



(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) 
1-0021208

(51)⁷ **C07D 487/04, A61K 31/407, A61P 1/16, (13) B**
13/12, 25/00, 37/06

(21) 1-2015-00902

(22) 23.09.2013

(86) PCT/EP2013/069679 23.09.2013

(87) WO2014/048865 03.04.2014

(30) 12185941.7 25.09.2012 EP

(45) 25.07.2019 376

(43) 25.08.2015 329

(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

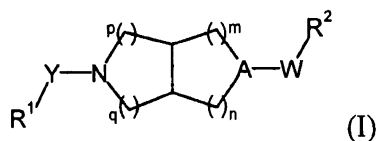
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) Jérôme HERT (CH), Daniel HUNZIKER (CH), Patrizio MATTEI (CH), Harald MAUSER (DE), Guozhi TANG (CN), Lisha WANG (CN)

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

(54) **HỢP CHẤT HAI VÒNG, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I)**



trong đó R¹, Y, A, W, R², m, n, p và q là như được xác định trong bản mô tả và được phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu cơ hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh cho động vật có vú, và cụ thể là các chất ức chế autotaxin (ATX), là chất ức chế sự sản sinh axit lysophosphatidic (LPA) và theo đó, là các chất điều biến mức độ LPA, và việc truyền tín hiệu đi kèm, để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh của thận, tình trạng bệnh của gan, tình trạng viêm, tình trạng bệnh của hệ thần kinh, tình trạng bệnh của hệ hô hấp, tình trạng bệnh của mạch và tim mạch, bệnh xơ hóa, bệnh ung thư, các bệnh về mắt, các tình trạng bệnh chuyển hóa, ứ mật và các dạng bệnh khác của chứng ngứa kéo dài và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Autotaxin (ATX) là enzym được tiết, còn được gọi là ectonucleotit pyrophosphatase / phosphodiesterase 2 hoặc lysophospholipase D có vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa lysophosphatidyl cholin (LPC) thành một phân tử truyền tín hiệu có hoạt tính sinh học, axit lysophosphatidic (LPA). Mức LPA trong huyết tương được chỉ ra là có mối liên hệ chặt chẽ với hoạt tính của ATX và do vậy, ATX được cho là nguồn sản xuất LPA nội bào quan trọng. Các thử nghiệm ban đầu được tiến hành với chất ức chế ATX kiểu nguyên thủy đã cho thấy rằng hợp chất này có khả năng ức chế khả năng hoạt động tổng hợp LPA trong huyết tương ở chuột. Các công trình nghiên cứu được tiến hành vào những năm 1970 và đầu những năm 1980 đã chứng minh được rằng LPA có thể tạo ra một loạt các đáp ứng tế bào; bao gồm làm co tế bào cơ trơn, hoạt hóa tiểu cầu, tăng sinh tế bào, hướng hóa động và các đáp ứng khác. LPA điều hòa tác động của nó thông qua việc truyền tín hiệu đến một số thụ thể kết cặp protein G (G protein coupled receptor - GPCR); thụ thể kết cặp protein G đầu tiên này ban đầu được ký hiệu là thụ thể Edg (gen biệt hóa tế bào màng trong) hoặc thụ thể gen 1 trong vùng tâm thất (ventricular zone gene-1- vzg-1) mà hiện nay được gọi là các thụ thể LPA. Nhóm kiểu nguyên thủy này hiện nay bao gồm LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4, và LPA3/Edg-7. Gần đây, ba thụ thể LPA khác, LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 và LPA6/p2Y5, đã được chỉ ra là có liên quan mật thiết hơn với các thụ thể gây tiết purin chọn lọc nucleotit so với các thụ thể LPA1-3 kiểu nguyên thủy. Trục truyền tín hiệu ATX-LPA liên quan

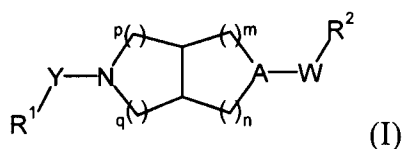
đều rất nhiều chức năng sinh lý và sinh lý bệnh học, bao gồm, ví dụ, chức năng của hệ thần kinh, sự phát triển mạch, chức năng sinh lý của tim mạch, sinh sản, chức năng của hệ miễn dịch, viêm mạn tính, di căn và tiến triển u, xơ hóa các cơ quan cũng như bệnh béo phì và/hoặc Các tình trạng bệnh chuyển hóa khác như bệnh đái tháo đường. Do đó, khi hoạt tính của ATX tăng và/hoặc mức LPA tăng, mức biểu hiện thụ thể LPA sẽ bị thay đổi và khi đó, việc đáp ứng với sự thay đổi của LPA có thể sẽ góp phần vào việc kích hoạt, phát triển và/hoặc tạo ra rất nhiều điều kiện sinh lý bệnh khác nhau liên quan đến trục truyền tín hiệu ATX/LPA.

Theo sáng chế, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối hoặc các este được dùng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh, các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính của autotaxin và/hoặc hoạt tính sinh học của axit lysophosphatidic (LPA).

