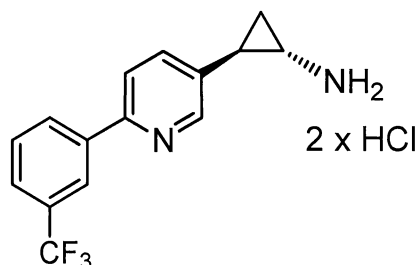
Hợp chất trung gian AE: tert-butyl ((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)-pyridin-3-yl)cyclopropyl)carbamat



Dung dịch chứa tert-butyl (trans)-2-(6-bromopyridin-3-yl)xyclopropylcarbamate (hợp chất trung gian M, 100mg, 0,32mmol), kali cacbonat (132mg, 0,96mmol) và axit 3-triflometylbenzenboronic (72mg, 0,38mmol) trong $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4 : 1) (10mL) được loại khí trong thời gian 30 phút. Tetrakis triphenyl-phosphin paladi (37mg, 0,032mmol) được bổ sung và loại khí trong thời gian 10 phút và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót trong nước đá (100mL), chiết bằng etyl axetat (5 x 40mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (70mL), nước muối (70mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2), sử dụng EtOAc:ete dầu mỏ (1:9) thu được tert-butyl (trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropylcarbamate (70mg, 58,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,26 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 2,10 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 4,86 (br, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,54 (s, 1H). MS ($\text{M}+\text{H}$): 379,1.

Hợp chất trung gian AF: (Trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropanamin dihydroclorua

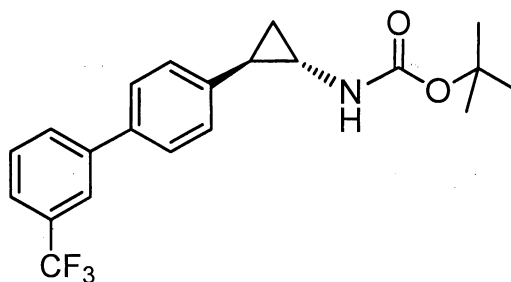


HCl trong dietyl ete (5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropylcarbamate (hợp chất

trung gian AE, 70mg, 0,185mmol) trong diethyl ete (10mL) ở nhiệt độ 0°C từ từ từng giọt trong thời gian 10 phút và sau đó khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc trong môi trường khí trơ và rửa bằng hexan (10mL), EtOAc (5mL) và làm khô dưới áp suất giảm thu được (trans)-2-(6-(3-(triflormethyl)phenyl)-pyridin-3-yl)xyclopropanamin dihydroclorua (50mg, 86,2%) dưới dạng bột màu vàng nhạt.

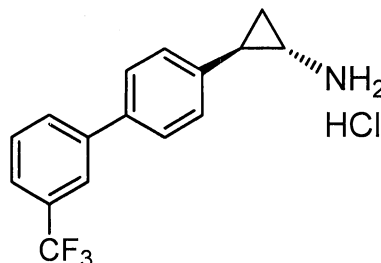
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (ppm): 1,52 (q, 1H), 1,63 (quin, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,61 (s, 1H). MS ($\text{M}+\text{H}$): 279,1.

Hợp chất trung gian AG: tert-butyl ((trans)-2-(3'-(triflormethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)carbamate



Dung dịch chứa tert-butyl (trans)-2-(4-bromophenyl)xyclopropylcarbamate (hợp chất trung gian R, 1g, 3,2mmol), kali cacbonat (1,31g, 9,6mmol) và axit 3-(triflormethyl) phenylboronic (0,73g, 3,8mmol) trong axetonitril:nước (4: 1) được loại khí trong thời gian 30 phút. Tetrakis triphenylphosphin paladi (36mg, 0,032mmol) sau đó được bổ sung, lại được loại khí trong thời gian 10 phút và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót trong nước đá (50mL) và chiết bằng etyl axetat (2 x 50mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (70mL), nước muối (70mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và sau đó được lọc và cho bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2), sử dụng EtOAc : ete dầu mỏ (2:8) thu được tert-butyl ((trans)-2-(3'-(triflormethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)carbamate (0,8g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

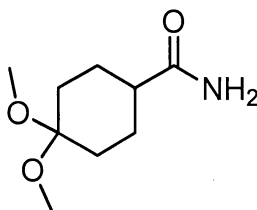
Hợp chất trung gian AH: (Trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropanamin hydroclorua



HCl trong dietyl ete (3mL) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-carbamát (hợp chất trung gian AG, 200mg, 0,53mmol) trong dietyl ete (5mL) ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 10 phút và sau đó khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được nghiền thành bột với hexan (5mL), dietyl ete (5mL) và làm khô dưới áp suất giảm thu được (trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropanamin hydroclorua (140mg, 77,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,27 (q, 1H), 1,46 (quin, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,69 (m, 4H), 7,96 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,61 (br, 2H). MS (M+H): 278,3

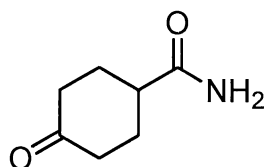
Hợp chất trung gian AI: 4,4-dimetoxycyclohexancarboxamit



HCl trong metanol (2mL) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-oxocyclohexancarboxylat (5g, 29,41mmol) trong metanol (2mL) ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ và sau đó amoniác trong nước (30mL) được bổ sung và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong ống bít kín trong thời gian 48 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi. Sản phẩm

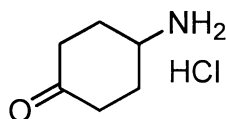
thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2) thu được 4,4-dimethoxyxyclohexancarboxamit (1,2g, 31,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian AJ: 4-oxoxyclohexancarboxamit



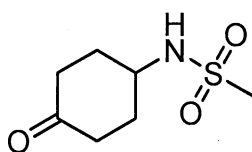
Axit p-toluen sulphonic (500mg, 2,90mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4,4-dimethoxyxyclohexancarboxamit (hợp chất trung gian AI, 1,2g, 7,36mmol) trong axeton-nước (1:1) (20mL) và được gia nhiệt đến 60°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (20mL), chiết bằng isopropanol 40% trong cloroform (3 X 30mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được rửa bằng diclometan 10% trong ete dầu mỏ thu được 4-oxoxyclohexancarboxamit (410mg, 45,55%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian AK: 4-aminoxyclohexanon hydroclorua



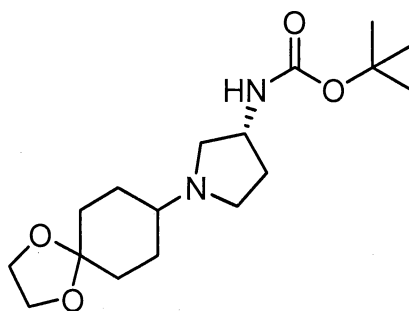
HCl trong dioxan (1mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamate (200mg, 0,938mmol) trong dioxan (2mL) ở nhiệt độ 5°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 6 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, phần cặn rắn được nghiền thành bột với Et_2O (10mL) và làm khô thu được 4-aminoxyclohexanon hydroclorua (150mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AL: N-(4-oxoxyclohexyl)metansulfonamit



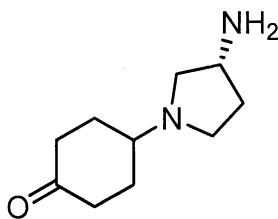
Metan sulphonyl clorua (1,83g, 16,07mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 4-aminoxyclohexanon hydroclorua (hợp chất trung gian AK, 1,5g, 13,39mmol) và K_2CO_3 (6,46g, 46,87mmol) trong ACN-THF (1:1) (30mL) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, phần cặn thô được pha loãng bằng nước (50mL), chiết bằng EtOAc (2 X 50mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được N-(4-oxocyclohexyl) metan sulfonamit (990mg, 38,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng

Hợp chất trung gian AM: (R)-tert-butyl (1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)pyrrolidin-3-yl)carbamate



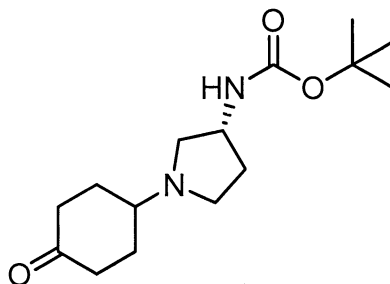
1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-on (0,76g, 4,88mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-tert-butyl pyrrolidin-3-ylcarbamate (1,0g, 5,36mmol) trong DCE (65mL) và khuấy trong thời gian 15 phút. Natri triacetoxyl bohydrua (1,55g, 7,32mmol) sau đó được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (50mL), rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50mL), nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng SiO_2 bằng cách rửa giải Hexan: Metyl tert-butyl ete (80:20) thu được (R)-tert-butyl (1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)pyrrolidin-3-yl)carbamate (1,53g, 96,8%).

Hợp chất trung gian AN: (R)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)cyclohexanon



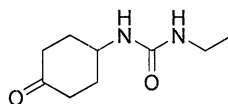
HCl trong 1, 4 dioxan (5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-tert-butyl (1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)pyrrolidin-3-yl)carbamate (hợp chất trung gian AM, 1,53g, 8,39mmol) trong dioxan (25mL) ở nhiệt độ 15°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (50mL) được bổ sung, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được nghiền thành bột với Et_2O và được làm khô thu được (R)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)cyclohexanone (0,61g, 71,5%)

Hợp chất trung gian AO: (R)-tert-butyl (1-(4-oxocyclohexyl)pyrrolidin-3-yl)carbamate



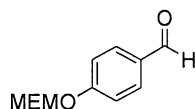
Di-tert-butyl dicarbonate (1,77g, 9,98mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)cyclohexanone (0,61g, 3,34mmol) trong nước (6mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng DCM (50mL) và AcOEt (50mL). Lớp hữu cơ sau đó được rửa bằng H_2O (50mL) và nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng SiO_2 bằng cách rửa giải bằng hexan : methyl tert-butyl ether (80:20) thu được (R)-tert-butyl (1-(4-oxocyclohexyl)pyrrolidin-3-yl)carbamate (0,23g, 23,9%)

Hợp chất trung gian AP: 1-ethyl-3-(4-oxocyclohexyl)urea



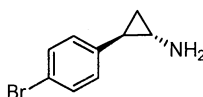
Isoxanatoetan (237mg, 3,34mmol) và trietylamin (0,85mL, 6,68mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-aminocyclohexanon hydroclorua (hợp chất trung gian AK, 500mg, 3,34mmol) trong toluen (5mL) và khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂) sử dụng EtOAc : ete dầu mỏ (3:7) thu được 1-etyl-3-(4-oxocyclohexyl) ure (600mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hợp chất trung gian AQ: 4-((2-metoxietoxy)metoxy)benzaldehyt



4-Hydroxybenzaldehyt (50g, 409mmol) trong THF (50mL) được bổ sung từng giọt và từ từ trong thời gian 30 phút vào huyền phù chứa natri hydrua (19,6g, 817mmol) trong THF (750mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 15 phút, sau đó là bổ sung 1-(clometoxy)-2-metoxietan (MEM clorua, 61,10g, 490mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và, sau khi hoàn thành, được rót vào nước đá (500mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 750mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước đá (500mL), nước muối (500mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô thu được 4-((2-metoxietoxy)metoxy)-benzaldehyt (52g, 50%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

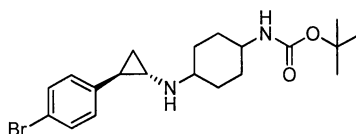
Hợp chất trung gian AR: (Trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropanamin



Bổ sung HCl trong dioxan (50mL) vào dung dịch chứa tert-butyl trans-2-(4-bromphenyl)xyclopropylcarbammat (hợp chất trung gian R, 10g, 32,05mmol) trong 1,4-dioxan (100mL) ở nhiệt độ 10°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được hấp

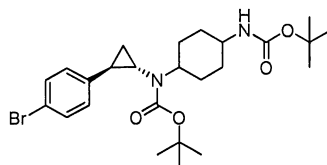
thụ trong nước đá, bazơ hóa bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc (2 x 100mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô thu được (trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropanamin (6,2g, 91%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian AS: Tert-butyl (4-(((trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamát



Tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamát (5g, 23,58mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropanamin (hợp chất trung gian AR, 5g, 23,58mmol) trong DCE (100mL) sau đó bổ sung AcOH (1,41g, 23,58mmol). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 phút và sau đó được làm lạnh xuống 0°C trước khi natri triaxetoxi bohydrua (8,9g, 42,45mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ và, sau khi hoàn thành, được rót vào NaHCO_3 bão hòa trong nước và chiết bằng DCM (2 x 100mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/EtOAc 7:3) thu được tert-butyl (4-(((trans)-2-(4-bromphenyl)-xyclopropyl)amino) xyclohexyl)carbamát (6,2g, 64%).

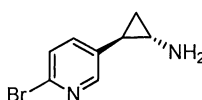
Hợp chất trung gian AT: Tert-butyl ((trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)carbamát



Dung dịch NaOH (1,96g, 49mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4-(((trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamát (hợp chất trung gian AS, 5g, 12,25mmol) trong 1,4-dioxan/ H_2O 9:1 (100mL) sau đó là

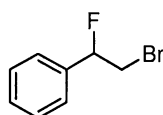
Boc anhydrit (4g, 18,37mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và, sau khi hoàn thành, được rót vào nước (50mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc/ete dầu mỏ 2:8) thu được tert-butyl ((trans)-2-(4-bromophenyl)cyclopropyl)(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)-carbamate (5,2g, 83%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Hợp chất trung gian AU: (Trans)-2-(6-bromopyridin-3-yl)cyclopropanamin



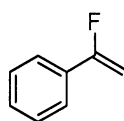
Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp được mô tả đối với hợp chất trung gian AR và sử dụng nguyên liệu ban đầu tương ứng (tert-butyl ((trans)-2-(6-bromopyridin-3-yl)cyclopropyl)carbamate) thu được 1,2g hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian AV: (2-brom-1-fluetyl)benzen



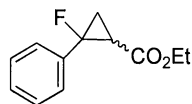
Triethylamin trihydroflorua (36,3mL, 216,01mmol) và N-bromosuccinimit (30,75g, 172,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa styren (15g, 144,0mmol) trong DCM (150mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NH_4OH bão hòa (150mL) và chiết bằng DCM (2 x 200mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 0,1 N (100mL), dung dịch NaHCO_3 5% (100mL), nước muối (100mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô thu được (2-brom-1-fluetyl) benzen (25g, 85%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

Hợp chất trung gian AW: (1-fluvinyl)benzen



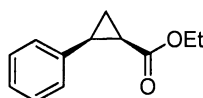
KO^tBu (27,77g, 247,54mmol) được bổ sung từng phần nhỏ vào dung dịch chứa (2-brom-1-floetyl)benzen (hợp chất trung gian AV, 25g, 123,7) trong pentan (250mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ và, sau khi hoàn thành, được làm nguội xuống RT, sau đó được rót vào nước đá (150mL) và chiết bằng hexan (2 x 200mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 5% (150mL), dung dịch HCl 0,05 M (150mL), nước (150mL), nước muối (150mL) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô thu được (1-flovinyl)benzen (13g, 86%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Hợp chất trung gian AX: Ethyl 2-flo-2-phenylxyclopropanecarboxylat (cis / trans)



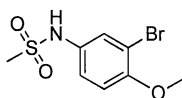
Đồng(II) axetylaxetonat (321mg, 1,23mmol) được hòa tan trong DCM khô (10mL) và khuấy trong một vài phút, trước khi một vài giọt phenyl hydrazin được bổ sung. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút, sau đó dung dịch chứa (1-flovinyl)benzen (hợp chất trung gian AW, 5g, 40,98mmol) trong DCM khô (50mL) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu, trước khi dung dịch chứa ethyl diazoacetat (6,46mL, 61,47mmol) trong CH₂Cl₂ được bổ sung từng giọt và từ từ trong thời gian 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 14 giờ và, sau khi hoàn thành, được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng DCM (50mL), rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ (25mL), nước (25mL) và nước muối (25mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂) sử dụng DCM : hexan (10: 90) thu được ethyl 2-flo-2-phenylxyclopropanecarboxylat (cis) (540mg, 6,3%) và ethyl 2-flo-2-phenylxyclopropanecarboxylat (trans) (480mg, 5,6%).

Hợp chất trung gian AY: (Cis)-ethyl 2-phenylxyclopropanecarboxylat



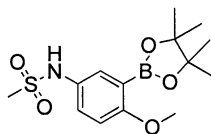
Etyl diazo axetat (10,09mL, 96,01mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa styren (10g, 96,01mmol) trong cloroform khô (200mL) sau đó là Cu(I)Cl (xúc tác) và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi và phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, EtOAc/ete dầu mỏ 1:9) thu được (cis)-etyl 2-phenylxyclopropanecarboxylat (1,7g, 9,3%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Hợp chất trung gian AZ: N-(3-brom-4-metoxyphenyl)metansulfonamit



Metansulphonyl clorua (55,82mL, 0,494mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-brom-4-metoxyanilin (100mg, 0,494mmol) trong pyridin (1mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (10mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 15mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (3 x 10mL), nước muối (15mL) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂) sử dụng EtOAc : hexan (3:7) thu được N-(3-brom-4-metoxyphenyl)metan-sulfonamit (137mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

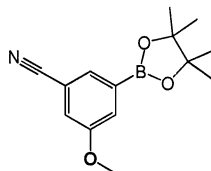
Hợp chất trung gian BA: N-(4-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metansulfonamit



Dung dịch chứa N-(3-brom-4-metoxyphenyl)metansulfonamit (hợp chất trung gian AZ, 136mg, 0,485mmol), bis(pinacolato)diboron (147mg, 0,58mmol) và KOAc (87,3mg, 0,888mmol) trong dioxan (5,5mL) được loại khí trong thời gian 30 phút, sau đó PdCl₂(dppf)₂ (17,7mg, 0,020mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (10mL), chiết bằng EtOAc (2 x 15mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (10mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột

(SiO₂, EtOAc : ete dầu mỏ 1:9) thu được N-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenyl)metansulfonamit (100mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian BB: 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril



Hợp chất này được tổng hợp theo phương pháp được mô tả đối với hợp chất trung gian BA và sử dụng nguyên liệu ban đầu tương ứng (3-brom-5-metoxibenzonitril) thu được 1,4g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Các hợp chất trung gian BC ((Trans)-etyl 2-(5-bromthiophen-2-yl)xyclopropanecarboxylat), BD ((Trans)-etyl 2-(2-bromthiazol-5-yl)xyclopropanecarboxylat) và BE ((Trans)-etyl 2-(4-((2-metoxietyoxy)metoxy)phenyl)xyclopropanecarboxylat):

Các hợp chất trung gian này được tổng hợp theo phương pháp giống như đã được mô tả để thu được hợp chất trung gian T (Nicotinaldehyt được cho qua phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons để thu được hợp chất trung gian S, mà sau đó được cho qua phản ứng xyclopropan hóa thu được hợp chất trung gian T) bắt đầu từ aldehyt tương ứng có bán trên thị trường được liệt kê dưới đây:

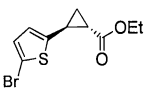
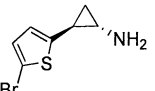
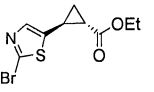
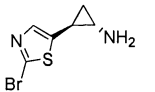
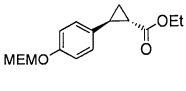
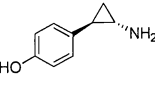
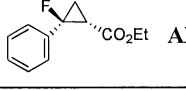
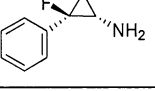
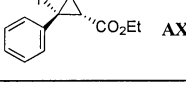
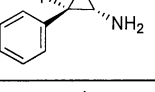
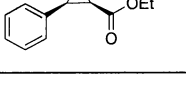
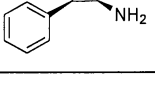
Aldehyt ban đầu	Hợp chất trung gian
	BC
	BD
AQ	BE

Các hợp chất trung gian BF ((Trans)-2-(5-bromthiophen-2-yl)xyclopropanamin), BG ((Trans)-2-(2-bromthiazol-5-yl)xyclopropanamin), BH (4-((trans)-2-aminoxyclopropyl)phenol), BI ((Cis)-2-flo-2-phenylxyclopropanamin), BJ ((Trans)-2-flo-2-phenylxyclopropanamin)) và BK ((Cis)-2-phenylxyclopropanamin)

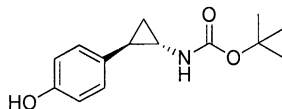
Các hợp chất trung gian này được tổng hợp theo phương pháp giống như được mô tả để thu được hợp chất trung gian X từ hợp chất trung gian T (thủy phân (trans)-etyl 2-(pyridin-3-yl)xyclopropanecarboxylat thu được hợp chất trung gian U, mà sau đó được cho qua phản ứng Curtius thu được, trước tiên hợp chất trung gian V và sau đó hợp chất trung gian W và cuối cùng khử bảo vệ Boc thu được hợp chất trung gian X) sử dụng các hợp chất trung gian tương ứng.