Các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối hoặc các este được dùng của chúng trong sáng chế có tác dụng ức chế hoạt tính autotaxin và do đó, ức chế sự sản xuất LPA và điều biến mức LPA và việc truyền tín hiệu liên quan. Các chất ức chế autotaxin được mô tả trong sáng chế hữu ích làm tác nhân dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh hoặc các tình trạng bệnh trong đó hoạt tính ATX và/hoặc tín hiệu LPA có mặt, có liên quan đến nguyên nhân hoặc bệnh lý của các bệnh nêu trên, hoặc theo cách khác, có liên quan đến ít nhất một triệu chứng của bệnh. Trục ATX-LPA được cho là có liên quan đến, ví dụ, quá trình tạo mạch, tình trạng viêm mạn tính, các bệnh tự miễn, các bệnh xơ hóa, bệnh ung thư và tình trạng di căn và tiến triển của khối u, các tình trạng bệnh của mắt, các tình trạng bệnh chuyển hóa như bệnh béo phì và/hoặc đái tháo đường, các tình trạng bệnh như ứ mật hoặc các dạng khác của chứng ngứa kéo dài cũng như thải bỏ mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

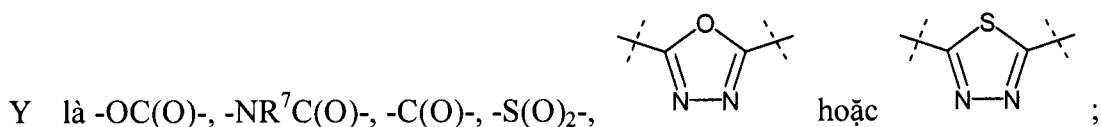
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, piperazinyl được thế, piperidinyl được thế, indanyloxyalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, naphtyl, naphtyl được thế, quinolyl, quinolynyl được thế, isoquinolyl, isoquinolynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế hoặc benzofuran-2-yl được thế trong đó xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, piperazinyl được thế, piperidinyl được thế, indanyloxyalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenylalkynyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, naphtyl được thế, quinolynyl được thế, isoquinolynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế và benzofuran-2-yl được thế được thế bằng R^8 , R^9 và R^{10} ;



A là $-\text{N}-$ hoặc CR^5- ;

W là $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{C(O)}-\text{NR}^6-$ hoặc $-\text{CR}^3\text{R}^4-$;

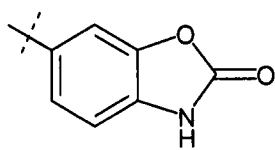
R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, halogen, alkyl và xycloalkyl;

R^5 , R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, alkyl và xycloalkyl;

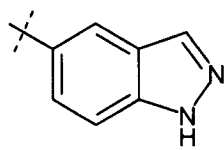
R^8 , R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, phenyl, phenyl được thế, pyridinyl, pyridinyl được thế, pyrolyl, pyrolyl được thế, pyrolydinyl, pyrolydinyl được thế, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl được thế, halogen,

hydroxy, cyano, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, xycloalkylsulfanyl, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, xycloalkylsulfinyl, alkylcarbonyl, haloalkylcarbonyl, xycloalkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, xycloalkylsulfonyl, aminosulfonyl được thế, amino được thế và aminoalkyl được thế, trong đó aminosulfonyl được thế, amino được thế và aminoalkyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylcarbonyl và xycloalkylcarbonyl, và trong đó phenyl được thế, pyrolyl được thế, pyrolydinyl được thế, tetrahydrofuranyl được thế, và pyridinyl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, haloalkyl, alkoxy và haloalkoxy;

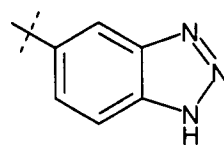
m, n, p và q độc lập được chọn từ 1 hoặc 2;