Các hợp chất trung gian BF, BH và BK thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Các hợp chất trung gian BG, BI và BJ được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước sau khi xử lý axit ở bước khử bảo vệ Boc và thu được dưới dạng bazơ tự do.

Hợp chất trung gian ban đầu	Hợp chất trung gian	Số liệu $^1\text{H-NMR}$ và MS
 BC	 BF	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) d6 Trao đổi D_2O δ (ppm) 7,05 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,28 (q, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H) Khối lượng (M+H): 217,94
 BD	 BG	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) d6 Trao đổi D_2O δ (ppm) 7,48 (s, 1H), 2,9-2,85 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H) Khối lượng (M+H): 218,91/220,92
 BE	 BH	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 7,13 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 6,88 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 1H).
 AX (cis)	 BI	Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm
 AX (trans)	 BJ	Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm
 AY	 BK	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 7,44-734 (m, 4H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 1,43-1,35 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 134,08

Hợp chất trung gian BL: Tert-butyl ((trans)-2-(4-hydroxyphenyl)xyclopropyl)carbamate



K_2CO_3 (20,36g, 147,56mmol) và $(Boc)_2O$ (16,8mL, 70,27mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-((trans)-2-aminocyclopropyl)phenol hydroclorua (hợp chất trung gian BI, 13g, 70,27mmol) trong 1,4-dioxan (78mL) và nước (195mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (300mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 200mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (75mL), nước muối (75mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc/ete dầu mỏ 3:7) thu được tert-butyl ((trans)-2-(4-hydroxyphenyl)xyclopropyl)carbamate (14g, 80%) dưới dạng chất lỏng nhớt đặc màu nâu.

Các hợp chất trung gian BM (Tert-butyl (4-(((trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate) BN (Tert-butyl (4-(((trans)-2-(5-bromthiophen-2-yl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate) và BO (Tert-butyl (4-(((trans)-2-(2-bromthiazol-5-yl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate)

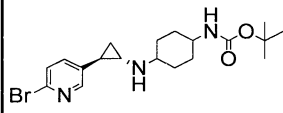
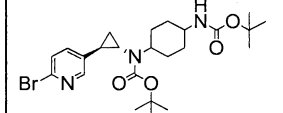
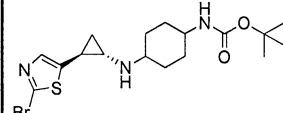
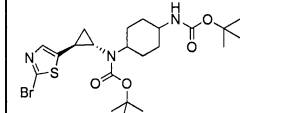
Các hợp chất trung gian này được tổng hợp theo phương pháp giống như đã được mô tả để thu được hợp chất trung gian AS từ hợp chất trung gian AR (alkyl hóa khử) sử dụng hợp chất trung gian ban đầu tương ứng.

Hợp chất trung gian ban đầu	Hợp chất trung gian
AU	BM
BF	BN
BG	BO

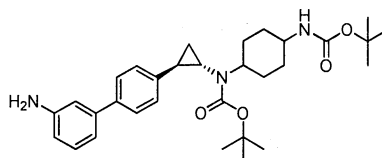
Các hợp chất trung gian BP (tert-butyl ((trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexyl)carbamate) và

BQ (tert-butyl ((trans)-2-(2-bromthiazol-5-yl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycacbonyl) amino)xyclohexyl)carbamate)

Các hợp chất trung gian này được tổng hợp theo phương pháp giống như được mô tả để thu được hợp chất trung gian AT từ hợp chất trung gian AS (bảo vệ Boc) sử dụng hợp chất trung gian ban đầu tương ứng

Hợp chất trung gian ban đầu	Hợp chất trung gian
 BM	 BP
 BO	 BQ

Hợp chất trung gian BR: tert-butyl ((trans)-2-(3'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexyl)carbamate



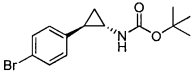
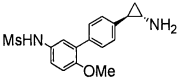
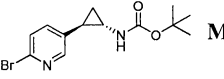
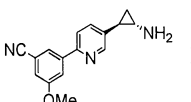
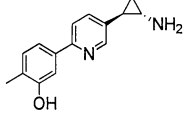
Dung dịch chứa ((trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycacbonyl)amino) xyclohexyl)carbamate (hợp chất trung gian AT, 1,5g, 3,32mmol), axit (3-aminophenyl)boronic (484mg, 2,35mmol) và K_2CO_3 (805mg, 5,88mmol) trong $ACN-H_2O$ 8:2 (20 thể tích) được loại khí trong thời gian 15 phút, trước khi $Pd(PPh_3)_4$ (68mg, 0,06mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ $90^\circ C$ trong thời gian 16 giờ và, sau khi hoàn thành, được rót vào nước đá và chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc:ete dầu mỏ 3:7) thu được tert-butyl ((trans)-2-

(3'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl) carbamat (1,23g, 71%) dưới dạng chất rắn dính.

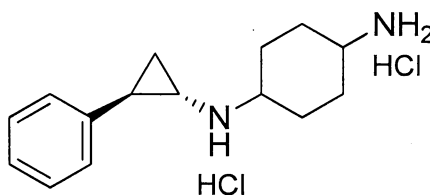
Các hợp chất trung gian BS (N-(4'-((trans)-2-aminoxyclopropyl)-6-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metansulfonamit), BT (3-(5-((trans)-2-aminoxyclopropyl)-pyridin-2-yl)-5-methoxybenzonitril) và BU (5-(5-((trans)-2-aminoxyclopropyl)-pyridin-2-yl)-2-metylphenol)

Các hợp chất trung gian này được tổng hợp theo phương pháp giống như được mô tả để thu được hợp chất trung gian R từ hợp chất trung gian AH (kết hợp Suzuki hợp chất trung gian R với axit 3-(triflometyl)phenylboronic thu được hợp chất trung gian AG và sau đó khử bảo vệ Boc thu được hợp chất trung gian R) sử dụng hợp chất trung gian ban đầu tương ứng và dẫn xuất este hoặc axit boronic có bán trên thị trường được liệt kê dưới đây.

Các hợp chất trung gian này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Hợp chất trung gian ban đầu	Hợp chất trung gian	Số liệu $^1\text{H-NMR}$ và MS
 R	 BS	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,47 (s, 1H), 8,40-8,32 (brs, 3H), 7,38 (d, $j = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,15-7,05 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,88-2,82 (brs, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 331,3
 M	 BT	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D$_2$O) δ (ppm) 9,65 (s, 1H), 8,26 (brs, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 266,2
	 BU	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D$_2$O) δ (ppm) 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, $j = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,10 (d, $j = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,37 (d, $j = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 41,0

Ví dụ 1: N1-((trans)-2-phenylcyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin dihydroclorua



Bước 1:

Bổ sung axit axetic (586mg, 9,77mmol) vào dung dịch chứa trans-2-phenylxyclopropanamin (1,3g, 9,77mmol) và tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbammat (2,08g, 9,77mmol) trong DCE (26mL) và khuấy trong thời gian 5 phút. Natri triaxetoxi bohydrua (3,72g, 17,5mmol) sau đó được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (50mL), nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng SiO₂ bằng cách rửa giải EtOAc:ete dầu mỏ (1: 9) thu được tert-butyl 4-(trans-2-phenylxyclopropylamino) xyclohexyl carbamat (2,5g, 77,6%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2:

Bổ sung HCl trong 1, 4 dioxan (10mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(trans-2-phenylxyclopropylamino) xyclohexyl carbamat (2,45g, 7,57mmol) trong dioxan (25mL) ở nhiệt độ 15°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được nghiền thành bột với Et₂O và được làm khô thu được N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin dihydroclorua (1,5g, 67,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,66-9,56 (brd, 2H), 8,15-8,11 (d, 3H), 7,32-7,16 (m, 5H), 3,33 (brs, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,99 (brs, 1H), 2,91 (brs, 1H), 2,55 (brs, 1H), 2,17 (brs, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 4H), 1,63-1,43 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 231,34

N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin thu được ở trên là hỗn hợp của 4 chất đồng phân, mà tương ứng với hỗn hợp của hai cấu hình (trans) khác nhau đối với vòng xyclopropyl (là (1R,2S) và (1S, 2R), một cách tương ứng) với cấu hình CIS và TRANS đối với vòng xyclohexan. Quá trình tổng hợp của mỗi trong số các chất đồng phân đơn lẻ này được tiến hành như sau:

Ví dụ 2: (cis)-N1-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin hydroclorua

Bước 1:

Bổ sung axit D(-)Tartric (1,24g, 8,2mmol), ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa trans-2-phenylxyclopropanamin (1,1g, 8,2mmol) trong EtOH (6mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi kết thúc, chất rắn được lọc và làm khô thu được trans-2-phenylxyclopropanamin dưới dạng muối tartrat (2,15g, 91,8%). Muối được hấp thụ trong isopropanol (IPA): nước (3:1) (20mL) và khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch trong suốt được làm nguội xuống RT. Chất rắn đã được tách được thu gom bằng cách lọc, hấp thụ trong nước (50mL), bazơ hóa bằng dung dịch NaOH và chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được (1S, 2R)-2-phenylxyclopropanamin (510mg, 46,3%).

Bước 2:

Bổ sung natri triaxetoxi bohydrua (1,29g, 6,09mmol) vào dung dịch chứa (1S, 2R)-2-phenylxyclopropanamin (450mg, 3,38mmol), tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamate (792mg, 3,72mmol) và axit axetic (202mg, 3,38mmol) trong DCE (10mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi, phần cặn thô được hấp thụ trong nước (25mL), bazơ hóa bằng NaHCO₃ và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (25mL), nước muối (25mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng SiO₂ bằng cách rửa giải EtOAc: pet ete (3:7) thu được tert-butyl ((trans)-4-(((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate (210mg, 18,8%) và tert-butyl ((cis)-4-(((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate (280mg, 25,1%).

Bước 3:

Bổ sung HCl trong 1, 4 dioxan (2mL) từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl ((cis)-4-(((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate (190mg, 0,57mmol) trong 1, 4 dioxan (2mL) ở nhiệt độ 10°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, chất rắn được khuấy với Et₂O, lọc và làm khô thu được (cis)-N1-((1S, 2R)-2-phenylxyclopropyl) xyclohexan-1,4-diamin hydroclorua (110mg, 71,89%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,5 (brs, 2H), 8,12 (brs, 3H), 7,17-7,32 (m, 5H), 3,24 (brs, 2H), 2,98 (brs, 1H), 2,57 (brs, 1H), 1,98-1,74 (m, 8H), 1,61 (brs, 1H), 1,28 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 231,27; [α]_D²⁸: +57,50 (C=0,54% trong DMSO)

Ví dụ 3: (trans)-N1-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin hydroclorua

Hợp chất này được tổng hợp theo cùng quy trình được mô tả trong ví dụ 2 nhưng thực hiện phản ứng khử bảo vệ Boc thành tert-butyl ((trans)-4-(((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate dưới dạng hợp chất trung gian trong bước 3, thu được 120mg (hiệu suất= 59,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,52 (brs, 2H), 8,03 (brs, 3H), 7,33-7,16 (m, 5H), 3,17 (brs, 1H), 2,9 (brm, 2H), 2,16 (brs, 2H), 2,03 (brd, 2H), 1,54-1,25 (m, 6H); Khối lượng (M+H): 231,28; [δ]_D^{28,1}: +67,04° (C=0,53% trong DMSO)

Ví dụ 4: (cis)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin hydroclorua

Bước 1:

Bổ sung axit L (+) Tartric (0,90g, 6,01mmol), ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa trans-2-phenylxyclopropanamin (sản phẩm thô được thu hồi từ nước cái của phản ứng được mô tả dưới dạng bước 1 trong ví dụ 2) (0,8g, 6,01mmol) trong EtOH (5,4mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1

giờ. Sau khi kết thúc, chất rắn được lọc và được làm khô thu được trans-2-phenylxyclopropanamin dưới dạng muối tartrat (1,5g, 88,2%). Muối được hấp thụ trong IPA: nước (3: 1) (15mL) và khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch trong suốt được làm nguội xuống RT. Chất rắn đã tách được thu gom bằng cách lọc, hấp thụ trong nước (50mL), bazơ hóa bằng dung dịch NaOH và chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được (1R, 2S)-2-phenylxyclopropanamin (320mg).

Bước 2:

Bổ sung natri triaxetoxyl bohydrua (461mg, 2,17mmol) vào dung dịch chứa (1R, 2S)-2-phenylxyclopropanamin (280mg, 1,21mmol), tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbammat (309mg, 1,45mmol) và axit axetic (72mg, 1,21mmol) trong DCE (8mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi, phần cặn thô được hấp thụ trong nước (25mL), xử lý bằng NaHCO₃ và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (25mL), nước muối (25mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng SiO₂ bằng cách rửa giải EtOAc : pet ete (3:7) thu được tert-butyl ((cis)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbammat (180mg, 25,35%) và tert-butyl ((trans)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbammat (210mg, 29,5%).

Bước 3:

Bổ sung từng giọt HCl trong 1, 4 dioxan (2mL) vào dung dịch chứa tert-butyl ((cis)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbammat (160mg, 0,48mmol) trong 1,4 dioxan (2mL) ở nhiệt độ 10°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được cho bay hơi, chất rắn được khuấy với Et₂O, lọc và làm khô thu được (cis)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin hydroclorua (80mg, 58,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,54 (brs, 2H), 8,14 (brs, 3H), 7,35-7,15 (m, 5H), 3,33 (brs, 1H), 3,25 (brs, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,03-1,67 (m, 8H),

1,63-1,57 (m, 1H), 1,28 (q, 1H); Khối lượng (M+H): 231,27; $[\alpha]_D^{28,5}$: -65,70° (C=0,5% trong DMSO)

Ví dụ 5: (trans)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin hydroclorua

Hợp chất này được tổng hợp theo cùng quy trình đã được mô tả trong ví dụ 4 nhưng thực hiện phản ứng khử bảo vệ Boc thành tert-butyl ((trans)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbammat trong bước 3, thu được 95mg (hiệu suất = 50,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , D_2O Trao đổi) δ (ppm): 7,32 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 7,24 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,17 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,57-1,28 (m, 6H); Khối lượng (M+H): 231,25; $[\alpha]_D^{28,5}$: -60,19° (C=0,54% trong DMSO)

Sử dụng quy trình thay thế, (trans)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)-xyclohexan-1,4-diamin thu được như sau:

Sàng phân tử (1,0g) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy kỹ chứa (1R, 2S)-2-phenylxyclopropanamin (0,752g 5,64mmol) trong metanol (10mL) ở nhiệt độ trong phòng (22-25°C), sau đó là t-butyl-4-oxoxyclohexylcarbammat (1,07g, 5,0mmol) ở nhiệt độ 10°C và khuấy trong thời gian 5 phút. Axit axetic (0,028mL, 0,5mmol) được bổ sung ở nhiệt độ từ 0-5°C vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ -25 đến -30°C và natri bohydrua (0,229g, 6,02mmol) được bổ sung từng phần nhỏ ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 3 giờ để cho nhiệt độ phản ứng tăng đến nhiệt độ trong phòng.

Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC (EtOAc/Hexan 8:2). Sau khi hoàn thành phản ứng, chất vô cơ được lọc ra trên xelit. Phần dịch lọc được cho bay hơi và phần cặn thô được hấp thụ trong hỗn hợp nước (20mL) và DCM (20mL) và được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 5% (cho đến khi pH=10). Lớp DCM được tách và lớp nước được chiết lại bằng DCM (20mL). Phần chiết

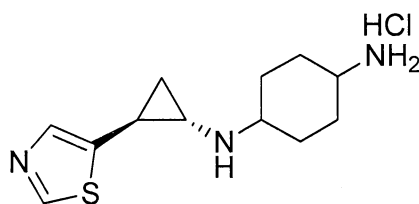
hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20mL) và dung dịch nước muối 10% (20mL), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và bay hơi hoàn toàn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách khuấy trong EtOAc 2% trong hexan trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng để thu được t-butyl-4-((1R, 2S)-2-phenylxyclopropylamino)xyclohexyl-carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,90g, 54%).

Bổ sung từ từ HCl 15% trong dioxan (8mL) vào dung dịch đã được khuấy kỹ chứa t-butyl-4-((1R, 2S)-2-phenylxyclopropylamino) xyclohexylcarbamate (0,8g, 2,42mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) ở nhiệt độ từ 10-15°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi HPLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ ở áp suất giảm. Phần cặn được tạo huyền phù trong di-isopropyl ete (15mL) và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế tiếp bằng cách khuấy trong di-isopropyl ete (15mL) trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc thu được (trans)-N1-((1R, 2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin dihydrochlorua (0,57g, 77%) (sự có mặt của dạng muối dihydrochlorua được xác định bằng phép chuẩn độ bằng bạc nitrat), dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,74 (bs, 2H), 8,18 (bs, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 3,15 (bs, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,26 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 231,5

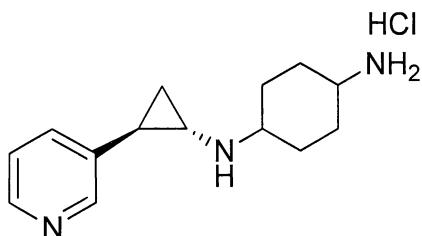
Các hợp chất sau đây có thể được tổng hợp theo phương pháp được mô tả đối với ví dụ 1 sử dụng các hợp chất trung gian tương ứng. Bước 2 chỉ được tiến hành trong trường hợp hợp chất trung gian được sử dụng trong quá trình alkyl hóa khử (bước 1) chứa nhóm bảo vệ Boc (tert-butyloxycarbonyl).