**B**

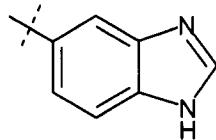
,

**C**

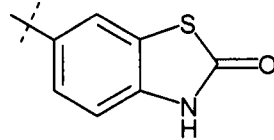
,

**D**

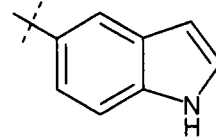
,

**E**

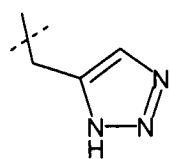
,

**F**

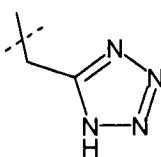
,

**G**

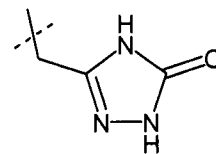
,

**H**

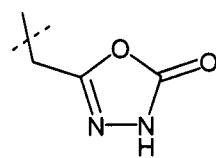
,

**I**

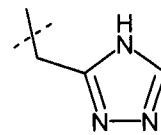
,

**J**

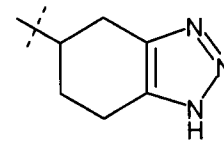
,

**K**

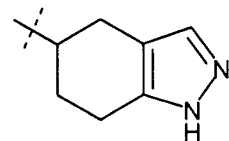
,

**L**

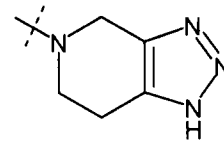
,

**M**

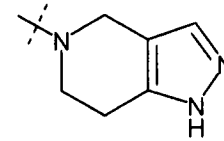
,

**N**

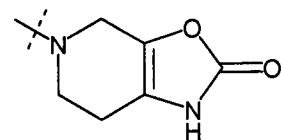
,

**O**

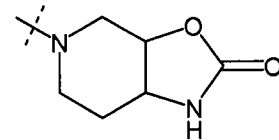
,

**P**

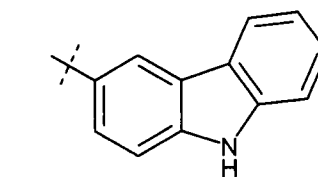
,

**Q**

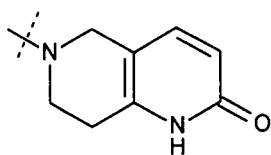
,

**R**

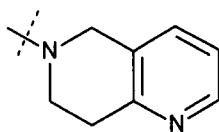
,

**S**

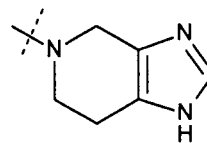
,

**T**

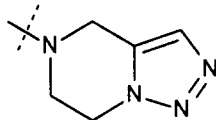
,

**U**

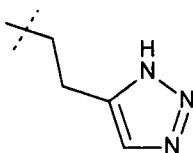
,

**V**

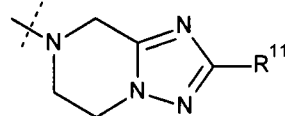
,

**X**

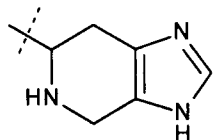
,

**Z**

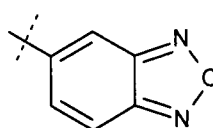
,

**AA**

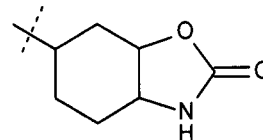
,

**AB**

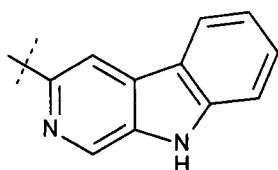
,

**AC**

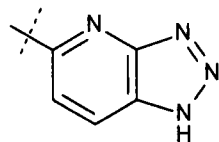
,

**AD**

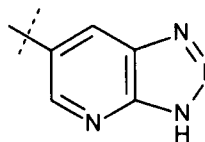
,

**AE**

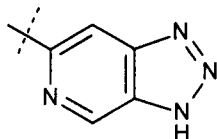
,

**AF**

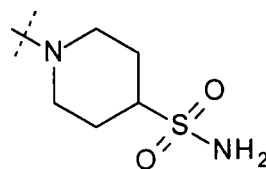
,

**AG**

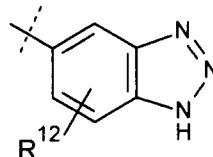
,

**AH**

,

**AI**

,

**AJ**

;

R^{11} là H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R^{12} là alkyl, halogen, haloalkyl và alkoxy;

R^2 được chọn từ hệ vòng B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI và AJ;

và các muối được dụng và các este của chúng, quy trình điều chế các hợp chất này, các chất trung gian, dược phẩm, thuốc chứa các hợp chất nêu trên, các muối hoặc các este

được dụng của chúng, và mô tả việc sử dụng các hợp chất, các muối hoặc các este nêu trên để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính của ATX và/hoặc hoạt tính sinh học của axit lysophosphatidic (LPA), cụ thể là để điều trị hoặc phòng ngừa Các tình trạng bệnh của thận, các tình trạng bệnh của gan, tình trạng viêm, Các tình trạng bệnh của hệ thần kinh, các bệnh về hệ hô hấp, Các tình trạng bệnh của mạch và tim mạch, các bệnh xơ hóa, bệnh ung thư, các bệnh về mắt, Các tình trạng bệnh chuyển hóa, ú mật và các dạng bệnh khác của chứng ngứa mạn tính và thải bỏ mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính, và việc sử dụng các hợp chất, các muối hoặc các este nêu trên để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa Các tình trạng bệnh của thận, các tình trạng bệnh của gan, tình trạng viêm, Các tình trạng bệnh của hệ thần kinh, các bệnh về hệ hô hấp, Các tình trạng bệnh của mạch và tim mạch, các bệnh xơ hóa, bệnh ung thư, các bệnh về mắt, Các tình trạng bệnh chuyển hóa, ú mật và các dạng bệnh khác của chứng ngứa mạn tính và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “alkenyl” chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một có 2 đến 7 nguyên tử cacbon có ít nhất một liên kết đôi. Theo các phương án cụ thể, alkenyl có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon có ít nhất một liên kết đôi. Các ví dụ về alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, prop-2-enyl, isopropenyl, n-butenyl và iso-butenyl. Nhóm alkenyl cụ thể là etenyl.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm có công thức $-O-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy và tert-butoxy. Nhóm alkoxy cụ thể bao gồm metoxy.

Thuật ngữ “alkoxyalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy thay thế nhóm alkoxy khác nữa. Các ví dụ về nhóm alkoxyalkoxy bao gồm metoxymetoxi, etoxymetoxi, metoxyetoxi, etoxyetoxi, metoxypropoxi và etoxypropoxi. Các nhóm alkoxyalkoxy cụ thể bao gồm metoxymetoxi và metoxyetoxi.

Thuật ngữ “alkoxyalkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã thay thế nhóm alkoxyalkoxy. Các ví dụ về nhóm alkoxyalkoxyalkyl bao gồm metoxymetoxymetyl, etoxymetoxymetyl, metoxyetoxymetyl, etoxyetoxymetyl, metoxypropoxymetyl, etoxypropoxymetyl, metoxymetoxymetyl,

etoxymetoxyletyl, metoxyetoxyletyl, etoxyetoxyletyl, metoxypropoxyletyl và etoxypropoxyletyl.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã thay thế nhóm alkoxy. Các nhóm alkoxyalkyl được lấy làm ví dụ minh họa bao gồm metoxymetyl, etoxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl, metoxypropyl, etoxypropyl và isopropoxymetyl. Nhóm alkoxyalkyl cụ thể bao gồm metoxymetyl, metoxyetyl và isopropoxymetyl.

Thuật ngữ “alkoxyhaloalkyl” chỉ nhóm haloalkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm haloalkyl đã thay thế nhóm alkoxy. Các nhóm alkoxyhaloalkyl được lấy làm ví dụ minh họa bao gồm metoxytrifloetyl, etoxytrifloetyl, metoxytriflopropyl, etoxytriflopropyl và isopropoxytrifloetyl. Nhóm alkoxyhaloalkyl cụ thể bao gồm metoxytrifloetyl.