Ví dụ 6: N1-((trans)-2-(thiazol-5-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin hydrochlorua



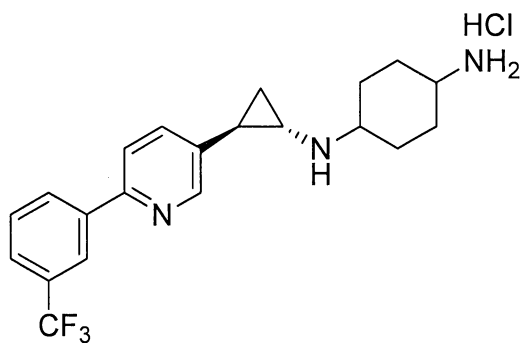
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 -Trao đổi D_2O) δ (ppm): 8,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,3-3,18 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 2H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,25-1,98 (brm, 3H), 1,7-1,35 (brm, 5H); Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 238,19

Ví dụ 7: N1-((trans)-2-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin hydroclorua



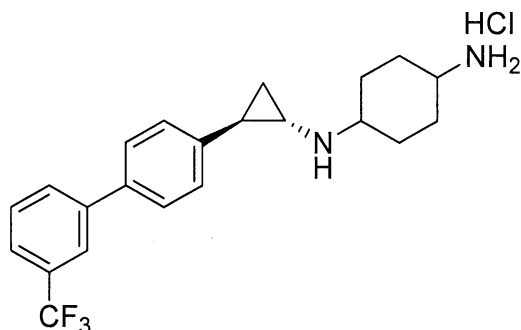
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,64 (2H, d), 8,32 (1H, d), 7,98 (1H, t), 3,37 (2H, m), 3,22 (2H, m), 2,77-2,72 (1H, m), 2,25-2,12 (3H, m), 1,92-1,46 (7H, m), Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 232,34

Ví dụ 8: N1-((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)cyclopropyl)-cyclohexan-1,4-diamin hydroclorua



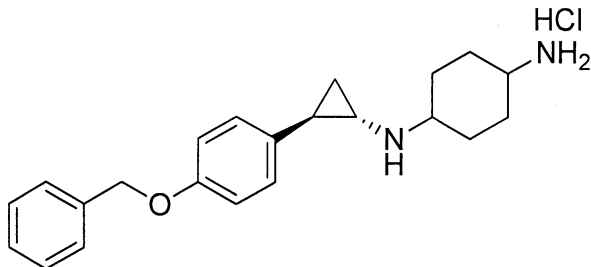
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,60 (s, 1H), 8,20-8,00 (m, 3H), 7,90 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,76-7,72 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,60-7,40 (br, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,97-1,67 (m, 5H), 1,65 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 1H); Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 376,3

Ví dụ 9: N1-((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-xyclohexan-1,4-diamin hydroclorua



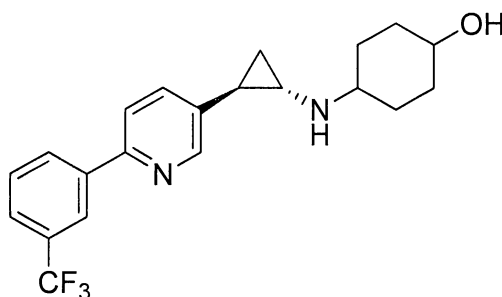
^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 9,65-9,48 (brd, 2H), 8,1 (s, 3H), 7,95 (m, 2H), 7,7 (m, 4H), 7,3 (d, 2H), 3,2 (brd, 1H), 2,9 (brd, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,2 (brd, 2H), 2,05 (brd, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,6-1,25 (m, 5H); Khối lượng (M+H): 375,29

Ví dụ 10: N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin hydroclorua



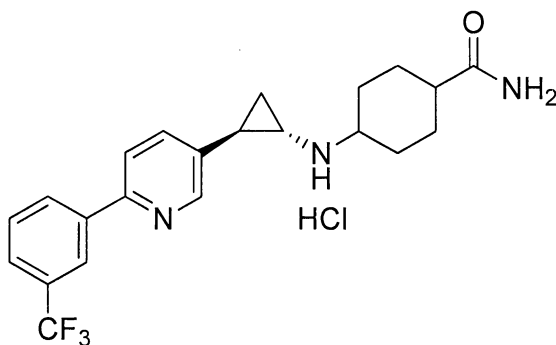
^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 9,64-9,45 (brd, 2H), 8,2-8,05 (brd, 3H), 7,48-7,3 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,2-3,15 (brs, 1H), 2,9 (brs, 1H), 2,82 (brs, 1H), 2,45 (brs, 1H), 2,18 (brd, 2H), 2,05 (brd, 2H), 1,9 (brs, 1H), 1,58-1,27 (m, 4H), 1,22 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 337,31

Ví dụ 11: 4-(((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropyl)-amino)xyclohexanol



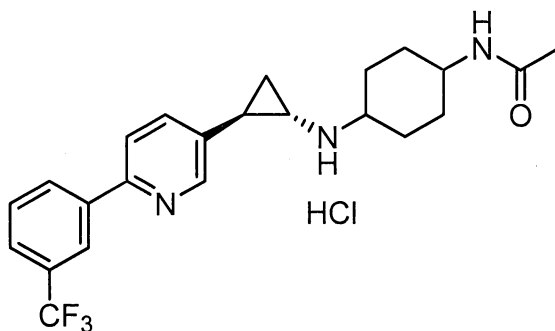
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,76 (s, 1H), 8,37 (brs, 1H), 8,32-8,26 (m, 2H), 8,16 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,91 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 4,11 (brs, 1H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,33 (brs, 1H), 2,87 (brs, 1H), 2,28-2,03 (m, 3H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 1H); Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 377,2

Ví dụ 12: 4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropyl)-amino)cyclohexanecarboxamidit hydroclorua



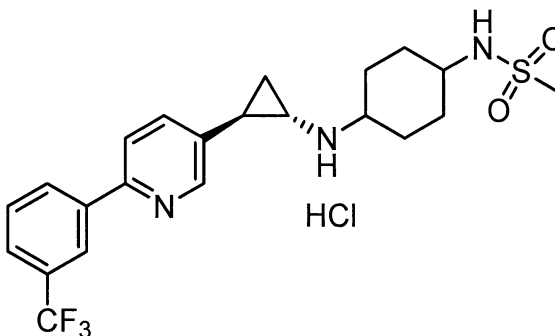
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,80 (brs, 1H), 8,50-8,40 (brs, 1H), 8,38-8,26 (m, 2H), 8,20-8,00 (m, 2H), 7,95-7,83 (m, 1H), 3,65-3,25 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,75-2,54 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 7H), 1,70-1,50 (m, 1H); Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 404,3

Ví dụ 13: N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-yl)xyclopropyl)amino)cyclohexyl)acetamidit hydroclorua



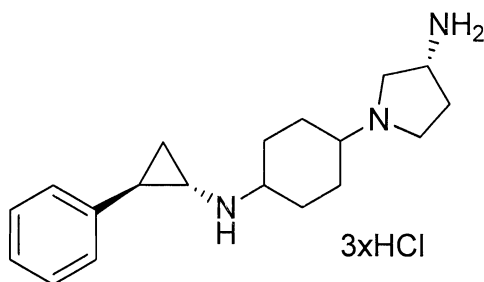
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,88 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,94-1,72 (m, 4H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 2H). Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 418,2

Ví dụ 14: N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-3-yl)cyclopropyl)amino)cyclohexyl)metansulfonamid hydroclorua



^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 8,73 (s, 1H), 8,41-8,32 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8,03 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,88 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 3,3,52-3,26 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,36-1,96 (m, 4H), 1,88-1,58 (m, 4H), 1,56-1,42 (m, 2H). Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 454,1

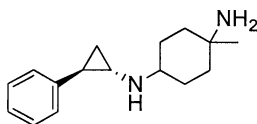
Ví dụ 15: (R)-1-(4-(((trans)-2-phenylcyclopropyl)amino)cyclohexyl)-pyrrolidin-3-amin trihydroclorua



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,71-10,45 (m, 1H), 9,61-9,50 (brs, 1H), 9,49-9,34 (brs, 1H), 8,09 (t, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 7,98 (quin, 2H), 4,85-4,20 (m, 7H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,10-2,32 (m, 11H), 2,07 (q, 1H). Khối lượng ($M+H$): 300,1

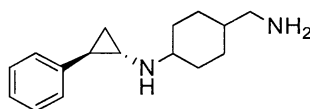
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo phương pháp được mô tả đối với ví dụ 1 sử dụng các hợp chất trung gian tương ứng và chất phản ứng có bán trên thị trường. Bước 2 chỉ được áp dụng đối với các hợp chất trung gian được sử dụng trong quá trình alkyl hóa khử (bước 1) chứa nhóm bảo vệ Boc (tert-butyloxycarbonyl).

Ví dụ 16: 1-metyl-N4-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 7,45-7,30 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,87-1,64 (m, 4H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 3H); Khối lượng ($M+H$): 245,33. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

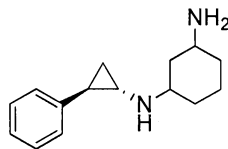
Ví dụ 17: 4-(aminometyl)-N-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexanamin



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,33-7,25 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 3H), 3,45 (brs, 1H), 2,98 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,82 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 4H), 1,73-1,70 (m, 3H), 1,62-1,58

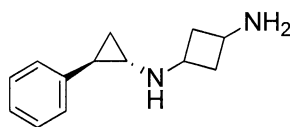
(m, 2H), 1,45-1,39 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 245,29. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 18: N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,3-diamin



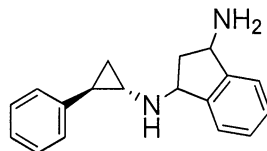
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆-Trao đổi D₂O) δ (ppm): 7,33 (t, J = 7,4Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8Hz, 2H), 4,1-4,0 (m, 1H), 4,0-3,9 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,5-2,43 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 231,29. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 19: N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin



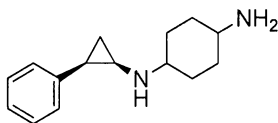
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆-Trao đổi D₂O) δ (ppm): 7,33 (t, J = 8Hz, 2H), 7,25 (t, J = 8Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8Hz, 2H), 4,1-4,0 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,5-2,42 (m, 3H), 1,48 (quin, 1H), 1,33 (q, 1H); Khối lượng (M+H): 203,0. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 20: N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1,3-diamin



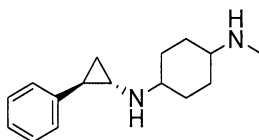
¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ: 7,70-7,53 (m, 4H), 7,46-7,30 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8Hz, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,54-2,32 (m, 1H), 1,62-1,42 (m, 2H); Khối lượng (M+H): 265,3. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 21: N1-((cis)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



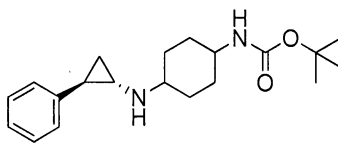
$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 -Trao đổi D_2O) δ : 7,46-7,30 (m, 5H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,94-1,58 (m, 3H), 1,54-1,20 (m, 5H); Khối lượng (M+H): 231,18. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 22: N1-metyl-N4-(((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



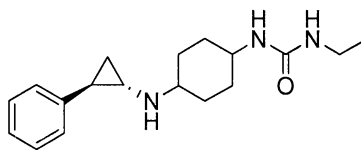
$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 7,61-7,34 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 2H), 3,70-3,58 (brs, 1H), 3,53-3,33 (m, 1H), 3,22-2,95 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 3H), 2,63-2,47 (brs, 1H), 2,42-2,22 (m, 2H), 2,18-1,85 (m, 5H), 1,45-1,65 (m, 3H); Khối lượng (M+H): 245,1. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 23: Tert-butyl (4-(((trans)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate



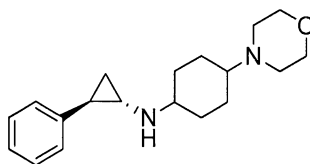
$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (rotame 1:1): 7,28-7,23 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,62 (brs, 0,5H), 4,35 (brs, 0,5H), 3,63 (brs, 0,5H), 3,39 (brs, 0,5H), 2,79 (brs, 0,5H), 2,69-2,57 (m, 0,5H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 3H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,33-1,00 (m, 5H); Khối lượng (M+H): 331,27. Hợp chất này thu được dưới dạng amin tự do.

Ví dụ 24: 1-etyl-3-(4-(((trans)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)ure



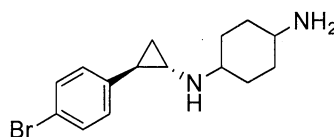
$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 -Trao đổi D_2O) δ : 7,33 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 7,24 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,36-3,14 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 3H), 1,39-1,30 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 3H); Khối lượng (M+H): 302,26. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 25: 4-morpholino-N-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexanamin



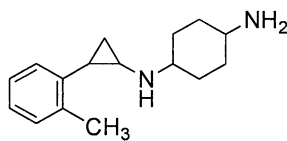
$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,28-7,22 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,02 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 3,78-3,68 (m, 4H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,53 (brs, 4H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 5H), 1,10-1,02 (m, 1H), 1,01-0,96 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 301,2. Hợp chất này thu được dưới dạng amin tự do.

Ví dụ 26: N1-((trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



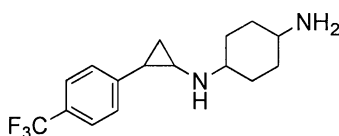
$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 7,56 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,14 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,64-3,50 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 2H), 2,18 -1,84 (m, 3H), 1,70-1,44 (m, 4H); Khối lượng (M+H): 309,06. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 27: N1-(2-(o-tolyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



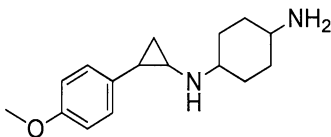
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,22-7,12 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,72-2,49 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,32-1,24 (m, 1H); Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 245,22. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 28: N1-(2-(4-(triflometyl)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



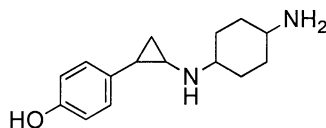
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ -Trao đổi D_2O) δ : 7,73-7,63 (m, 2H), 7,50-7,36 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 1H), 3,07-2,92 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 5H), 1,60-1,32 (m, 4H); Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 299,24. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 29: N1-(2-(4-metoxyphenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



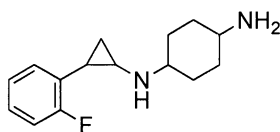
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,16-7,08 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 0,5H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 0,5H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,62-1,51 (m, 3 H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,37 (q, 1H); Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 261,26. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 30: 4-(2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)phenol



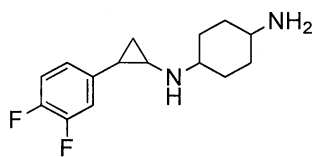
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 -Trao đổi D_2O) δ : 6,98 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 6,71 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 1H), 1,58-1,34 (m, 4H), 1,26-1,18 (m, 1H); Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 247,22. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 31: N1-(2-(2-fluorophenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



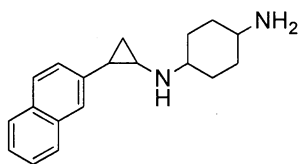
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,33-7,31 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 3H), 3,52-3,30 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 4H); Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 249,23. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 32: N1-(2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,27-7,12 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,14-1,90 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,43 (q, 1 H); Khối lượng ($\text{M}+\text{H}$): 267,21. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

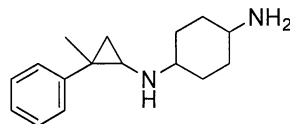
Ví dụ 33: N1-(2-(naphthalen-2-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 -Trao đổi D_2O) δ : 7,93-7,83 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (quin, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,10-2,97 (m,

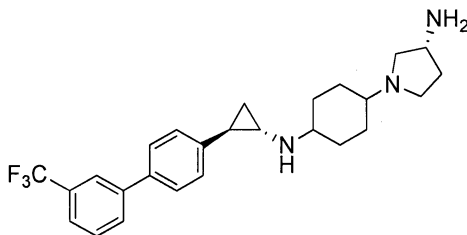
2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 6H); Khối lượng (M+H): 281,14. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 34: N1-(2-metyl-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



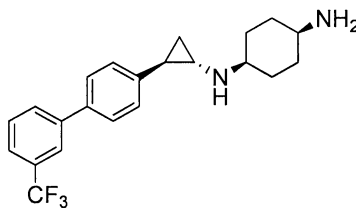
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,40-7,30 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,54-2,28 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,16-1,92 (m, 5H), 1,67 (s, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 1 H); Khối lượng (M+H): 245,22. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 35: (R)-1-(4-(((trans)-2-(3'-(triflormetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl) amino)xyclohexyl)pyrrolidin-3-amin



^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,76-7,62 (m, 3H), 7,2 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4,2 (brs, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2 H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 3H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H); Khối lượng (M+H): 444,3. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 36: (Cis)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(triflormetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



Bước 1:

Axit L (+) mandelic (2,7g, 18,05mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropanamin (amin tự do thu được từ hợp chất trung gian AH, 5g, 18,05mmol) trong EtOH/H₂O 1:9 (25 thể tích) và được cho hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi tạo thành dung dịch trong suốt, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống RT (16 giờ). Chất rắn đã kết tủa được lọc, hấp thụ trong nước (100mL), bazơ hóa bằng dung dịch trong nước chứa NaHCO₃ và chiết bằng EtOAc (2x 100mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được (1S,2R)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropanamin (1,3g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2:

Tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbammat (999mg, 4,69mmol), axit axetic (280mg, 4,69mmol) và natri triaxetoxi bohydrua (1,78g, 8,44mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1S,2R)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropanamin (1,3g, 4,69mmol) trong DCE (10mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được cho bay hơi và phần cặn thô được hấp thụ trong nước (25mL), rửa bằng NaHCO₃ và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (25mL), nước muối (25mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi.

Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng SiO₂ bằng cách rửa giải bằng EtOAc : ete dầu mỏ (3:7). Trước tiên, tert-butyl ((cis)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)amino)-xyclohexyl) carbamat ít phân cực hơn (460mg) được tách riêng, sau đó là tert-butyl ((trans)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)amino)-xyclohexyl) carbamat phân cực hơn (490mg).

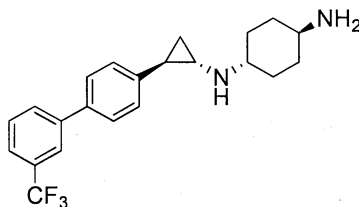
Bước 3:

HCl trong 1,4-dioxan (5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl ((cis)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)amino)-xyclohexyl)carbammat (440mg, 0,93mmol) trong 1,4-dioxan (9mL) ở nhiệt độ 15°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, dung

môi được cho bay hơi. Phần cặn được nghiền thành bột với Et₂O, lọc và làm khô thu được (cis)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin dưới dạng muối hydroclorua (320mg) chất rắn màu trắng nhạt.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆-Trao đổi D₂O) δ: 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8Hz, 4H), 7,32 (d, J = 8Hz, 2H), 3,38 (brs, 1H), 3,27 (brs, 1H), 3,06 (brs, 1H), 2,60 (brs, 1H), 2,0-1,73 (m, 8H), 1,62 (brs, 1H), 1,44-1,35 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 375,23; [α]_D^{25,1}: +53,93° (C = 0,53% trong DMSO).

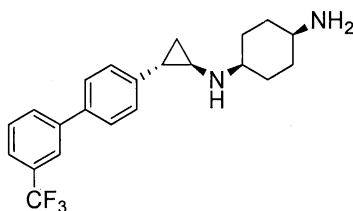
Ví dụ 37: (Trans)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng quy trình như được mô tả trong ví dụ 36 thu được hợp chất trung gian Boc tert-butyl ((trans)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate dưới dạng sản phẩm thứ hai trong bước alkyl hóa khử và cuối cùng thu được 328mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua, chất rắn màu nâu nhạt.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆-Trao đổi D₂O) δ: 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8Hz, 4H), 7,32 (d, J = 8Hz, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 6H); Khối lượng (M+H): 375,25; [α]_D^{25,5}: +52,83° (C = 0,53% trong DMSO)

Ví dụ 38: (Cis)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



Bước 1:

Axit D (-) mandelic (2,7g, 18,05mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropanamin (amin tự do thu được từ hợp chất trung gian AH, 5g, 18,05mmol) trong EtOH/H₂O 1: 9 (25 thể tích) và hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi tạo thành dung dịch trong suốt, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống RT (16 giờ). Chất rắn đã kết tủa được lọc, hấp thụ trong nước (100mL), bazơ hóa bằng dung dịch trong nước chứa NaHCO₃ và chiết bằng EtOAc (2 x 100mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được (1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropanamin (900mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2:

Tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamate (692mg, 3,2mmol), axit axetic (194mg, 3,2mmol) và natri triacetoxymethydrate (1,2g, 5,76mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropanamin (900mg, 3,2mmol) trong DCE (10mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi. Phần cặn được hấp thụ trong nước (25mL), rửa bằng NaHCO₃ và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (25mL), nước muối (25mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi.

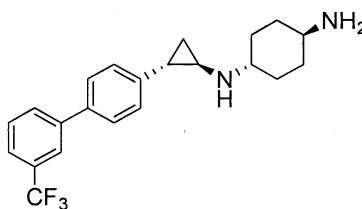
Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng sắc ký cột nhanh sử dụng SiO₂ bằng cách rửa giải bằng EtOAc : ete dầu mỏ (3:7). Trước tiên, chất đồng phân tert-butyl ((cis)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclo-propyl)amino)xyclohexyl)carbamate ít phân cực hơn (390mg) được tách riêng, sau đó là chất đồng phân tert-butyl ((trans)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate phân cực hơn (480mg).

Bước 3:

HCl trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl ((cis)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate (380mg, 0,801mmol) trong 1,4 dioxan (8mL) ở nhiệt độ 15°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi. Phần cặn được nghiền thành bột với Et₂O, lọc và làm khô thu được (cis)-N1-(((1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin dưới dạng muối hydroclorua (280mg), chất rắn màu trắng.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆-Trao đổi D₂O) δ: 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8Hz, 4H), 7,33 (d, J = 8Hz, 2H), 3,39 (brs, 1H), 3,28 (brs, 1H), 3,05 (brs, 1H), 2,60 (brs, 1H), 2,0-1,75 (m, 8H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 375,28; [α]_D^{28,1}: -65,31° (C = 0,53% trong DMSO)

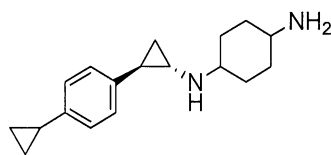
Ví dụ 39: (Trans)-N1-(((1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-xyclo-propyl)xyclohexan-1,4-diamin



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng quy trình như được mô tả trong ví dụ 38 thu được hợp chất trung gian Boc tert-butyl (((trans)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate dưới dạng sản phẩm thứ hai trong bước alkyl hóa khử và cuối cùng thu được 350mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua, chất rắn màu nâu nhạt.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆-Trao đổi D₂O) δ: 8,02-7,92 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8Hz, 4H), 7,32 (d, J = 8Hz, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 6H); Khối lượng (M+H): 375,24; [α]_D^{25,8}: -48,30° (C = 0,52% trong DMSO)

Ví dụ 40: N1-(((trans)-2-(4-xyclopropylphenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



Bước 1: Dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(4-bromophenyl)xylopropyl)(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)carbamate (hợp chất trung gian AT, 400mg, 0,78mmol), axit xylopropyl boronic (81mg, 0,94mmol) và K_2CO_3 (322mg, 2,34mmol) trong ACN/ H_2O 4:1 (8mL) được loại khí trong thời gian 30 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (45mg, 0,039mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (25mL), nước muối (25mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2) sử dụng EtOAc : ete dầu mỏ (3:7) thu được tert-butyl (4-((tert-butoxycarbonyl) amino)xylohexyl)((trans)-2-(4-xylopropylphenyl)xylopropyl)carbamate (160mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

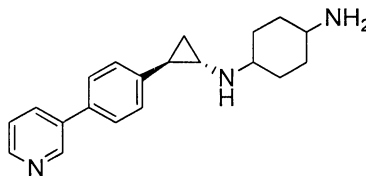
Bước 2:

HCl trong dioxan (1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)((trans)-2-(4-xylopropylphenyl)xylopropyl)carbamate (160mg, 0,33mmol) trong dioxan (3mL) ở nhiệt độ $10^\circ C$ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi. Chất rắn được nghiền thành bột với Et_2O , lọc và làm khô thu được N1-((trans)-2-(4-xylopropylphenyl)xylopropyl)xylohexan-1,4-diamin dưới dạng muối hydroclorua (60mg), chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 9,50-9,43 (m, 2H), 8,03 (brs, 3H), 7,02-6,98 (m, 4H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,43 (brs, 1H), 2,17 (brs, 1H), 2,02-1,75 (m, 6H), 1,58-1,20 (m, 5H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H); Khối lượng (M+H): 271,24

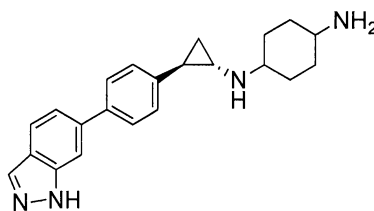
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo các phương pháp chung được mô tả trong phần mô tả các con đường tổng hợp chung và cụ thể, theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 40 và sử dụng các hợp chất trung gian tương ứng hoặc các chất phản ứng có bán trên thị trường.

Ví dụ 41: N1-((trans)-2-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



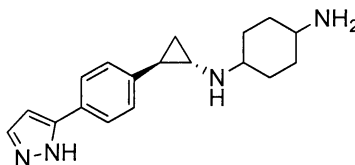
^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 9,82-9,69 (m, 2H), 9,16 (m, $J = 12,8$ Hz, 1H), 8,78 (brs, 1H), 8,68-8,63 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 3H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 3,28-3,08 (m, 2H), 2,99 (brs, 1H), 2,67 (brs, 1H), 2,20 (brs, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 5H), 1,44-1,36 (m, 2H); Khối lượng ($M+H$): 308,2. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 42: N1-((trans)-2-(4-(1H-indazol-6-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 -Trao đổi D_2O) δ : 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3,42 (brs, 1H), 3,36-3,20 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90 (brs, 2H), 1,81 (brs, 2H), 1,63-1,35 (m, 4H); Khối lượng ($M+H$): 347,2. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

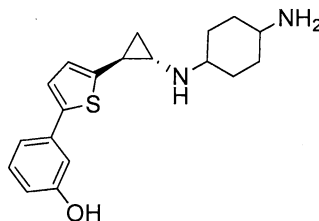
Ví dụ 43: N1-((trans)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,24-8,15 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,22-

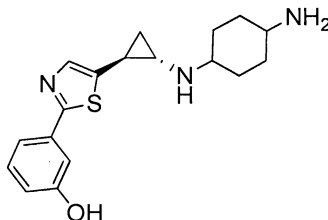
3,08 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 4H), 1,80-1,48 (m, 4H); Khối lượng (M+H): 297,32. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 44: 3-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-thiophen-2-yl)phenol



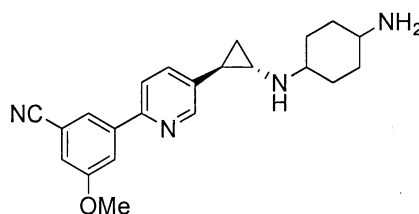
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 7,32-7,21 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 3H), 2,00-1,78 (m, 2H), 1,61-1,42 (m, 5H); Khối lượng (M+H): 329,13. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 45: 3-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)thiazol-2-yl)phenol



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,79 (brs, 1H), 9,70 (brs, 1H), 8,10 (brs, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,40-3,19 (m, 2H), 3,18-2,95 (m, 2H), 2,85 (brs, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H), 2,08-1,62 (m, 5H), 1,58-1,38 (m, 3H); Khối lượng (M+H): 330,2. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 46: 3-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)pyridin-2-yl)-5-methoxybenzonitril



Bước 1:

AcOH (12,9mg, 0,215mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(5-(((trans)-2-aminocyclopropyl)pyridin-2-yl)-5-metoxycybenzonitril (hợp chất trung gian BT, 65mg, 0,245mmol) và tert-butyl 4-oxocyclohexylcarbamate (45,9mg, 0,215mmol) trong DCE (2mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó, natri triacetoxycybohydrua (82mg, 0,387mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi. Phần cặn thô được hấp thụ trong nước (10mL), bazơ hóa bằng NaHCO₃ (10mL) và chiết bằng DCM (2 x 10mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (10mL), nước muối (10mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được tert-butyl (4-(((trans)-2-(6-(3-cyano-5-metoxycyphenyl)pyridin-3-yl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate (110mg). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2:

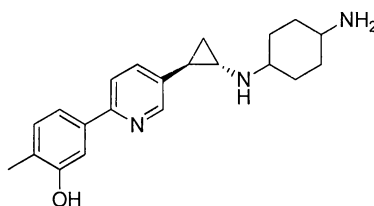
HCl trong dioxan (1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4-(((trans)-2-(6-(3-cyano-5-metoxycyphenyl)pyridin-3-yl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate (110mg, 0,238mmol) trong dioxan (2mL) ở nhiệt độ 10°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi. Phần cặn được nghiền thành bột với Et₂O, lọc và làm khô thu được 3-(5-(((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)xyclopropyl)pyridin-2-yl)-5-metoxycybenzonitril dưới dạng muối hydroclorua (20mg), chất rắn màu da cam.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,70 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H),

2,08-1,90 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,78-1,27 (m, 6H); Khối lượng (M+H): 363,30.

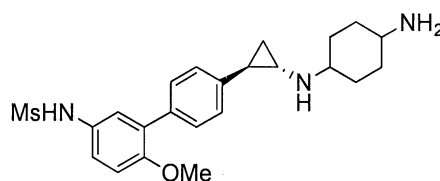
Các hợp chất sau được tổng hợp theo các phương pháp chung được mô tả trong phần mô tả các con đường tổng hợp chung và cụ thể theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 46 và sử dụng các hợp chất trung gian tương ứng.

Ví dụ 47: 5-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)pyridin-2-yl)-2-methylphenol



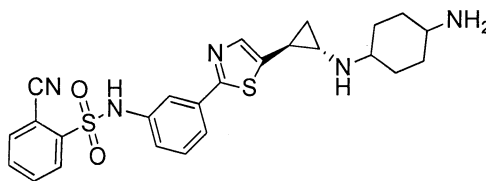
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,74 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,76-1,50 (m, 5H); Khối lượng (M+H): 338,32. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 48: N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-6-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metansulfonamit



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,45 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,27-7,19 (m, 4H), 7,10-7,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 6H); Khối lượng (M+H): 430,22. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 49: N-(3-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-thiazol-2-yl)phenyl)-2-xyanobenzensulfonamit



Bước 1:

Dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(2-bromthiazol-5-yl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)carbamate (hợp chất trung gian BQ, 1,25g, 2,42mmol), axit 3-amino phenyl boronic (364mg, 2,66mmol) và K_2CO_3 (1g, 7,26mmol) trong ACN- H_2O (4:1) (12mL) được loại khí trong thời gian 30 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (27,9mg, 0,024mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc/ete dầu mỏ 3:7) thu được tert-butyl ((trans)-2-(2-(3-aminophenyl)thiazol-5-yl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)carbamate (950mg) dưới dạng chất lỏng dính màu vàng.

Bước 2:

2-xyanobenzen-1-sulfonyl clorua (361mg, 1,799mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(2-(3-aminophenyl)thiazol-5-yl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycarbonyl) amino)xyclohexyl)carbamate (950mg, 1,799mmol) trong pyridin (5mL) ở nhiệt độ $0^\circ C$ và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (2 x 25mL), nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được tert-butyl (4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)((trans)-2-(2-(3-(2-xyanophenylsulfonamido)phenyl)thiazol-5-yl)xyclopropyl)carbamate (240mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

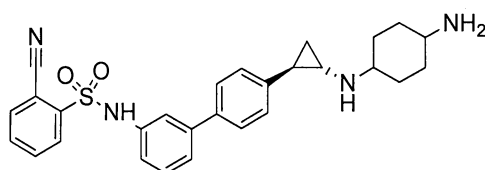
Bước 3:

HCl trong dioxan (1,2mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl ((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl((trans)-2-(2-(3-(2-cyanophenylsulfonamido)phenyl)thiazol-5-yl)cyclopropyl)carbamate (240mg, 0,34mmol) trong dioxan (2,4mL) ở nhiệt độ 10°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được nghiền thành bột với Et₂O, lọc và làm khô thu được N-(3-(5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)-cyclopropyl)thiazol-2-yl)phenyl)-2-cyanobenzenesulfonamid dưới dạng muối hydroclorua (110mg), chất rắn màu nâu nhạt.

¹HNMR (400 MHz, DMSO d₆) δ: 11,11 (s, 1H), 9,81-9,71 (m, 2H), 8,24-8,08 (brs, 2H), 8,08 (dd, J = 7,6 và 4,8 Hz, 2H), 7,93 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,4-3,18 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,1-1,8 (m, 4H), 1,75 (brd, 2H), 1,42 (m, 3H); Khối lượng (M+H): 494,1

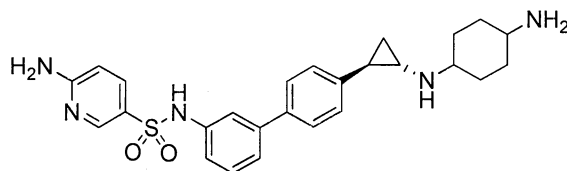
Các hợp chất sau được tổng hợp theo các phương pháp chung được mô tả trong phần mô tả các con đường tổng hợp chung và cụ thể theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 49 và sử dụng các hợp chất trung gian tương ứng hoặc các chất phản ứng có bán trên thị trường.

Ví dụ 50: N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-cyanobenzenesulfonamid



¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆-Trao đổi D₂O) δ: 8,11 (d, J = 8Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8Hz, 1H), 7,72-7,60 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8Hz, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 3,39 (brs, 1H), 3,35-3,18 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,15 (brs, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,88 (brs, 2H), 1,80 (brs, 2H), 1,62-1,35 (m, 4H); Khối lượng (M+H): 487,27. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 51: 6-amino-N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pyridin-3-sulfonamid



Bước 1:

6-nitropyridin-3-sulfonyl clorua (223mg, 1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(3'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)(4-((tert-butoxycarbonyl)amino) cyclohexyl)carbamate (hợp chất trung gian BR, 500mg, 0,95mmol) trong pyridin (10mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (25mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (3 x 25mL), nước muối (25mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được tert-butyl (4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)((trans)-2-(3'-(6-nitropyridin-3-sulfonamido)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)carbamate (580mg). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2:

Amoni clorua (217mg, 4,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)((trans)-2-(3'-(6-nitropyridin-3-sulfonamido)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)carbamate (580mg, 0,82mmol) trong EtOH (12mL) sau đó là bột sắt (229mg, 4,1mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, phần dịch lọc được cô và phần cặn được hấp thụ trong nước (25mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (25mL), nước muối (25mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được tert-butyl ((trans)-2-(3'-(6-aminopyridin-3-sulfonamido)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)(4-((tert-

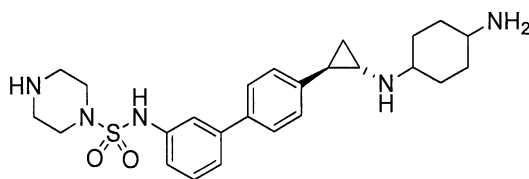
butoxycacbonyl)amino)xyclohexyl)carbamate (190mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 3:

HCl trong dioxan (1mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(3'-(6-aminopyridin-3-sulfonamido)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycacbonyl) amino)xyclohexyl)carbamate (90mg, 0,13mmol) trong dioxan (2mL) ở nhiệt độ 10°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi. Phần cặn được nghiền thành bột với Et₂O, lọc và làm khô thu được 6-amino-N-(4'-((trans)-2-((4-aminoxyclo-hexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng muối hydroclorua (60mg), chất rắn màu trắng nhạt.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆-Trao đổi D₂O) δ: 8,24 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,57 (d, J = 8Hz, 2H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,59-1,36 (m, 6H); Khối lượng (M+H): 478,06

Ví dụ 52: N-(4'-((trans)-2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamit

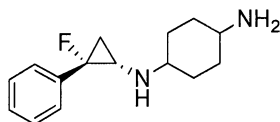


Hợp chất này được tổng hợp theo cùng quy trình như được mô tả trong ví dụ 51 sử dụng tert-butyl 4-(closulfonyl)piperazin-1-carboxylat trong bước 1 và bỏ qua bước 2. Sự khử bảo vệ cuối cùng (loại bỏ Boc, bước 3) thu được 80mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua, chất rắn màu trắng.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆-Trao đổi D₂O) δ: 7,57 (d, J = 8Hz, 2H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8Hz, 1H), 3,37 (brs, 4H), 3,36-3,20 (m, 2H), 3,37 (brs, 4H), 3,11 (brs, 3H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 1H),

2,10-2,0 (m, 1H), 1,90 (brs, 2H), 1,81 (brs, 2H), 1,63-1,35 (m, 4H); Khối lượng (M+H): 470,33

Ví dụ 53: N1-((trans)-2-flu-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



Bước 1:

Tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamate (493mg, 2,31mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (trans)-2-flu-2-phenylxyclopropanamin (hợp chất trung gian BJ, 350mg, 2,31mmol) trong DCE (7mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và sau đó được làm lạnh xuống 0°C. Natri triaxetoxi bohydrua (978mg, 4,62mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và chiết bằng DCM (2x 25mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (10mL), nước muối (10mL) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Phần dịch lọc được sử dụng trong bước tiếp theo mà không làm bay hơi.

HCl trong dioxan (1,6mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4-(((trans)-2-flu-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate trong DCM (3,2mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi và phần cặn thô được nghiền thành bột với dietyl ete (10mL) và hexan (10mL) thu được N1-((trans)-2-flu-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin dưới dạng muối hydroclorua (300mg), chất rắn màu vàng.