Thuật ngữ “alkyl” chỉ nhóm hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo các phương án cụ thể, alkyl có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, và theo các phương án cụ thể hơn có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl và sec-butyl, pentyl. Các nhóm alkyl cụ thể bao gồm metyl, etyl, propyl và isopropyl. Các nhóm alkyl cụ thể hơn là metyl và isopropyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonyl” chỉ nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcarbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metyl hoặc etyl. Các nhóm alkylcarbonyl cụ thể bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metyl.

Thuật ngữ “alkylsulfanyl” chỉ nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylsulfanyl bao gồm các nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl hoặc tert-butyl. Các nhóm alkylsulfanyl cụ thể bao gồm nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là metyl.

Thuật ngữ “alkylsulfinyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylsulfinyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl hoặc tert-butyl. Các nhóm alkylsulfinyl cụ thể bao gồm nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là metyl.

Thuật ngữ “alkylsulfonyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylsulfonyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl hoặc tert-butyl. Các nhóm alkylsulfonyl cụ thể bao gồm nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là metyl.

Thuật ngữ “alkynyl” chỉ nhóm hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một có từ 2 đến 7 nguyên tử cacbon bao gồm một, hai hoặc ba liên kết ba. Theo các phương án cụ thể alkynyl có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon bao gồm một hoặc hai liên kết ba. Các ví dụ về alkynyl bao gồm etynyl, propynyl, prop-2-ynyl, isopropynyl và n-butynyl.

Thuật ngữ “amino” chỉ nhóm $-NH_2$.

Thuật ngữ “aminoalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thay thế nhóm amino. Các ví dụ về aminoalkyl bao gồm aminometyl, aminoetyl, amino-1-metyl-etyl, aminopropyl, aminometylpropyl và aminopropyl. Các ví dụ cụ thể là aminometyl và haminoetyl.

Thuật ngữ “aminosulfonyl” chỉ nhóm $-S(O)_2-NH_2$.

Thuật ngữ “carbonyl” chỉ nhóm $-C(O)-$.

Thuật ngữ “xyano” chỉ nhóm $-C\equiv N$.

Thuật ngữ “xycloalkoxy” chỉ nhóm có công thức $-O-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về nhóm xycloalkoxy bao gồm xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy và xyclooctyloxy. Nhóm xycloalkoxy cụ thể là xyclopropoxy.

Thuật ngữ “xycloalkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thay thế nhóm xycloalkoxy. Các ví dụ về các nhóm xycloalkoxyalkyl bao gồm xyclopropoxymetyl, xyclopropoxyetyl, xyclobutoxymetyl, xyclobutoxyetyl, xyclopentyloxymetyl, xyclopentyloxyetyl, xyclohexyloxymetyl, xyclohexyloxyetyl, xycloheptyloxymetyl, xycloheptyloxyetyl, xyclooctyloxymetyl và xyclooctyloxyetyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” chỉ nhóm hydrocarbon một vòng hoặc hai vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Theo các phương án cụ thể, xycloalkyl

chỉ nhóm hydrocarbon một vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng. Hai vòng có nghĩa là hệ vòng gồm hai vòng cacbon no thường có hai nguyên tử cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl một vòng là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Các ví dụ về xycloalkyl hai vòng là bixyclo[2.2.1]heptanyl hoặc bixyclo[2.2.2]octanyl. Nhóm xycloalkyl một vòng cụ thể là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Nhóm xycloalkyl một vòng cụ thể hơn là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy thay thế nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về xycloalkylalkoxy bao gồm xyclopropylmethoxy, xyclobutylmethoxy, xyclopentylmethoxy, xyclohexylmethoxy, xycloheptylmethoxy và xyclooctylmethoxy.

Thuật ngữ “xycloalkylalkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thay thế nhóm xycloalkylalkoxy. Các ví dụ về xycloalkylalkoxyalkyl bao gồm xyclopropylmethoxymethyl, xyclopropylmethoxyethyl, xyclobutylmethoxymethyl, xyclobutylmethoxyethyl, xyclopentylmethoxyethyl, xyclopentylmethoxyethyl, xyclohexylmethoxymethyl, xyclohexylmethoxyethyl, xycloheptylmethoxymethyl, xycloheptylmethoxyethyl, xyclooctylmethoxymethyl và xyclooctylmethoxyethyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thay thế nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về xycloalkylalkyl bao gồm xyclopropylmethyl, xyclopropylethyl, xyclopropylbutyl, xyclobutylpropyl, 2-xyclopropylbutyl, xyclopentylbutyl, xyclohexylmethyl, xyclohexylethyl, bixyclo[4.1.0]heptanymethyl, bixyclo[4.1.0]heptanylethyl, bixyclo[2.2.2]octanymethyl, bixyclo[2.2.2]octanylethyl, adamantanymethyl và adamantanylethyl. Các ví dụ cụ thể về xycloalkylalkyl là xyclohexylmethyl, xyclohexylethyl, bixyclo[4.1.0]heptanymethyl, bixyclo[4.1.0]heptanylethyl, bixyclo[2.2.2]octanymethyl, bixyclo[2.2.2]octanylethyl, adamantanymethyl và adamantanylethyl. Các ví dụ cụ thể khác về xycloalkylalkyl là xyclohexylmethyl, xyclohexylethyl, bixyclo[4.1.0]heptanymethyl, bixyclo[2.2.2]octanymethyl, adamantanymethyl và adamantanylethyl.