Bước 2:

Dung dịch NaOH 2N (5,8mL) và (Boc)₂O (0,54mL, 2,26mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N1-((trans)-2-flu-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin (290mg, 0,906mmol) trong 1,4 dioxan (10 thể tích) ở nhiệt độ 10°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 15mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (10mL), nước muối (10mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế thu

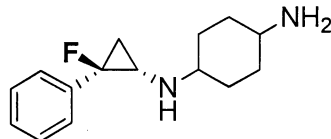
được tert-butyl (4-(((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl))((trans)-2-fluoro-2-phenylcyclopropyl)carbamate (140mg) dưới dạng chất rắn màu trắng

Bước 3:

HCl trong dioxan (0,7mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4-(((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl))((trans)-2-fluoro-2-phenylcyclopropyl)-carbamate (140mg, 0,312mmol) trong dioxan (1,4mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được nghiền thành bột với diethyl ete (5mL) sau đó là n-pentan (5mL) thu được N1-((trans)-2-fluoro-2-phenylcyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin dưới dạng muối hydroclorua (80mg), chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 7,49 (s, 2H), 7,42 (s, 3H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 3H), 1,98-1,91 (m, 3H), 1,68-1,45 (m, 3H), Khối lượng (M+H): 249,17

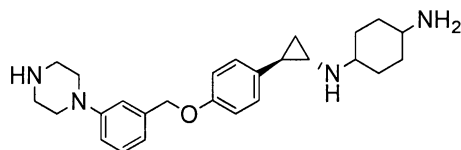
Ví dụ 54: N1-((cis)-2-fluoro-2-phenylcyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng quy trình như được mô tả trong ví dụ 53 bắt đầu từ (cis)-2-fluoro-2-phenylcyclopropanamin (hợp chất trung gian BI), thu được 80mg dưới dạng muối hydroclorua, chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 7,79 (s, 2H), 7,62 (s, 3H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,4-3,18 (m, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,28-2,08 (m, 3H), 2,02-1,81 (m, 4H), 1,68-1,45 (m, 3H); Khối lượng (M+H): 249,17

Ví dụ 55: N1-((trans)-2-(4-((3-(piperazin-1-yl)benzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



Bước 1:

K_2CO_3 (1,1g, 8,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(4-hydroxyphenyl)xyclopropyl)carbamate (hợp chất trung gian BL, 1g, 4,0mmol) và 1-brom-3-(brommetyl)benzen (997mg, 4,0mmol) trong DMF (10mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (20mL) và chiết bằng etyl axetat (2 x 20mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc/ete dầu mỏ 2:8) thu được tert-butyl ((trans)-2-(4-((3-brombenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl) carbamate (1,2g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2:

HCl trong dioxan (10mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(4-((3-brombenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)carbamate (1,2g, 2,8mmol) trong dioxan (5mL) ở nhiệt độ 15°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi. Phần cặn được hấp thụ trong nước (15mL), bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ (5mL) và chiết bằng EtOAc (2x 20mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cho bay hơi thu được (trans)-2-(4-((3-brombenzyl)oxy)phenyl)xyclopropanamin (800mg). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3:

Axit axetic (0,17mL, 2,515mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (trans)-2-(4-((3-brombenzyl)oxy)phenyl)xyclopropanamin (800mg, 2,51mmol) và tert-butyl 4-oxocyclohexylcarbamate (537mg, 2,515mmol) trong DCE (20mL). Ở nhiệt độ 0°C, natri triaxetoxyl bohydrua (960mg, 4,52mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (20mL), rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, sau đó là nước (10mL), nước muối (10mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng

sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc/ete dầu mỏ 6:4) thu được tert-butyl (4-(((trans)-2-(4-((3-brombenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)amino) xyclohexyl)carbamate (900mg).

Bước 4:

NaOH (310mg, 7,76mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4-(((trans)-2-(4-((3-brombenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)-carbamate (1,0g, 1,94mmol) trong 1,4-dioxan/nước (4:1) ở nhiệt độ 10°C . Sau đó, Boc_2O (830mg, 3,88mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (20mL) và chiết bằng ethyl axetat (2 x 20mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , EtOAc/ete dầu mỏ 3:7) thu được tert-butyl ((trans)-2-(4-((3-brombenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxy-cacbonyl)amino)xyclohexyl) carbamate (600mg).

Bước 5:

NaO^tBu (141mg, 1,46mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(4-((3-brombenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycacbonyl)-amino)xyclohexyl)carbamate (600mg, 0,975mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylate (363mg, 1,95mmol) trong dioxan (15mL) ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch này sau đó được loại khí với argon trong thời gian 15 phút. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (44,6mg, 0,0487mmol) được bổ sung sau đó là xantphos (169mg, 0,292mmol) và việc loại khí được lặp lại trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 18 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp được lọc qua đệm xelit và phần dịch lọc được cô. Phần cặn được hấp thụ trong nước (20mL) và chiết bằng ethyl axetat (2 x 20mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (nhôm oxit trung hòa, EtOAc/ete dầu mỏ 2:8) thu được tert-butyl 4-(3-((4-((trans)-2-((tert-butoxycacbonyl)(4-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexyl)-amino)xyclopropyl)phenoxy)methyl)phenyl) piperazin-1-carboxylate (260mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

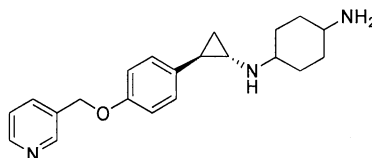
Bước 6:

HCl trong dioxan (3mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(3-((4-((trans)-2-((tert-butoxycarbonyl)(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)-amino)cyclopropyl)phenoxy) methyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (150mg, 0,208mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) ở nhiệt độ 10°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được nghiền thành bột với EtOAc (4mL), sau đó là n-hexan (2mL) thu được N1-((trans)-2-(4-((3-(piperazin-1-yl)benzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin dưới dạng muối hydroclorua (80mg), chất rắn màu vàng nhạt.

¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ: 7,40 (t, J = 8Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,18-7,07 (m, 4H), 7,01 (d, J = 8Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,6-3,3 (m, 9H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 3H), 1,62-1,33 (m, 4H); Khối lượng (M+H): 421,28.

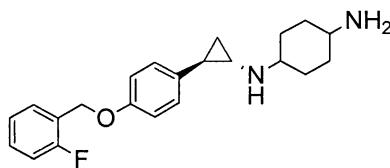
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo các phương pháp chung được mô tả trong phần mô tả các con đường tổng hợp chung và cụ thể theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 55, bỏ qua bước 4 và 5 và sử dụng các hợp chất trung gian tương ứng hoặc các chất phản ứng có bán trên thị trường.

Ví dụ 56: N1-((trans)-2-(4-(pyridin-3-ylmetoxy)phenyl)cyclopropyl)-cyclohexan-1,4-diamin



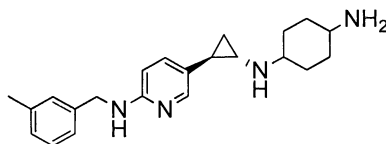
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆-Trao đổi D₂O) δ: 8,79 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,4Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,42-3,17 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,97-1,72 (m, 3H), 1,55-1,38 (m, 3H), 1,37-1,25 (m, 1H); Khối lượng (M+H): 338,19. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 57: N1-((trans)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 9,55 (brd, 2H), 8,1 (brs, 3H), 7,58 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,1 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,45 (brs, 1H), 2,15 (brs, 1H), 2,05-1,7 (m, 5H), 1,6-1,3 (m, 3H), 1,25 (d, 1H); Khối lượng (M+H): 355,25. Hợp chất này thu được dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ 58: N1-((trans)-2-(6-((3-methylbenzyl)amino)pyridin-3-yl)xyclopropyl) xyclohexan-1,4-diamin



Bước 1:

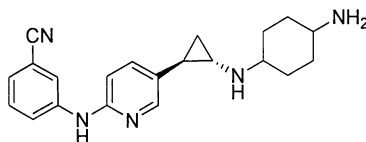
Dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(6-brompyridin-3-yl)xyclopropyl)(4-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexyl)carbamate (hợp chất trung gian BP, 300mg, 0,58mmol), m-tolylmetanamin (78mg, 0,64mmol), natri tert-butoxit (83mg, 0,87mmol) và BINAP (108mg, 0,17mmol) trong 1,4-dioxan (6mL) được loại khí trong thời gian 10 phút. Tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (26mg, 0,029mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được rót trong nước lạnh đá (15mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 10mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (10mL), nước muối (10mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2) sử dụng EtOAc : ete dầu mỏ (3:7) thu được tert-butyl (4-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexyl)((trans)-2-(6-((3-methylbenzyl)-amino)pyridin-3-yl) xyclopropyl)carbamate (100mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2:

HCl trong 1,4-dioxan (1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)((trans)-2-(6-((3-methylbenzyl)amino)-pyridin-3-yl) cyclopropyl)carbamate (100mg, 0,181mmol) trong dioxan (2mL) ở nhiệt độ 10°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi. Phần cặn rắn được nghiền thành bột với Et₂O và hexan thu được N1-((trans)-2-(6-((3-methylbenzyl)amino)-pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin dưới dạng muối hydroclorua (60mg), chất rắn màu nâu.

¹HNMR (400 MHz, D₂O) δ: 7,68 (d, J = 9,6Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,30 (t, J = 8Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,99 (d, J = 9,4Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,64-1,39 (m, 4H); Khối lượng (M+H): 351,41

Ví dụ 59: 3-((5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)pyridin-2-yl) amino)benzonitril



Bước 1:

Dung dịch chứa tert-butyl (trans)-2-(6-bromopyridin-3-yl)cyclopropylcarbamate (hợp chất trung gian M, 250mg, 0,798mmol), 3-aminobenzonitril (113mg, 0,957mmol) và natri tert-butoxit (115mg, 1,197mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) được loại khí trong thời gian 30 phút, sau đó tris(dibenzyliden-axeton)dipaladi(0) (36mg, 0,039mmol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (Xantphos) (138mg, 0,238mmol) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi, phần cặn được hấp thụ trong nước đá (10mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (10mL), nước muối (10mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂) sử dụng EtOAc : ete dầu mỏ (2:8) thu được tert-butyl ((trans)-2-(6-((3-

xyanophenyl)amino)pyridin-3-yl)xyclopropyl)carbamat (100mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2:

HCl trong 1,4 dioxan (1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl ((trans)-2-(6-((3-xyanophenyl)amino)pyridin-3-yl)xyclopropyl)carbamat (100mg, 0,285mmol) trong 1,4-dioxan (1mL) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi và phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (5mL) sau đó là n-pentan (5mL) thu được 3-((5-((trans)-2-aminoxyclopropyl)pyridin-2-yl)amino)benzonitril dưới dạng muối hydroclorua (80mg), chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3:

AcOH (11,46mg, 0,191mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-((5-((trans)-2-aminoxyclopropyl)pyridin-2-yl)amino)benzonitril (55mg, 0,191mmol) và tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamate (40,68mg, 0,191mmol) trong DCE (1mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó natri triaxetoxyl bohydrua (72,8mg, 0,343mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi. Phần cặn thô được hấp thụ trong nước (10mL), bazơ hóa bằng NaHCO₃ (10mL) và chiết bằng DCM (2 x 10mL). Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước (10mL), nước muối (10mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cho bay hơi thu được tert-butyl (4-(((trans)-2-(6-((3-xyanophenyl)amino)pyridin-3-yl)xyclopropyl)amino)-xyclohexyl)carbamate (75mg) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4:

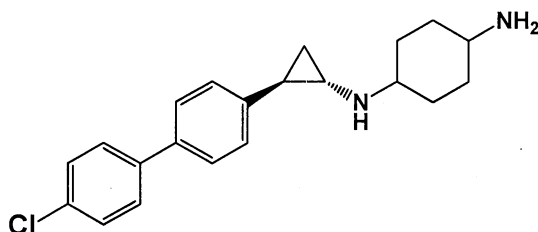
HCl trong 1,4-dioxan (1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4-(((trans)-2-(6-((3-xyanophenyl)amino)pyridin-3-yl)xyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbamate (75mg, 0,167mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) ở nhiệt độ 10°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc, dung môi được cho bay hơi. Chất rắn được nghiền thành bột với Et₂O và được làm khô thu

được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 3-((5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)pyridin-2-yl)amino)benzonitril dưới dạng muối hydroclorua (28mg), chất rắn dính màu trắng nhạt.

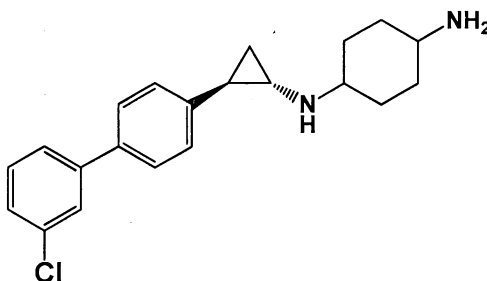
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 -Trao đổi D_2O) δ : 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6,85 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 3,45-3,17 (m, 2H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,97-1,70 (m, 3H), 1,55-1,32 (m, 4H); Khối lượng (M+H): 348,20

Các hợp chất sau đây có thể được tổng hợp theo các phương pháp chung được mô tả trong phần mô tả các con đường tổng hợp chung, bao gồm các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 và các ví dụ nêu trên.

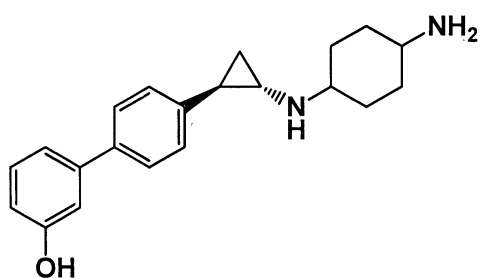
Ví dụ 60: N1-((trans)-2-(4'-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



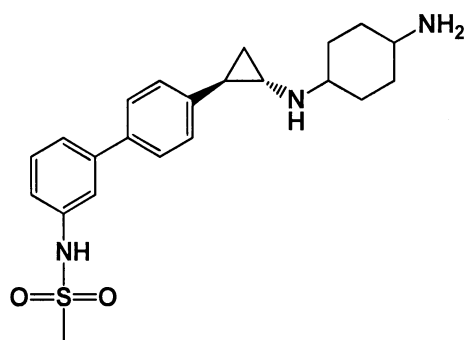
Ví dụ 61: N1-((trans)-2-(3'-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



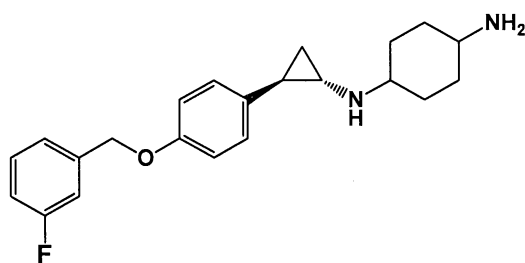
Ví dụ 62: 4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-ol



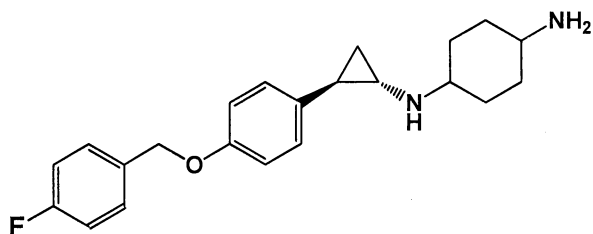
Ví dụ 63: N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metansulfonamid



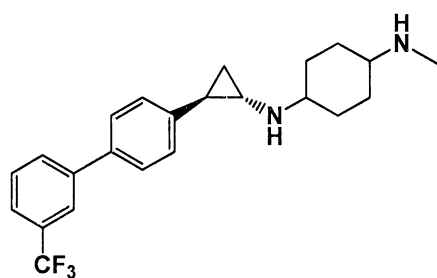
Ví dụ 64: N1-((trans)-2-(4-((3-flobenzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



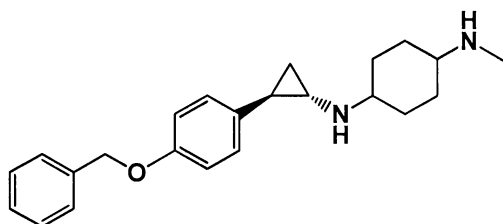
Ví dụ 65: N1-((trans)-2-(4-((4-flobenzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



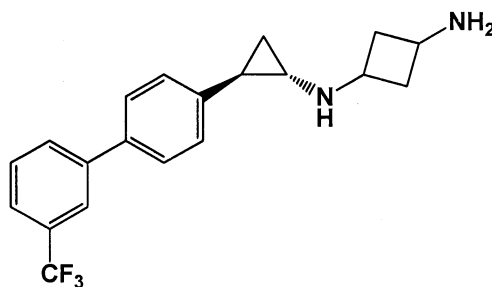
Ví dụ 66: N1-metyl-N4-((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



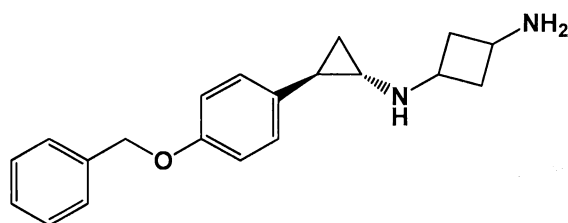
Ví dụ 67: N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)cyclopropyl)-N4-methylcyclohexan-1,4-diamin



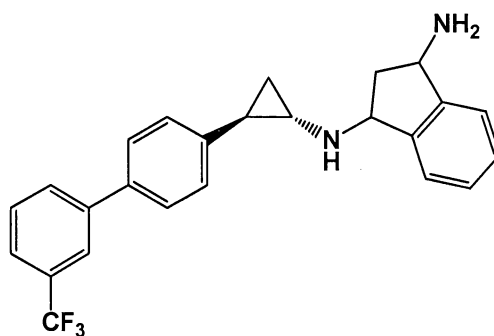
Ví dụ 68: N1-((trans)-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)-xyclobutan-1,3-diamin



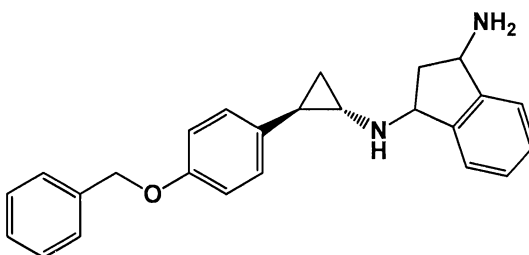
Ví dụ 69: N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)cyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin



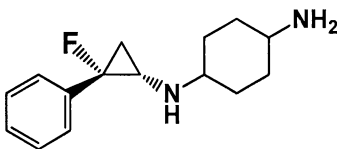
Ví dụ 70: N1-((trans)-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1,3-diamin



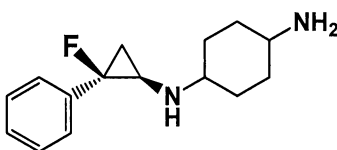
Ví dụ 71: N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1,3-diamin



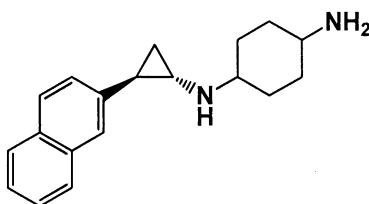
Ví dụ 72: N1-((1S,2S)-2-flo-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



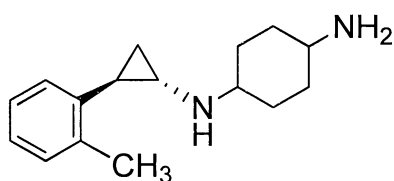
Ví dụ 73: N1-((1R,2R)-2-flo-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



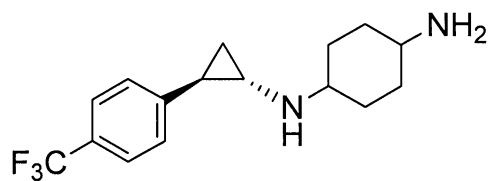
Ví dụ 74: N1-((trans)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



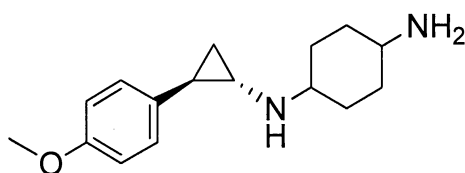
Ví dụ 75: N1-((trans)-2-(o-tolyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



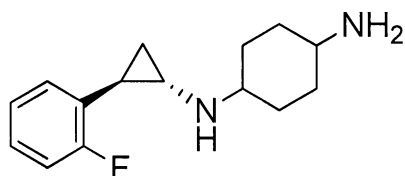
Ví dụ 76: N1-((trans)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



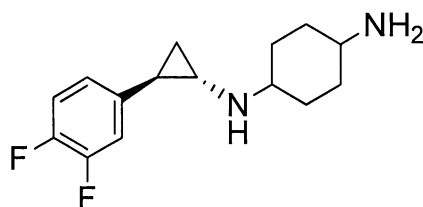
Ví dụ 77: N1-((trans)-2-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



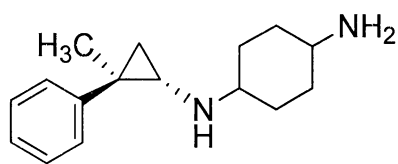
Ví dụ 78: N1-((trans)-2-(2-fluorophenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



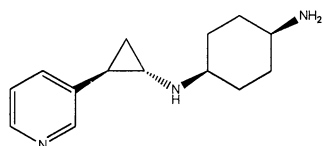
Ví dụ 79: N1-((trans)-2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



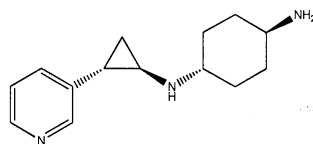
Ví dụ 80: N1-((trans)-2-methyl-2-phenylcyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



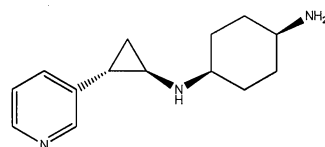
Ví dụ 81: (cis)-N1-((1S,2R)-2-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



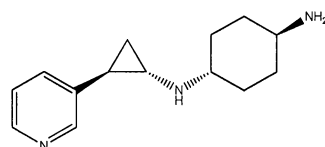
Ví dụ 82: (trans)-N1-((1R,2S)-2-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



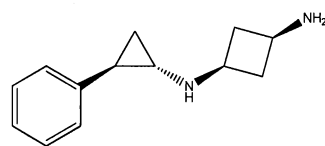
Ví dụ 83: (cis)-N1-((1R,2S)-2-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



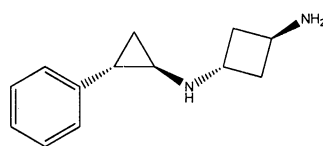
Ví dụ 84: (trans)-N1-((1S,2R)-2-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



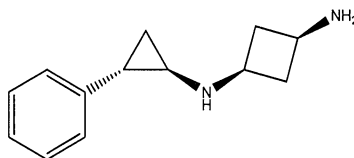
Ví dụ 85: (cis)-N1-((1S,2R)-2-phenylcyclopropyl)cyclobutan-1,3-diamin



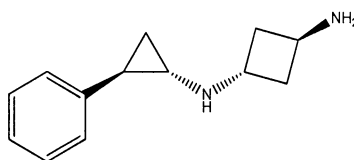
Ví dụ 86: (trans)-N1-((1R,2S)-2-phenylcyclopropyl)cyclobutan-1,3-diamin



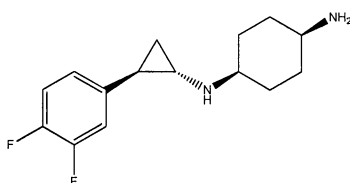
Ví dụ 87: (cis)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin



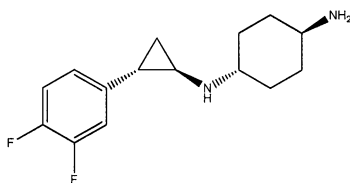
Ví dụ 88: (trans)-N1-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin



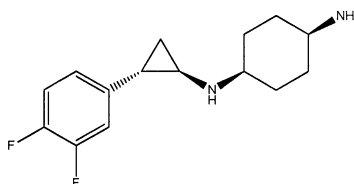
Ví dụ 89: (cis)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



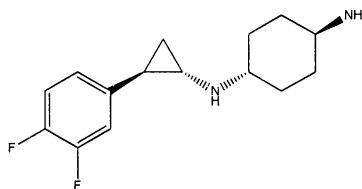
Ví dụ 90: (trans)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



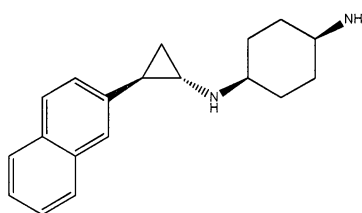
Ví dụ 91: (cis)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



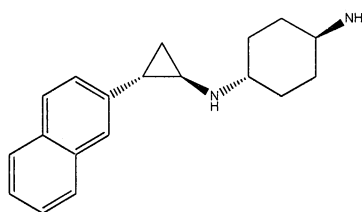
Ví dụ 92: (trans)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



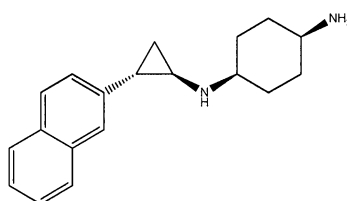
Ví dụ 93: (cis)-N1-((1S,2R)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



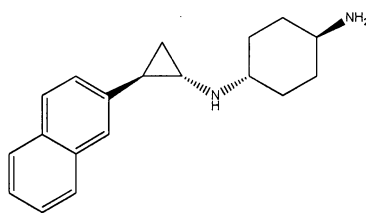
Ví dụ 94: (trans)-N1-((1R,2S)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



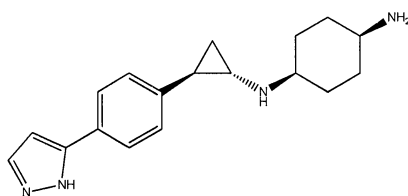
Ví dụ 95: (cis)-N1-((1R,2S)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



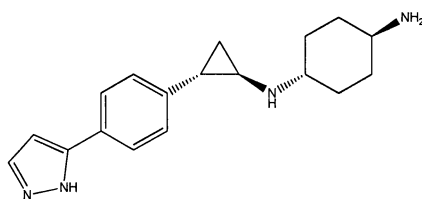
Ví dụ 96: (trans)-N1-((1S,2R)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



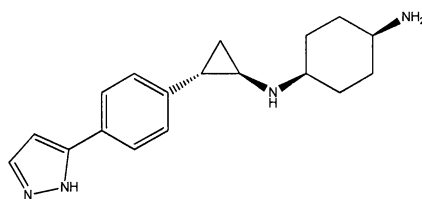
Ví dụ 97: (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)cyclopropyl)-xyclohexan-1,4-diamin



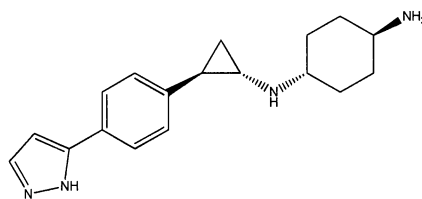
Ví dụ 98: (trans)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)cyclopropyl)-xyclohexan-1,4-diamin



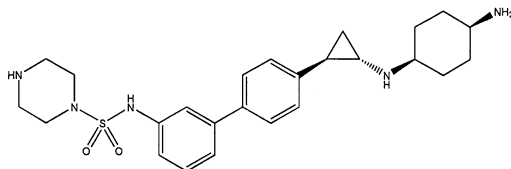
Ví dụ 99: (cis)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)cyclopropyl)-xyclohexan-1,4-diamin



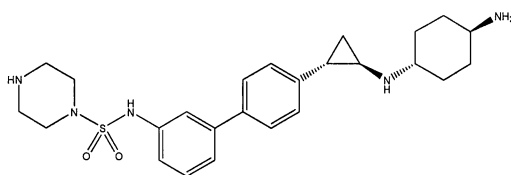
Ví dụ 100: (trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin



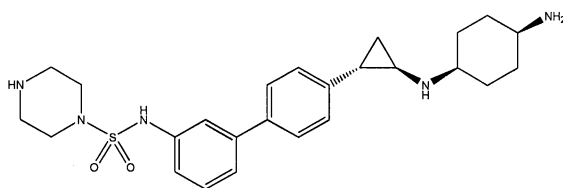
Ví dụ 101: N-(4'-((1R,2S)-2-(((cis)-4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamid



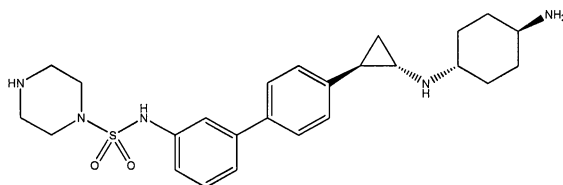
Ví dụ 102: N-(4'-((1S,2R)-2-(((trans)-4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamid



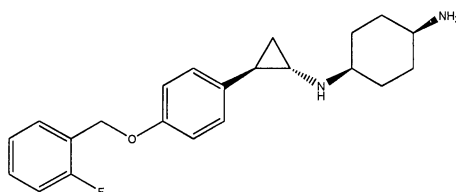
Ví dụ 103: N-(4'-((1S,2R)-2-(((cis)-4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamid



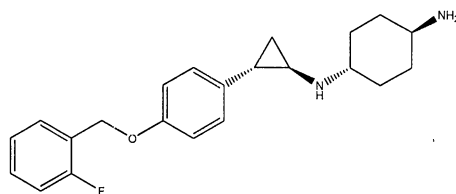
Ví dụ 104: N-(4'-((1R,2S)-2-(((trans)-4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamid



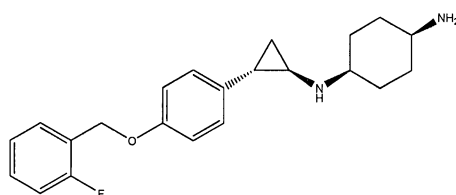
Ví dụ 105: (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-fluorobenzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)-cyclohexan-1,4-diamin



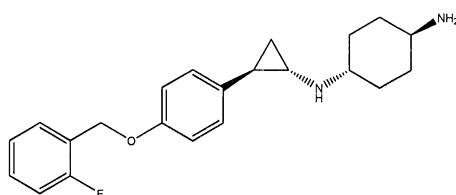
Ví dụ 106: (trans)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



Ví dụ 107: (cis)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



Ví dụ 108: (trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin



Các thử nghiệm sinh học

Ví dụ 109: Các thử nghiệm sinh học - Tác dụng ức chế LSD1

Các hợp chất theo sáng chế có thể được thử nghiệm về khả năng ức chế LSD1 của chúng. Khả năng ức chế LSD1 của các hợp chất theo sáng chế có thể được thử nghiệm như sau. Protein LSD1 tái tổ hợp ở người được mua từ BPS Bioscience Inc (catalog reference number 50100: human recombinant LSD1, GenBank accession no. nm_015013, amino acids 158-end with N-terminal GST tag, MW: 103 kDa). Để theo dõi hoạt tính enzym LSD1 và/hoặc tốc độ ức chế của nó bởi (các) chất ức chế theo sáng chế được quan tâm, peptit H3-K4 được dimetyl hóa (Anaspec) được chọn làm cơ chất. Hoạt tính demetylaza được đánh giá, trong

các điều kiện ưa khí, bằng cách xác định sự giải phóng H_2O_2 được tạo ra trong quá trình xúc tác, sử dụng bộ kit thử nghiệm hydro peroxit/peroxidaza Amplex® Red (Invitrogen).

Nói chung, lượng cố định của LSD1 được ủ trên đá trong thời gian 15 phút, trong điều kiện không có mặt và/hoặc có mặt ít nhất tám dung dịch pha loãng liên tiếp 3 lần của chất ức chế tương ứng (ví dụ, từ 0 đến $75\mu M$, phụ thuộc vào nồng độ của chất ức chế). Tranilxypromin (Biomol International) được sử dụng làm đối chứng cho sự ức chế. Trong thử nghiệm, mỗi nồng độ của chất ức chế được thử nghiệm hai lần. Sau khi để enzym tương tác với chất ức chế, K_M của peptit H3-K4 được dimetyl hóa được bổ sung vào mỗi phản ứng và thử nghiệm được để trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ $37^\circ C$ trong bóng tối. Các phản ứng enzym được thiết lập trong 50 mM natri phosphat, chất đệm độ pH=7,4. Vào cuối quá trình ủ, chất phản ứng Amplex® Red và dung dịch peroxidaza cây cải ngựa (Horseadish peroxidase - HPR) được bổ sung vào phản ứng theo khuyến nghị của nhà cung cấp (Invitrogen) và ủ thêm 5 phút ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối. Dung dịch H_2O_2 $1\mu M$ được sử dụng làm đối chứng về hiệu quả của kit. Sự chuyển hóa của chất phản ứng Amplex® Red thành resorufin do sự có mặt của H_2O_2 trong thử nghiệm, được theo dõi bởi huỳnh quang (kích thích ở 540nm, phát xạ ở 590nm) sử dụng thiết bị đọc vi đĩa (Infinite 200, Tecan). Các đơn vị tùy ý được sử dụng để xác định mức H_2O_2 tạo ra trong điều kiện không có mặt và/hoặc có mặt chất ức chế.

Hoạt tính demetylaza tối đa của LSD1 thu được trong điều kiện không có mặt chất ức chế và được hiệu chỉnh đối với huỳnh quang nền trong điều kiện không có mặt LSD1. Giá trị IC_{50} của mỗi chất ức chế được tính toán bằng phần mềm GraphPad Prism Software.

Kết quả nêu trong bảng 1 dưới đây thể hiện kết quả của nghiên cứu sự ức chế LSD1 đối với một số hợp chất ví dụ. Trong bảng 2, các giá trị IC_{50} đối với tất cả các ví dụ được thử nghiệm trong thử nghiệm này được thể hiện. Parnat (Tranilxypromin; cụ thể là, 2-trans phenylxyclopropylamin) được thấy là có giá trị

IC₅₀ bằng 35±10 micromol. Các nghiên cứu cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có khả năng ức chế LSD1 hiệu nghiệm một cách đáng ngạc nhiên.

Ví dụ 110: Các thử nghiệm sinh học - Các thử nghiệm Monoamin Oxidaza để xác định tính chọn lọc của các hợp chất theo sáng chế đối với LSD1

Protein monoamin oxidaza tái tổ hợp ở người MAO-A và MAO-B được mua từ Sigma Aldrich. MAO xúc tác sự khử amin oxy hóa amin bậc một, bậc hai và bậc ba. Để theo dõi hoạt tính enzym MAO và/hoặc tốc độ ức chế của chúng bởi (các) chất ức chế được quan tâm, thử nghiệm sàng lọc (chất ức chế) dựa trên huỳnh quang được thiết lập. 3-(2-Aminophenyl)-3-oxopropanamin (kynuramin dihydrobromua, Sigma Aldrich), hợp chất không huỳnh quang được chọn làm cơ chất. Kynuramin là cơ chất không đặc hiệu đối với cả hoạt tính MAO-A và MAO-B. Mặc dù trải qua sự khử amin oxy hóa bởi các hoạt tính MAO, kynuramin được chuyển hóa thành 4-hydroxyquinolin (4-HQ), sản phẩm huỳnh quang thu được.

Hoạt tính monoamin oxidaza được đánh giá bằng cách xác định sự chuyển hóa của kynuramin thành 4-hydroxyquinolin. Các thử nghiệm được tiến hành trong đĩa màu đen có 96 lỗ có đáy trong (Corning) trong thể tích cuối bằng 100µL. Chất đệm thử nghiệm là 100mM HEPES, pH=7,5. Mỗi thử nghiệm được tiến hành hai lần trong cùng thử nghiệm.

Nói ngắn gọn, lượng cố định của MAO (0,25µg đối với MAO-A và 0,5µg đối với MAO-B) được ủ trên đá trong thời gian 15 phút trong chất đệm phản ứng, trong điều kiện không có mặt và/hoặc có mặt ít nhất tám dung dịch pha loãng liên tiếp 3 lần. Clorgylin và Deprenyl (Sigma Aldrich) lần lượt được sử dụng làm đối chứng về sự ức chế đặc hiệu của MAO-A và MAO-B.

Sau khi để cho các (enzym) tương tác với chất ức chế, K_M của kynuramin được bổ sung vào mỗi phản ứng lần lượt đối với thử nghiệm MAO-B và MAO-A và phản ứng được để trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C trong bóng tối. Sự khử amin oxy hóa của cơ chất được dừng bằng cách bổ sung 50µL NaOH 2N. Sự chuyển hóa kynuramin thành 4-hydroxyquinolin, được theo dõi bằng huỳnh quang

(kích thích ở 320nm, phát xạ ở 360nm) sử dụng thiết bị đọc vi đĩa (Infinite 200, Tecan). Các đơn vị tùy ý được sử dụng để xác định mức huỳnh quang tạo ra trong điều kiện không có mặt và/hoặc có mặt chất ức chế.

Hoạt tính khử amin oxy hóa cực đại thu được bằng cách xác định lượng 4-hydroxyquinolin được tạo thành từ sự khử amin hóa kynuramin trong điều kiện không có mặt chất ức chế và được hiệu chỉnh đối với huỳnh quang nền trong điều kiện không có mặt enzym MAO. Các giá trị IC₅₀ của mỗi chất ức chế được tính toán bằng phần mềm GraphPad Prism Software.

Kết quả thu được với hợp chất theo sáng chế trong các thử nghiệm sinh học của các ví dụ 109 và 110 được thể hiện dưới đây.

Ví dụ số	MAO-A (Ki)	MAO-B (Ki)	LSD1 (Ki)
1	I	I	IV
2	I	I	III
3	I	I	III
4	I	I	IV
5	I	I	IV
8	I	II	III
11	II	II	III
12	II	II	IV
13	II	II	III
14	II	II	III
15	II	II	IV

Bảng 1: Tóm tắt số liệu từ các nghiên cứu sự ức chế MAO-A, MAO-B và LSD1

Các khoảng giá trị Ki được báo cáo trong bảng 1 là đối với MAO-A, MAO-B và LSD1: I = cao hơn 40 μ M; II = từ 1 μ M đến 40 μ M; III = từ 0,1 μ M đến 1 μ M; IV = từ 0,001 μ M đến 0,1 μ M. Thuật ngữ giá trị Ki được sử dụng trong bản mô tả này là ký hiệu đối với giá trị IC50, cụ thể là nồng độ cần để ức chế tối đa một nửa (50%) đích tương ứng (MAO-A, MAO-B hoặc LSD1).

Nhìn chung, các hợp chất theo sáng chế được thấy là có giá trị IC50 đặc biệt thấp đối với LSD1, so với MAO-A và MAO-B. Đối với một số hợp chất của phần ví dụ, các giá trị IC50 đối với LSD1 là thấp hơn 0,1 μ M.