Thuật ngữ “xycloalkylcarbonyl” có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkylcarbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylsulfanyl” chỉ nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkylsulfanyl bao gồm các nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylsulfinyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkylsulfinyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylsulfonyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkylsulfonyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “haloalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đã thay thế các nguyên tử halogen giống nhau và khác nhau. Thuật ngữ “perhaloalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó tất cả các nhóm hydro của nhóm alkoxy đã thay thế các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về haloalkoxy bao gồm flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, trifloetoxyl, triflometyletoxy, triflodimetyletoxyl và pentaflorotoxyl. Nhóm haloalkoxy cụ thể là triflometoxy.

Thuật ngữ “haloalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thay thế các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Thuật ngữ “perhaloalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã thay thế các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, trifloetyl, triflometyletyl và pentafloretyl. Nhóm haloalkyl cụ thể là triflometyl.

Thuật ngữ “haloalkylsulfanyl” chỉ nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là nhóm haloalkyl. Các ví dụ về các nhóm haloalkylsulfanyl bao gồm các nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là triflometyl.

Thuật ngữ “haloalkylsulfinyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là nhóm haloalkyl. Các ví dụ về các nhóm haloalkylsulfinyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là triflometyl.

Thuật ngữ “haloalkylsulfonyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là nhóm haloalkyl. Các ví dụ về các nhóm haloalkylsulfonyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là triflometyl.

Thuật ngữ “halogen” và “halo” được dùng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả và chỉ flo, clo, brom, hoặc iot. Các halogen cụ thể là clo, flo và brom. Các halogen cụ thể hơn là clo và flo.

Thuật ngữ “hydroxy” chỉ nhóm $-OH$.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thay thế nhóm hydroxy. Các ví dụ về hydroxyalkyl bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxy-1-metyl-etyl, hydroxypropyl, hydroxymetylpropyl và dihydroxypropyl. Các ví dụ cụ thể là hydroxymetyl và hydroxyetyl.

Thuật ngữ “hydroxyhaloalkyl” chỉ nhóm haloalkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm haloalkyl đã thay thế nhóm hydroxy. Các nhóm hydroxyhaloalkyl được lấy làm ví dụ minh họa bao gồm hydroxytrifloetyl và hydroxytriflopropyl. Các nhóm hydroxyhaloalkyl cụ thể bao gồm hydroxytrifloetyl.

Thuật ngữ “indanyloxy” chỉ nhóm có công thức $-O-R'$, trong đó R' là indanyl.

Thuật ngữ “indanyloxyalkyl” chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thay thế nhóm indanyloxy. Các nhóm indanyloxyalkyl được lấy làm ví dụ minh họa bao gồm indanyloxymetyl, indanyloxyetyl và indanyloxypropyl. Nhóm indanyloxyalkyl cụ thể là indanyloxymetyl.

Thuật ngữ “phenoxy” chỉ nhóm có công thức $-O-R'$, trong đó R' là phenyl.

Thuật ngữ “phenoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thay thế nhóm phenoxy. Các nhóm phenoxyalkyl được lấy làm ví dụ minh họa bao gồm phenoxymetyl, phenoxyetyl và phenoxypropyl. Nhóm phenoxyalkyl cụ thể là phenoxymetyl.

Thuật ngữ “phenylalkenyl” chỉ nhóm alkenyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkenyl đã thay thế phenyl. Nhóm phenylalkenyl cụ thể là phenyletenyl.

Thuật ngữ “phenylalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã thay thế phenyl. Các nhóm phenylalkyl cụ thể là benzyl,

phenetyl và phenylpropyl. Các nhóm phenylalkyl cụ thể hơn là benzyl và phenetyl. Nhóm phenylalkyl cụ thể hơn nữa là benzyl.

Thuật ngữ “phenylalkynyl” chỉ nhóm alkynyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkynyl thay thế phenyl. Nhóm phenylalkynyl cụ thể là phenyletynyl.

Thuật ngữ “phenylxycloalkyl” chỉ nhóm xycloalkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm xycloalkyl thay thế phenyl. Nhóm phenylxycloalkyl cụ thể là phenylxyclopropyl.

Thuật ngữ “pyridinylalkenyl” chỉ nhóm alkenyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkenyl thay thế pyridinyl. Nhóm pyridinylalkenyl cụ thể là pyridinyl etenyl.

Thuật ngữ “pyridinylalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thay thế pyridinyl. Các nhóm pyridinylalkyl cụ thể là pyridinylmetyl, pyridinyletyl và pyridinylpropyl. Cụ thể hơn, nhóm pyridinylalkyl là pyridinyl etyl.

Thuật ngữ “pyridinylalkynyl” chỉ nhóm alkynyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkynyl thay thế pyridinyl. Nhóm pyridinylalkynyl cụ thể là pyridinyl etynyl.

Thuật ngữ “thiophenylalkenyl” chỉ nhóm alkenyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkenyl thay thế thiophenyl. Nhóm thiophenylalkenyl cụ thể là thiophenyletenyl.

Thuật ngữ “thiophenylalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thay thế thiophenyl. Các nhóm thiophenylalkyl cụ thể là thiophenylmetyl, thiophenyletyl và thiophenylpropyl. Cụ thể hơn, nhóm thiophenylalkyl là thiophenylmetyl.

Thuật ngữ “thiophenylalkynyl” chỉ nhóm alkynyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkynyl thay thế thiophenyl. Nhóm thiophenylalkynyl cụ thể là thiophenyletynyl.

Thuật ngữ "các muối được dụng" đề cập đến các muối mà giữ được hiệu quả sinh học và các đặc tính của các bazơ tự do hoặc các axit tự do, mà không phải đặc tính sinh

học hoặc đặc tính mong muốn khác. Các muối được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tarttric, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, N-axetylzystein và axit tương tự. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie và các muối tương tự. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như các nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpiiperidin, piperidin, polyimin và các nhựa tương tự. Các muối được dụng cụ thể của các hợp chất có công thức (I) là các muối hydroclorua, các muối của axit metansulfonic và các muối của axit xitric.