Các giá trị IC50 cụ thể thu được đối với các hợp chất được mô tả trong phần ví dụ khi được thử nghiệm trong các thử nghiệm của các ví dụ 109 (ức chế LSD1) và 110 (ức chế MAO-A và B) được đưa ra trong bảng 2 dưới đây:

Ví dụ số	MAO-A (IC50 - μ M)	MAO-B (IC50 - μ M)	LSD1 (IC50 - μ M)
1	>100	44,17	0,017
2	>100	>100	0,135
3	>100	>100	0,292
4	>100	>100	0,033
5	>100	>100	0,015
6	>100	>100	0,034
7	>100	>100	0,069
8	>100	10,07	0,118
9	$\approx$ 50	1,84	0,048
10	1,64	0,98	0,040
11	32,02	6,80	0,131
12	25,20	2,50	0,091
13	$\approx$ 100	2,45	0,402
14	$\approx$ 50	2,23	0,146
15	>100	>100	0,081
16	>100	$\approx$ 100	0,148
17	>100	$\approx$ 100 μ M	0,062
18	>100	>100	0,045
19	>100	>100	0,068
20	>100	59,09	0,034
21	5,23	1,36	0,053
22	>100	$\approx$ 100	0,066
23	>100	46,36	31,070
24	>100	$\approx$ 100	5,705
25	>100	$\approx$ 100	1,330
26	$\approx$ 100	$\approx$ 100	0,051
27	>100	>100	0,027
28	>100	7,56	0,037
29	>100	>100	0,036
30	>100	>100	6,772

31	>100	>100	0,035
32	>100	>100	0,037
33	>50	≈50	0,021
34	>50	≈50	0,047
35	5,58	6,50	0,128
36	10,70	2,27	0,086
37	14,64	6,65	0,094
38	26,78	2,41	0,053
39	26,29	10,56	0,089
40	>100	18,35	0,034
41	≈100	≈100	0,047
42	8,93	8,48	0,027
43	>100	>100	0,022
44	18,18	2,04	0,041
45	29,46	3,23	0,032
46	>100	>100	0,138
47	≈100	≈50	0,083
48	17,48	>100	0,027
49	≈100	≈100	0,079
50	>100	≈100	0,062
51	≈100	≈100	0,030
52	≈100	65,01	0,019
53	≈100	15,36	0,045
54	>100	>100	22,080
55	>100	17,13	0,033
56	≈100	>50	0,094
57	13,56	3,24	0,012
58	51,70	3,62	0,042
59	>100	≈50	0,054

Như số liệu trong bảng nêu trên cho thấy, hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế LSD1 rất hiệu nghiệm, với các giá trị IC50 trong nhiều trường hợp

thấp hơn 100nm hoặc thậm chí thấp hơn 50nm. Ngoài ra, các hợp chất này thể hiện tính chọn lọc cao so với MAO-A và MAO-B, với các giá trị IC50 đối với LSD1 nhìn chung hiệu nghiệm ≥ 100 lần hơn so với các giá trị IC50 tương ứng đối với MAO-A và MAO-B.

Ví dụ 111: Thử nghiệm tế bào - Cảm ứng sự biệt hóa của các tế bào bạch cầu THP-1

Bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML) được đặc trưng bởi sự có mặt của tế bào bệnh bạch cầu với sự ngừng trưởng thành mà phân chia nhanh chóng. Với sự cảm ứng biệt hóa ở giai đoạn cuối, các tế bào AML mất khả năng tăng sinh và cuối cùng chết mà không cần tác động gây độc tế bào trực tiếp.

Bằng cách phân tích sự cảm ứng biểu hiện màng CD11b trên các tế bào THP-1, các tác giả sáng chế đánh giá khả năng của chất ức chế LSD1 để cảm ứng sự biệt hóa đơn nhân giai đoạn cuối của dòng tế bào MLL-AF9 AML.

Thử nghiệm được tiến hành như sau:

Các tế bào THP-1 thu được từ máu ngoại vi của bé trai 1 tuổi với bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính tại thời điểm tái phát năm 1978. Các tế bào này mang t(9;11)(p21;q23) dẫn đến gen dung hợp MLL-MLLT3 (MLL-AF9). Dòng tế bào này có thể trải qua sự biệt hóa đơn nhân khi xử lý bằng cách kích thích thích hợp. THP-1 được mua từ DSMZ GmbH (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) và được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 chứa 10% huyết thanh bào thai bò.

Trong thử nghiệm này, 150.000 tế bào THP-1 được gieo trong 1mL môi trường nuôi cấy hoàn chỉnh trong đĩa nuôi cấy mô có 6 lỗ. Các dung dịch pha loãng liên tiếp của các hợp chất được điều chế trong DMSO và sau đó được pha loãng tiếp trong môi trường hoàn chỉnh để tạo ra dung dịch có nồng độ gấp đôi nồng độ cuối tại đó các tế bào sẽ được phơi nhiễm. 1ml của các dung dịch có nồng độ gấp 2 lần này được bổ sung vào các tế bào. Hàm lượng cuối của DMSO phải giống nhau trong tất cả các lỗ và phải được giữ dưới 0,1% thể tích/thể tích (thường

là 0,01-0,02% thể tích/thể tích), vì hàm lượng DMSO cao hơn có thể cảm ứng sự biệt hóa của các tế bào THP-1.

Các tế bào được giữ trong điều kiện có mặt hợp chất thử nghiệm trong thời gian 96 giờ ở môi trường khí CO₂ 5% ở nhiệt độ 37°C. Sau khoảng thời gian xử lý này, các tế bào được thu hoạch, được rửa hai lần bằng đệm PBS và được đặt trong đĩa có 96 lỗ đáy chữ V. Mỗi mẫu đã được xử lý được chia thành hai. Một mẫu được nhuộm kháng thể kháng CD11b được gắn nhãn phycoerythrin (dòng ICRF44, được mua từ eBiosciences) và mẫu kia được nhuộm kháng thể đối chứng kiểu tương đương được gắn nhãn phycoerythrin thích hợp (IgG₁ ở chuột, được mua từ eBiosciences). Các mẫu được ủ trong bóng tối ở nhiệt độ 4°C trong thời gian từ 30-60 phút và được rửa ba lần trong đệm PBS chứa huyết thanh bào thai bò 1%.

Các mẫu được phân tích trong thiết bị đếm tế bào theo dòng chảy được lắp máy laze xanh (488nm). Sự phát huỳnh quang được phát hiện và được định lượng bằng bộ lọc 575/30nm. Tỷ lệ phần trăm của các tế bào dương tính với CD11b, là yếu tố chỉ thị sự biệt hóa đơn nhân, được xác định so với các tế bào được nhuộm kháng thể đối chứng kiểu tương đương. Các giá trị EC50 được tính toán bằng phân tích hồi quy không tuyến tính.

Kết quả thu được với hợp chất theo sáng chế trong thử nghiệm này được thể hiện trong bảng 3 dưới đây.

Ví dụ số	EC50 (nM)
3	13% tế bào CD11b+ ở 100nm
4	5,3
5	0,8
6	>200
17	6,3
19	2,2

22	3,6
26	9,7
33	13,9
38	20,0
39	6,6
40	2,5
42	82,4
57	2,0

Các kết quả này cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính rất hiệu nghiệm trong việc cảm ứng sự biệt hóa các tế bào bệnh bạch cầu THP-1, điều này cho thấy rằng các hợp chất này đặc biệt hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh bạch cầu.

Các báo cáo trước đây về LSD1 đã phát hiện thấy rằng nó có liên quan đến sự tăng sinh và sinh trưởng của tế bào. Một số nghiên cứu đã gợi ý LSD1 là đích trị liệu đối với bệnh ung thư. Huang et al. (2007) PNAS 104:8023-8028 đã phát hiện thấy rằng các chất ức chế polyamin của LSD1 gây ra sự tái biểu hiện ở mức độ vừa phải của các gen được làm bất hoạt một cách bất thường trong các tế bào ung thư và cụ thể là bệnh ung thư trực tràng-ruột kết (Huang et al. Clin Cancer Res. (2009) Dec 1;15(23):7217-28. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19934284). Scoumanne et al. ((2007) J. Biol. Chem. May 25;282(21):15471-5) đã phát hiện thấy sự thiếu hụt LSD1 dẫn đến làm ngừng chu trình tế bào một phần trong G2/M và làm nhạy các tế bào với sự kìm hãm sinh trưởng do sự tổn hại ADN gây ra. Kahl et al. ((2006) Cancer Res. 66(23):11341-7.) đã phát hiện thấy rằng sự biểu hiện LSD1 là có liên quan đến sự xâm thực của bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Metzger et al. ((2005) Nature, 437 (7057), 436-439) đã báo cáo rằng sự điều biến LSD1 bởi siARN và pargylin sẽ điều tiết thụ thể androgen (AR) và có thể có tiềm năng trị liệu đối với các bệnh ung thư trong đó AR đóng vai trò, như bệnh ung thư

tuyến tiền liệt, tinh hoàn và não. Lee et al. ((2006) Chem. Biol. 13:563-567) đã báo cáo rằng tranilxypromin giải phóng sự biểu hiện gen Egr-1 trong một số dòng ung thư. Nhiều bằng chứng tích lũy cho thấy rằng Egr-1 là gen ức chế khối u trong nhiều bối cảnh (xem, ví dụ, Calogero et al. (2004) Cancer Cell International, sự biểu hiện ngoại sinh theo tỷ lệ 4:1 của EGR-1 dẫn đến sự kìm hãm sinh trưởng và cuối cùng gây chết tế bào trong các dòng tế bào bệnh ung thư; Lucerna et al. (2006) Cancer Research 66 (13), 6708-6713 cho thấy rằng sự biểu hiện được duy trì liên tục của Egr-1 gây ra tác dụng chống tạo mạch và ức chế sự sinh trưởng của khối u trong một số mô hình thử nghiệm; Ferraro et al. ((2005) J. Clin. Oncol. Mar 20;23(9):1921-6) báo cáo rằng Egr-1 được điều hòa giảm ở các bệnh nhân bị bệnh ung thư phổi với nguy cơ tái phát cao hơn và có thể kháng trị liệu nhiều hơn. Do đó, việc làm tăng sự biểu hiện Egr-1 thông qua sự ức chế LSD1 là đường hướng trị liệu đối với một số bệnh ung thư. Các nghiên cứu gần đây cũng đã gợi ý LSD1 có liên quan trong bệnh ung thư não (Schulte et al. (2009) Cancer Res. Mar 1;69(5):2065-71). Các nghiên cứu khác đã gợi ý LSD1 có liên quan trong bệnh ung thư vú (Lim et al. Carcinogenesis, (2010), 31(3): 512-20, Epub 2009 Dec 30. [Epub ahead of print] PMID: 20042638), bệnh ung thư phổi, bàng quang và trực tràng-ruột kết (Hayami et al (2011), Int J Cancer, 128(3): 574-86, PMID:20333681) và bệnh bạch cầu (Binda et al (2010), J Am Chem Soc, 132(19): 6827-33, PMID:20415477).

Do đó, nhiều bằng chứng đã gợi ý LSD1 có liên quan trong nhiều bệnh ung thư, điều này gợi ý rằng LSD1 là đích trị liệu đối với bệnh ung thư. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra lớp chất ức chế LSD1 mà có thể được sử dụng để điều trị bệnh trong đó LSD1 được gợi ý là đích trị liệu như bệnh ung thư. Do đó, hợp chất (hetero)aryl xyclopropylamin theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh này.

Các nghiên cứu gần đây cũng đã gợi ý rằng LSD1 có liên quan đến sự lây nhiễm và sự tái hoạt động virus. Cụ thể, chất ức chế LSD1 được lý như parnat và siARN kìm hãm LSD1 được xác định là giảm sự lây nhiễm virus và giảm sự tái hoạt động của virus sau trạng thái ẩn (Liang et al. (2009) Nat. Med. 15(11):1312-

1317). Vì vậy, các hợp chất theo sáng chế được cho là có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm virus. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế còn được cho là có thể điều trị hoặc phòng ngừa sự tái hoạt động của virus sau trạng thái ẩn.

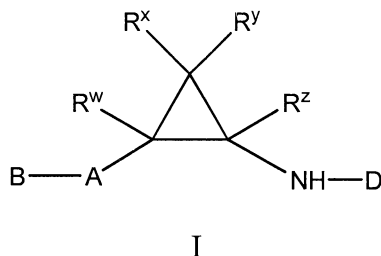
Do đó, không bị ràng buộc bởi lý thuyết, các tác giả sáng chế đã xác định được lớp chất ức chế LSD1 gốc xyclopropanamin mới với công hiệu và tính chọn lọc bất ngờ đối với LSD1, đích có liên quan về mặt sinh học trong bệnh ung thư học và các bệnh khác.

Tất cả các tài liệu công bố và đơn yêu cầu cấp patent trong bản mô tả này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Việc đề cập đến các tài liệu công bố và đơn yêu cầu cấp patent này không nên được coi là sự thừa nhận rằng các tài liệu này là tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả một cách chi tiết thông qua các phương án minh họa và ví dụ nhằm mục đích hiểu rõ sáng chế, nhưng rõ ràng là có thể thực hiện một số thay đổi và cải biến nhất định trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là phenyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng một vòng chưa no có từ 5 đến 6 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng ngưng tụ có từ 9 đến 10 cạnh, trong đó các vòng này là thơm và trong đó ít nhất một vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C_{1-4} alkyl)-, C_{1-4} alkylen hoặc hetero C_{1-4} alkylen;

D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ này hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶;

mỗi R¹ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R² độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R³ độc lập được chọn từ -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -C₁₋₄ alkylen-NR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-NHOH, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹COR¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹SO₂R¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹COOR¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹CONR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-OH và -C₁₋₄ alkylen-CONR⁷R⁸;

mỗi R⁴ và mỗi R⁶ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy và C₁₋₈ alkoxy;

mỗi R⁵ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R⁷ và mỗi R⁸ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₈ alkyl, R¹²R¹³N-C₁₋₈ alkyl và hydroxyC₁₋₈ alkyl hoặc R⁷ và R⁸ được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong

đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành nhóm SO hoặc SO₂ và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹¹;

mỗi R⁹ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl;

mỗi R¹⁰ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkyl, xyclyl và xyclylC₁₋₈ alkyl, trong đó xyclyl này hoặc gốc xyclyl trong xyclylC₁₋₈ alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴;

mỗi R¹¹ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, halo, C₁₋₈ alkoxy, hydroxyl và -NR¹²R¹³;

mỗi R¹² và mỗi R¹³ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₈ alkyl;

mỗi R¹⁴ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure; và

mỗi R^w, R^x, R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C₁₋₄ alkyl;

hoặc muối hoặc solvat của chúng;

với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

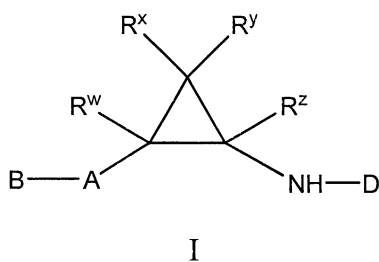
và trong đó:

(i) 2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexanol bị loại trừ, hoặc

(ii) các phần tử thế -A-B và -NH-D trên gốc xyclopropyl là ở dạng cấu hình trans, hoặc

(iii) hợp chất là chất đồng phân lập thể quay quang.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức I:



trong đó:

A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là phenyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng một vòng chưa no có từ 5 đến 6 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh ngưng tụ trong đó các vòng này là thơm và trong đó ít nhất một vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C_{1-4} alkyl)-, C_{1-4} alkylen hoặc hetero C_{1-4} alkylen;

D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl tùy ý:

- (a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ này hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc
- (b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc
- (c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên

kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$;

mỗi R^4 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy và C_{1-8} alkoxy;

mỗi R^5 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl hoặc R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO_2 và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{11} ;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkyl, xyclyl và xyclyl C_{1-8} alkyl, trong đó xyclyl này hoặc gốc xyclyl trong xyclyl C_{1-8} alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, C_{1-8} alkoxy, hydroxyl và $-NR^{12}R^{13}$;

mỗi R^{12} và mỗi R^{13} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-8} alkyl;

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure; và

mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl;

hoặc muối hoặc solvat của chúng;

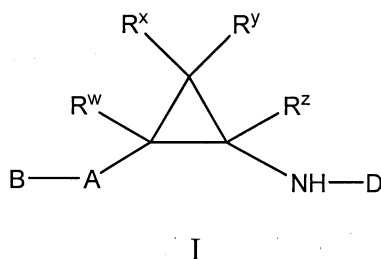
với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol,

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexanol.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức I:



trong đó:

A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là phenyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng một vòng chưa no có từ 5 đến 6 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh ngưng tụ trong đó các vòng này là thơm và trong đó ít nhất một vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C₁₋₄ alkyl)-, C₁₋₄ alkylen hoặc heteroC₁₋₄ alkylen;

D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ này hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano,

sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R³ độc lập được chọn từ -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -C₁₋₄ alkylen-NR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-NHOH, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹COR¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹SO₂R¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹COOR¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹CONR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-OH và -C₁₋₄ alkylen-CONR⁷R⁸;

mỗi R⁴ và mỗi R⁶ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy và C₁₋₈ alkoxy;

mỗi R⁵ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R⁷ và mỗi R⁸ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₈ alkyl, R¹²R¹³N-C₁₋₈ alkyl và hydroxyC₁₋₈ alkyl hoặc R⁷ và R⁸ được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO₂ và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹¹;

mỗi R⁹ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl;

mỗi R¹⁰ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkyl, xyclyl và xyclylC₁₋₈ alkyl, trong đó xyclyl này hoặc gốc xyclyl trong xyclylC₁₋₈ alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴;

mỗi R¹¹ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, halo, C₁₋₈ alkoxy, hydroxyl và -NR¹²R¹³;

mỗi R¹² và mỗi R¹³ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₈ alkyl;

mỗi R¹⁴ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl,

sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl; và các phần tử thế -A-B và -NH-D trên gốc xyclopropyl là ở dạng cấu hình trans;

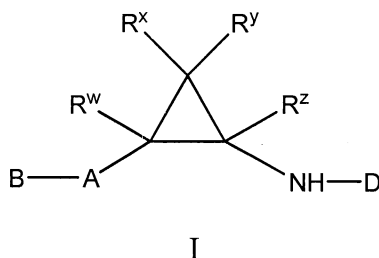
hoặc muối hoặc solvat của chúng;

với điều kiện là các hợp chất sau bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức I:



trong đó:

A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là phenyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng một vòng chưa no có từ 5 đến 6 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh ngưng tụ trong đó các vòng này là thơm và trong đó ít nhất một vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C_{1-4} alkyl)-, C_{1-4} alkylen hoặc hetero C_{1-4} alkylen;

D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ này hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$;

mỗi R^4 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy và C_{1-8} alkoxy;

mỗi R^5 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano,

sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R⁷ và mỗi R⁸ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₈ alkyl, R¹²R¹³N-C₁₋₈ alkyl và hydroxyC₁₋₈ alkyl hoặc R⁷ và R⁸ được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO₂ và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹¹;

mỗi R⁹ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl;

mỗi R¹⁰ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkyl, xyclyl và xyclylC₁₋₈ alkyl, trong đó xyclyl hoặc gốc xyclyl trong xyclylC₁₋₈ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴;

mỗi R¹¹ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, halo, C₁₋₈ alkoxy, hydroxyl và -NR¹²R¹³;

mỗi R¹² và mỗi R¹³ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₈ alkyl;

mỗi R¹⁴ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure; và

mỗi R^w, R^x, R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C₁₋₄ alkyl;

hợp chất là chất đồng phân lập thể quay quang;

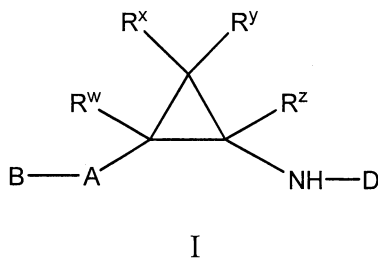
hoặc muối hoặc solvat của chúng;

với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol.

5. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc $-L-E$;

E là phenyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng một vòng chưa no có từ 5 đến 6 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh ngưng tụ, trong đó các vòng này là thơm và trong đó ít nhất một vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, $-O-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})-$, C_{1-4} alkylen hoặc hetero C_{1-4} alkylen;

D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ này hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶;

mỗi R¹ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R² độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R³ độc lập được chọn từ -NR⁷R⁸, -NHOH, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸, oxo, -C₁₋₄ alkylen-NR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-NHOH, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹COR¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹SO₂R¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹COOR¹⁰, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹CONR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-NR⁹SO₂NR⁷R⁸, -C₁₋₄ alkylen-OH và -C₁₋₄ alkylen-CONR⁷R⁸;

mỗi R⁴ và mỗi R⁶ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy và C₁₋₈ alkoxy;

mỗi R⁵ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R⁷ và mỗi R⁸ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₈ alkyl, R¹²R¹³N-C₁₋₈ alkyl và hydroxyC₁₋₈ alkyl hoặc R⁷ và R⁸ được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong

đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO₂ và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹¹;

mỗi R⁹ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl;

mỗi R¹⁰ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkyl, xyclyl và xyclylC₁₋₈ alkyl, trong đó xyclyl hoặc gốc xyclyl trong xyclylC₁₋₈ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴;

mỗi R¹¹ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, halo, C₁₋₈ alkoxy, hydroxyl và -NR¹²R¹³;

mỗi R¹² và mỗi R¹³ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₈ alkyl;

mỗi R¹⁴ độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure; và

mỗi R^w, R^x, R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C₁₋₄ alkyl;

hoặc muối hoặc solvat của chúng;

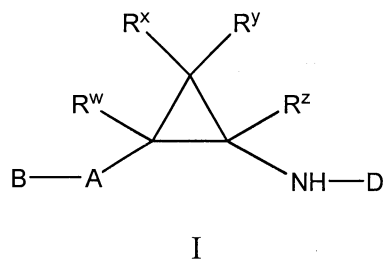
với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol;

để sử dụng làm thuốc.

6. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



trong đó:

A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là phenyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng một vòng chưa no có từ 5 đến 6 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh ngưng tụ, trong đó các vòng này là thơm và trong đó ít nhất một vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C₁₋₄ alkyl)-, C₁₋₄ alkylen hoặc heteroC₁₋₄ alkylen;

D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ này hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, haloC₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C₁₋₈ alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$;

mỗi R^4 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy và C_{1-8} alkoxy;

mỗi R^5 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl hoặc R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO_2 và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{11} ;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkyl, xyclyl và xyclyl C_{1-8} alkyl, trong đó xyclyl hoặc gốc xyclyl trong xyclyl C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, C_{1-8} alkoxy, hydroxyl và $-NR^{12}R^{13}$;

mỗi R^{12} và mỗi R^{13} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-8} alkyl;

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure; và

mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl;

hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng;

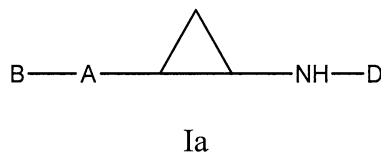
với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol,

và chất mang được dụng.

7. Được phẩm theo điểm 6, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức Ia:



trong đó:

A là phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl, naphtyl hoặc heteroaryl một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ;

B là hydro, R^1 hoặc -L-E;

E là phenyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng một vòng chưa no có từ 5 đến 6 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh ngưng tụ, trong đó các vòng này là thơm và trong đó ít nhất một vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N và trong đó phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 ;

L là liên kết, -O-, -NH-, -N(C_{1-4} alkyl)-, C_{1-4} alkylen hoặc hetero C_{1-4} alkylen;

D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó nhóm xycloalkyl tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ này hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của nhóm xycloalkyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với nhóm xycloalkyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-OH$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$;

mỗi R^4 và mỗi R^6 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy và C_{1-8} alkoxy;

mỗi R^5 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

mỗi R^7 và mỗi R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl hoặc R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO_2 và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{11} ;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkyl, xyclyl và xyclyl C_{1-8} alkyl, trong đó xyclyl hoặc gốc xyclyl trong xyclyl C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, halo, C_{1-8} alkoxy, hydroxyl và $-NR^{12}R^{13}$;

mỗi R^{12} và mỗi R^{13} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-8} alkyl; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, amino, amido, hydroxyl, nitro, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, O-carboxy, C-carboxy, carbamat và ure;

hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng;

với điều kiện là các hợp chất sau đây bị loại trừ:

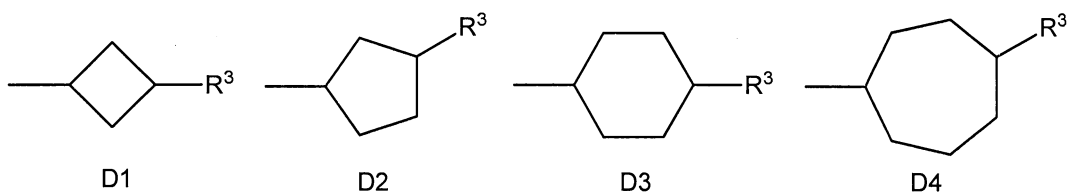
2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xycloheptanol, và

2-((2-phenylxyclopropyl)amino)xyclopentanol.

8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng và chất mang được dụng.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 8, trong đó:

(i) D được chọn từ D1, D2, D3 và D4:



trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý được thế bằng một R^3 nữa và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ; trong đó vòng xyclobutyl trong D1 tùy ý:

(a) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liền kề bất kỳ của vòng xyclobutyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(b) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với vòng xyclobutyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

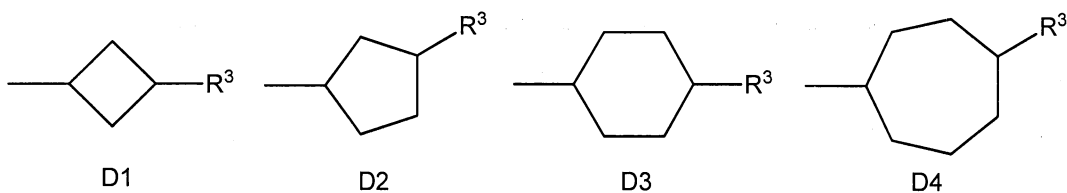
và trong đó vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ này hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kế bất kỳ của vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 hoặc vòng xycloheptyl trong D4, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

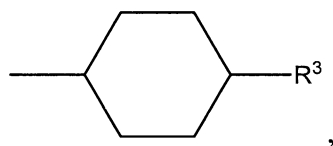
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 hoặc vòng xycloheptyl trong D4 qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; hoặc

(ii) D được chọn từ D1, D2, D3 và D4:



trong đó vòng xyclobutyl trong D1, vòng xyclopentyl trong D2, vòng xyclohexyl trong D3 và vòng xycloheptyl trong D4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ; hoặc

(iii) D là:



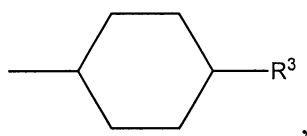
trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý được thế bằng một R^3 nữa và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ này hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của vòng xyclohexyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với vòng xyclohexyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; hoặc

(iv) D là:



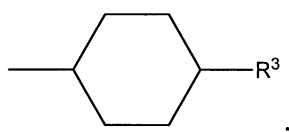
trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 và trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý:

(a) được ngưng tụ với phenyl hoặc vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl ngưng tụ này hoặc vòng dị vòng thơm ngưng tụ này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^5 ; hoặc

(b) được liên kết với nhóm liên kết $-(C(R^a)_2)_p-$ mà liên kết cùng với hai nguyên tử cacbon vòng không liên kề bất kỳ của vòng xyclohexyl, trong đó p là 1 hoặc 2 và mỗi R^a độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

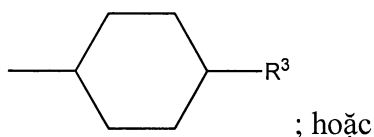
(c) được liên kết với vòng thứ hai là vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng thứ hai này được liên kết cùng với vòng xyclohexyl qua một nguyên tử cacbon chung cho cả hai vòng và trong đó vòng thứ hai này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ; hoặc

(v) D là:



trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;
hoặc

(vi) D là:



; hoặc

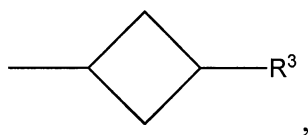
(vii) D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một hoặc hai phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 , trong đó ưu tiên nếu nhóm xycloalkyl này là nhóm xyclohexyl;
hoặc

(viii) D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một phần tử thế R^3 và tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều R^4 trong đó ưu tiên nếu nhóm xycloalkyl này là nhóm xyclohexyl; hoặc

(ix) D là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C, trong đó nhóm xycloalkyl này có một phần tử thế R^3 , trong đó ưu tiên nếu nhóm xycloalkyl này là nhóm xyclohexyl; hoặc

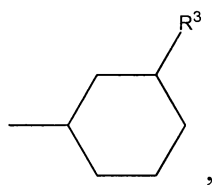
(x) nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 7 nguyên tử C mà tạo thành một phần của D là nhóm xyclohexyl; hoặc

(xi) D là:



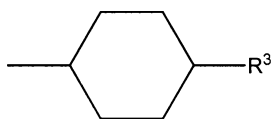
trong đó vòng xyclobutyl trong D tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 ;
hoặc

(xii) D là:



trong đó vòng xyclohexyl trong D tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^4 .

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 8, trong đó D là:



11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, 9 hoặc 10 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 10, trong đó:

(i) mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-CONR^7R^8$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen-OH và $-C_{1-4}$ alkylen- $-CONR^7R^8$; hoặc

(ii) mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NHOH$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2R^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9COOR^{10}$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9CONR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^9SO_2NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen-OH; hoặc

(iii) mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NHOH$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$ và oxo; hoặc

(iv) mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-NR^9COOR^{10}$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-OH$, $-CONR^7R^8$ và oxo; hoặc

(v) mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$, $-OH$, oxo, $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen-OH; hoặc

(vi) mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$ và $-C_{1-4}$ alkylen- $-NR^7R^8$; hoặc

(vii) mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, 9 hoặc 10 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 10, trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ $-NR^7R^8$.

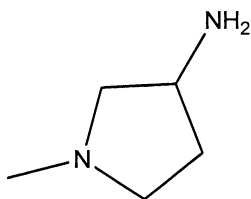
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 12 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 12, trong đó:

(i) mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl, H_2N-C_{1-8} alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl; hoặc

(ii) mỗi R^7 và R^8 là hydro; hoặc

(iii) R^7 và R^8 được liên kết với nhau, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử C trong vòng dị vòng này tùy ý được oxy hóa để tạo thành các nhóm CO, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử S trong vòng dị vòng này, nếu có mặt, tùy ý được oxy hóa để độc lập tạo thành các nhóm SO hoặc các nhóm SO_2 và trong đó vòng dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{11} ; hoặc

(iv) $-NR^7R^8$ là nhóm có công thức:



14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 12 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 12, trong đó mỗi R^7 và R^8 là hydro.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 14 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 14, trong đó hợp chất này chứa một nhóm R^3 .

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 15 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 15, trong đó:

(i) A là phenyl hoặc heteroaryl một vòng, trong đó phenyl hoặc heteroaryl một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; hoặc

(ii) A là phenyl, pyridyl, thiophenyl, pyrrolyl, furanyl hoặc thiazolyl, trong đó phenyl, pyridyl, thiophenyl, pyrrolyl, furanyl hoặc thiazolyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; hoặc

(iii) A là phenyl, pyridyl, thiazolyl hoặc thiophenyl, trong đó phenyl, pyridyl, thiazolyl hoặc thiophenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; hoặc

(iv) A là phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl, trong đó phenyl, pyridyl hoặc thiazolyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; hoặc

(v) A là phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl, trong đó phenyl, 3-pyridyl hoặc 5-thiazolyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; hoặc

(vi) A là phenyl hoặc 3-pyridyl, trong đó phenyl hoặc 3-pyridyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 ; hoặc

(vii) A là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 .

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 15 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 15, trong đó A là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^1 .

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 17 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 17, trong đó B là hydro.

19. Hợp chất hoặc được phẩm theo điểm 18, trong đó A được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^1 .

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 17 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 17, trong đó B là -L-E; L là liên kết, -O-, -NH-, -CH₂-NH- hoặc -CH₂-O-, trong đó các nhóm -CH₂-NH- và -CH₂-O- này lần lượt được liên kết với vòng A thông qua nguyên tử N hoặc O và được liên kết với vòng E thông qua nhóm -CH₂- trong nhóm -CH₂-NH- và -CH₂-O- này; và E là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^2 .

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 20 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 20, trong đó:

(i) mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, xyclyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure; hoặc

(ii) mỗi R^1 độc lập được chọn từ C_{1-8} alkyl, amino, amido, hydroxyl, halo, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, xyano, sulfonamit, C_{1-8} alkoxy, axyl, carboxyl, carbamat và ure; hoặc

(iii) mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy và C_{3-6} xycloalkyl.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 20 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 20, trong đó mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy và C_{3-6} xycloalkyl.

23. Hợp chất hoặc được phẩm theo điểm 18 hoặc 20, trong đó A không được thế bằng R^1 bất kỳ.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 23 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 6 hoặc 8 đến 23, trong đó mỗi R^w , R^x , R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, flo và C_{1-4} alkyl.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 23 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 6 hoặc 8 đến 23, trong đó mỗi R^w , R^x , R^y và R^z là hydro.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 9 đến 25 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 25, trong đó các phần tử thế -A-B và -NH-D trên gốc xyclopropyl là ở dạng cấu hình trans.

27. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc được phẩm theo điểm 6 hoặc 8, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(thiazol-5-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;
 4-(((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)cyclopropyl)amino)cyclohexanol;
 4-(((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)cyclopropyl)amino)cyclohexancarboxamit;
 N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)cyclopropyl)amino)cyclohexyl)axetamit;
 N-(4-(((trans)-2-(6-(3-(triflometyl)phenyl)pyridin-3-yl)cyclopropyl)amino)cyclohexyl)metansulfonamit;
 (R)-1-(4-(((trans)-2-phenylcyclopropyl)amino)cyclohexyl)pyrolidin-3-amin;
 N1-((trans)-2-(4'-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(3'-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;
 4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-ol;
 N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metansulfonamit;
 N1-((trans)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-((3-flobenzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-((4-flobenzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;
 N1-metyl-N4-((trans)-2-phenylcyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

N1-metyl-N4-((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-
 xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropyl)-N4-metylxyclohexan-
 1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin;
 N1-((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)xyclobutan-
 1,3-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropyl)xyclobutan-1,3-diamin;
 N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1,3-diamin;
 N1-((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-2,3-
 dihydro-1H-inden-1,3-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)xyclopropyl)-2,3-dihydro-1H-inden-
 1,3-diamin;
 N1-((trans)-2-flo-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((1S,2S)-2-flo-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((1R,2R)-2-flo-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 1-metyl-N4-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 4-(aminometyl)-N-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexanamin;
 N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,3-diamin;
 N1-((cis)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 Tert-butyl (4-(((trans)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)carbammat;
 1-etyl-3-(4-(((trans)-2-phenylxyclopropyl)amino)xyclohexyl)urea;
 4-morpholino-N-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexanamin;
 N1-((trans)-2-(4-bromphenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-(2-(o-tolyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-(2-(4-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-(2-(4-metoxypheyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 4-(2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)phenol;
 N1-(2-(2-flophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-(2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-(2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;

N1-(2-methyl-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (R)-1-(4-(((trans)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)
 amino)xyclohexyl)pyrrolidin-3-amin;
 (Cis)-N1-(((1S,2R)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-
 xyclohexan-1,4-diamin;
 (Trans)-N1-(((1S,2R)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-
 xyclohexan-1,4-diamin;
 (Cis)-N1-(((1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-
 xyclohexan-1,4-diamin;
 (Trans)-N1-(((1R,2S)-2-(3'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)xyclopropyl)-
 xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-xyclopropylphenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 N1-((trans)-2-(4-(1H-indazol-6-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-
 diamin;
 N1-((trans)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-
 diamin;
 3-(5-((trans)-2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)thiophen-2-
 yl)phenol;
 3-(5-((trans)-2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)thiazol-2-
 yl)phenol;
 3-(5-((trans)-2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)pyridin-2-yl)-5-
 methoxybenzonitril;
 5-(5-((trans)-2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)pyridin-2-yl)-2-
 methylphenol;
 N-(4'-((trans)-2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-6-methoxy-[1,1'-
 biphenyl]-3-yl)metansulfonamit;
 N-(3-(5-((trans)-2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)thiazol-2-
 yl)phenyl)-2-xyanobenzensulfonamit;
 N-(4'-((trans)-2-((4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-
 3-yl)-2-xyanobenzensulfonamit;

6-amino-N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pyridin-3-sulfonamid;

N-(4'-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamid;

N1-((cis)-2-fluoro-2-phenylcyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-((3-(piperazin-1-yl)benzyl)oxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(6-((3-methylbenzyl)amino)pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

3-((5-((trans)-2-((4-aminocyclohexyl)amino)cyclopropyl)pyridin-2-yl)amino)benzonitril;

N1-((trans)-2-(naphthalen-2-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(o-tolyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(2-fluorophenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

N1-((trans)-2-methyl-2-phenylcyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1R,2S)-2-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1R,2S)-2-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-(pyridin-3-yl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-phenylcyclopropyl)cyclobutan-1,3-diamin;

(trans)-N1-((1R,2S)-2-phenylcyclopropyl)cyclobutan-1,3-diamin;

(cis)-N1-((1R,2S)-2-phenylcyclopropyl)cyclobutan-1,3-diamin;

(trans)-N1-((1S,2R)-2-phenylcyclopropyl)cyclobutan-1,3-diamin;

(cis)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

(trans)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl)cyclohexan-1,4-diamin;

(cis)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-
 diamin;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(naphtalen-2-yl)xyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-
 1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl)
 xyclohexan-1,4-diamin;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-
 1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)xyclopropyl) xyclo-
 hexan-1,4-diamin;
 N-(4'-((1R,2S)-2-(((cis)-4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-
 biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamit;
 N-(4'-((1S,2R)-2-(((trans)-4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-
 biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamit;
 N-(4'-((1S,2R)-2-(((cis)-4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-
 biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamit;
 N-(4'-((1R,2S)-2-(((trans)-4-aminoxyclohexyl)amino)xyclopropyl)-[1,1'-
 biphenyl]-3-yl)piperazin-1-sulfonamit;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-
 1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl) xyclo-
 hexan-1,4-diamin;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)xyclohexan-
 1,4-diamin;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-flobenzyl)oxy)phenyl)xyclopropyl)
 xyclohexan-1,4-diamin; và

các muối và các solvat được dựng của chúng.

28. Hợp chất theo điểm 1 hoặc được phẩm theo điểm 6, trong đó hợp chất này là N1-((trans)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin, chất đồng phân lập thể quay quang của nó hoặc muối hoặc solvat của nó.

29. Hợp chất theo điểm 1 hoặc được phẩm theo điểm 6, trong đó hợp chất này là (trans)-N1-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)xyclohexan-1,4-diamin hoặc muối hoặc solvat của nó.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2, 3 hoặc 9 đến 28 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 28, trong đó hợp chất này là chất đồng phân lập thể quay quang.