"Các este được dụng" có nghĩa là các hợp chất có công thức chung (I) có thể được dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa ngược thành các hợp chất gốc *in vivo*. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este dễ bị chuyển hóa và có thể chấp nhận về mặt sinh lý, như các este metoxymetyl, các este methylthiometyl và các este pivaloyloxymetyl. Ngoài ra, các chất tương đương có thể chấp nhận về mặt sinh lý bất kỳ của các hợp chất có công thức chung (I), tương tự với các este dễ bị chuyển hóa, mà có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung (I) *in vivo*, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" (PG) chỉ nhóm có hoạt động phong bế chọn lọc các vị trí phản ứng trong hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể diễn ra một cách chọn lọc tại các vị trí phản ứng khác không được bảo vệ với nghĩa thường gắn với nó trong hóa học tổng hợp. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ vào thời điểm thích hợp. Các nhóm bảo vệ được lấy được lấy làm ví dụ minh họa minh họa là các nhóm bảo vệ amino, các nhóm bảo vệ carboxy hoặc các nhóm bảo vệ hydroxy. Các nhóm bảo vệ cụ thể là các nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), fluorenylmetoxycarbonyl (Fmoc) và benzyl (Bn). Các nhóm bảo vệ cụ thể khác là các

nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc) và fluorenylmetoxycarbonyl (Fmoc). Nhóm bảo vệ cụ thể hơn là nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc).

Chữ viết tắt uM nghĩa là microMol và tương đương với ký hiệu μM .

Chữ viết tắt uL nghĩa là microlít và tương đương với ký hiệu μL .

Chữ viết tắt ug nghĩa là microgam và tương đương với ký hiệu μg .

Các hợp chất có công thức (I) có thể chứa một số tâm không đối xứng và có thể có mặt ở dạng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh ví dụ như các raxemat, các chất đồng phân đối quang tinh khiết quang học, các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, các raxemat của chất đồng phân không đối quang hoặc các hỗn hợp của các raxemat của chất đồng phân không đối quang.

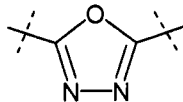
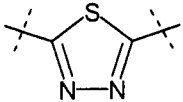
Theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình “R” hoặc “S”.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả và các muối được dụng hoặc các este của chúng, cụ thể là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả và các muối được dụng của chúng, cụ thể hơn là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả.

Phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó:

R^1 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoinol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế hoặc benzofuran-2-yl được thế trong đó xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenylalkynyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-

isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế và benzofuran-2-yl được thế được thế bằng R^8 , R^9 và R^{10} ;

Y là $-OC(O)-$, $-NR^7C(O)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$,  hoặc  ;

A là -N- hoặc CR^5- ;

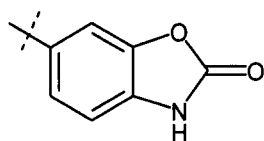
W là $-O-$, $-S-$, $-NR^6-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-NR^6-$ hoặc $-CR^3R^4-$;

R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, halogen, alkyl và xycloalkyl;

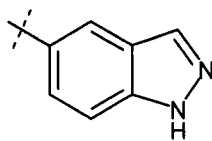
R^5 , R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, alkyl và xycloalkyl;

R^8 , R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, phenyl, phenyl được thế, pyridinyl, pyridinyl được thế, halogen, hydroxy, xyano, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, xycloalkylsulfanyl, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, xycloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, xycloalkylsulfonyl, aminosulfonyl được thế, amino được thế và aminoalkyl được thế, trong đó aminosulfonyl được thế, amino được thế và aminoalkyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylcarbonyl và xycloalkylcarbonyl, và trong đó phenyl được thế và pyridinyl được thế tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, haloalkyl, alkoxy và haloalkoxy;

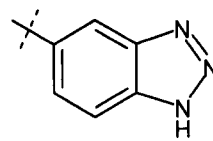
m, n, p và q độc lập được chọn từ 1 hoặc 2;

**B**

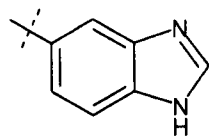
,

**C**

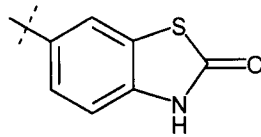
,

**D**

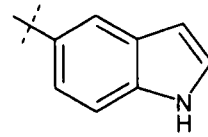
,

**E**

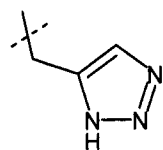
,

**F**

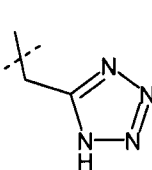
,

**G**

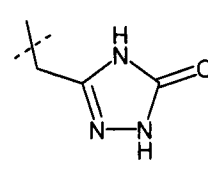
,

**H**

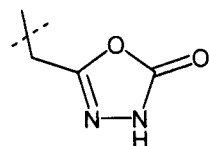
,

**I**

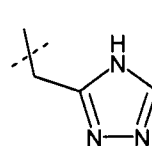
,

**J**

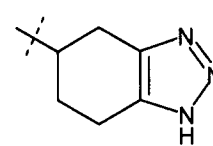
,

**K**

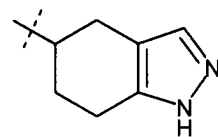
,

**L**

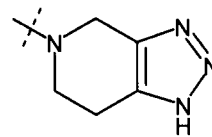
,

**M**

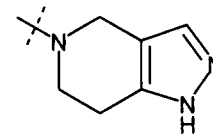
,

**N**

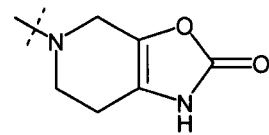
,

**O**

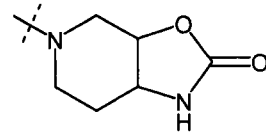
,

**P**

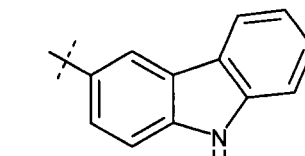
,

**Q**

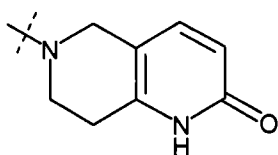
,

**R**

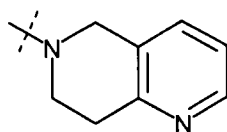
,

**S**

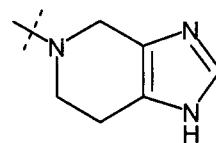
,

**T**

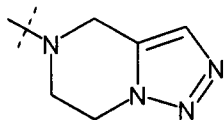
,

**U**

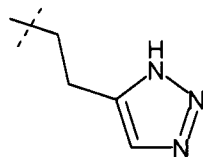
,

**V**

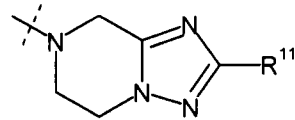
,

**X**

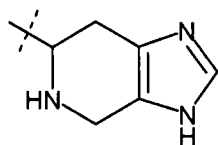
,

**Z**

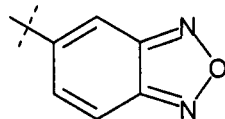
,

**AA**

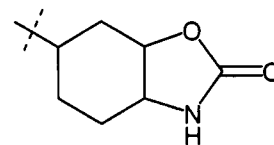
,

**AB**

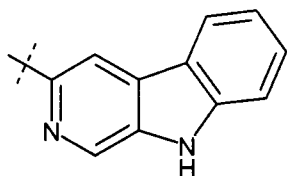
,

**AC**

,

**AD**

,

**AE**

;

R^{11} là H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R^2 được chọn từ hệ vòng B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD và AE;

và các muối được dụng.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là xycloalkylalkyl được thế, piperazinyl được thế, piperidinyl được thế, indanyloxyalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, naphtyl, naphtyl được thế, quinolinyl được thế, isoquinolinyl được thế, hoặc 1H-indol-2-yl được thế, trong đó xycloalkylalkyl được thế, piperazinyl được thế, piperidinyl được thế, indanyloxyalkyl được thế, phenyl

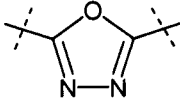
được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, naphthyl được thế, quinolinylnyl được thế, isoquinolinylnyl được thế và 1H-indol-2-yl được thế được thế bằng R^8 , R^9 và R^{10} .

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế hoặc 1H-indol-2-yl được thế, trong đó xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, và 1H-indol-2-yl được thế được thế bằng R^8 , R^9 và R^{10} .

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là phenylalkyl được thế hoặc phenylalkenyl được thế, trong đó phenylalkyl được thế và phenylalkenyl được thế được thế bằng R^8 , R^9 và R^{10} .

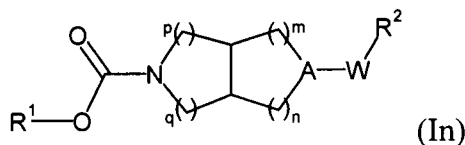
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^1 là phenylalkyl được thế bằng R^8 , R^9 và R^{10} .

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản

mô tả, trong đó Y là $-\text{OC(O)}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$ hoặc .

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó Y là $-\text{OC(O)}-$ hoặc $-\text{C(O)}-$.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó Y là $-\text{OC(O)}-$ và có công thức (In).



Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó Y là $-\text{C(O)}-$.

Một phương án cụ thể hơn nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó A là -N-.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó W là -O-, -NR⁶-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR⁶- hoặc -CR³R⁴-.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó W là -C(O)-, -C(O)-NR⁶- hoặc -CR³R⁴-.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó W là -C(O)-.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R² được chọn từ hệ vòng B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH và AI.

Một phương án cụ thể khác nữa của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R² được chọn từ hệ vòng B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD và AE.

Ngoài ra, một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R² được chọn từ hệ vòng B, D, H, M, O, R và AJ.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R² được chọn từ hệ vòng B, D, H, O và R.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R² được chọn từ hệ vòng B và D.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R² là hệ vòng D.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R³ và R⁴ là H.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R⁵ là H.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^6 là H hoặc alkyl.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 , R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, phenyl, pyridinyl, halogen, xyano, haloalkylsulfanyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, pyrolyl được thế bằng một alkyl, pyrolydinyl, tetrahydrofuranyl, alkylcarbonyl, và aminosulfonyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylcarbonyl và xycloalkylcarbonyl.

Ngoài ra, một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 , R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, phenyl, pyridinyl, halogen, xyano, haloalkylsulfanyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl và aminosulfonyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylcarbonyl và xycloalkylcarbonyl.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 , R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, phenyl, pyridinyl, halogen, xyano, haloalkylsulfanyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl và aminosulfonyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng hai alkyl.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 , R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, haloalkoxy, halogen và alkylsulfonyl.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 là H, alkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, phenyl, pyridinyl, halogen, xyano, haloalkylsulfanyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, pyrolyl được thế bằng một alkyl, pyrolydinyl, tetrahydrofuranyl, alkylcarbonyl, hoặc aminosulfonyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng hai alkyl.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 là H, alkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, phenyl, pyridinyl, halogen, xyano, haloalkylsulfanyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl hoặc aminosulfonyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng hai alkyl.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 là haloalkyl, haloalkoxy, halogen hoặc alkylsulfonyl.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 là haloalkoxy hoặc halogen.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 là halogen.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkoxy, alkoxy, haloalkoxy, alkoxyalkoxy, xyano hoặc halogen.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H, alkyl, haloalkyl, alkoxy hoặc halogen.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H, alkyl hoặc halogen.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^8 và R^9 là halogen.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^9 là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkoxy, alkoxy, haloalkoxy, alkoxyalkoxy, xyano hoặc halogen.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{10} là H hoặc alkyl.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{10} là H.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó R^{11} là haloalkyl.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó m bằng 1.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó n bằng 1.

Một phương án cụ thể hơn nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó m và n bằng 1.

Ngoài ra, một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó p và q bằng 1.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó m, n, p và q bằng 1.

Một phương án cụ thể khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó:

R^1 là phenylalkyl được thế hoặc phenylalkenyl được thế, trong đó phenylalkyl được thế và phenylalkenyl được thế được thế bằng R^8 , R^9 và R^{10} ;

Y là -OC(O)- hoặc -C(O)-;

A là -N-;

W là -C(O)-;

R^8 là haloalkyl, haloalkoxy, halogen hoặc alkylsulfonyl;

R^9 là H, alkyl hoặc halogen;

R^{10} là H hoặc alkyl;

m và n bằng 1;

p và q độc lập được chọn từ 1 hoặc 2;

R^2 được chọn từ hệ vòng B, D, H, M, O, R và AJ;

R^{12} là halogen

và các muối được dụng.

Ngoài ra, một phương án cụ thể khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, trong đó:

R^1 là phenylalkyl được thế hoặc phenylalkenyl được thế, trong đó phenylalkyl được thế và phenylalkenyl được thế được thế bằng R^8 , R^9 và R^{10} ;

Y là -OC(O)- hoặc -C(O)-;

A là -N-;

W là -C(O)-;

R^8 là haloalkyl, haloalkoxy, halogen hoặc alkylsulfonyl;

R^9 là H, alkyl hoặc halogen;

R^{10} là H hoặc alkyl;

m và n bằng 1;

p và q độc lập được chọn từ 1 hoặc 2;

R^2 được chọn từ hệ vòng B và D;

và các muối được dụng.

Các ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ

(E)-1-[(3aR,8aR)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)propan-1-on;

6-((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclophenyl)propanoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(9H-pyrido[3,4-b]indol-3-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-indol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(9H-carbazol-3-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-indazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d]imidazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

cis-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

(3aR,8aS)-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat;

(1H-benzotriazol-5-yl)-{(3aS,6aR)-5-[2-(3-clo-phenyl)-etansulfonyl]-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl}-metanon;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clophenyl)-2,2-dimetylpropan-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

(3aSR,6SR,7aSR)-6-{(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carbonyl}-hexahydro-benzooxazol-2-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-flo-4-metoxyphenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

trans-3,5-diclobenzyl 2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbonyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

6-[(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-2-carbonyl]-3H-benzooxazol-2-on;

(3aR,5s,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aS,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

3-metansulfonyl-5-triflometyl-benzyl este của axit trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-2-carboxylic;

(3aR,6aR)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-metansulfonyl-5-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-6-carboxylic;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic;

3-metansulfonyl-5-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

cis-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,7aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-carboxylic;

trans-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat;

(3aR,8aS)-3,5-diclobenzyl 6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat;

1-(3-clo-phenyl)-xyclopropyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(bixyclo[4.1.0]hept-7-ylmetyl este của axit 3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

adamantan-2-ylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

1-flo-xyclohexylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

2-adamantan-2-yl-etyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

2-adamantan-1-yl-etyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

adamantan-1-ylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

xyclohexylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-(2,2,2-triflo-1-metoxi-etyl)-benzyl este c a axit cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahidro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-(2,2,2-triflo-1-hidroxi-etyl)-benzyl este c a axit cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahidro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(3aR,6aS)-2-xiclohexyletil 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl) hexahidropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxilat;

3-flo-5-triflometoxi-benzyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahidro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(3aR,6aS)-3-clo-5-xianobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl) hexahidropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxilat;

3-triflometoxi-benzyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahidro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-flo-5-triflometil-benzyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahidro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-clo-5-triflometoxi-benzyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahidro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-flo-3-triflometoxi-benzyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahidro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(3aR,6aS)-3-xiano-5-flobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl) hexahidropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxilat;

(3aR,6aS)-3-clo-5-metoxibenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl) hexahidropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxilat;

(1S,4R)-3-metil-bixiclo[2.2.1]hept-2-ylmetil este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahidro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(1R,4S)-1-bixiclo[2.2.1]hept-2-ylmetil este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahidro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3,5-diclo-benzyl este c a axit (3aR,5S,6aS)-5-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetil)-carbamoil]-hexahidro-xiclopenta[c]pyrol-2-carboxylic;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este cúa axit (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3,5-diclo-benzyl este cúa axit (3aS,6aR)-5-[(1H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-carbamoyl]-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este cúa axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-ylamino)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-((1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metyl)hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

1-((3aR,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl)hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)propan-1-on;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-((1H-indazol-5-yl)metyl)hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)metyl)hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

6-(((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclophenyl)propanoyl)hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

4-{(E)-3-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-oxo-propenyl}-benzonitril;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-ylsulfonyl)hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

cis-5-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)decahydropyrolo[3,4-d]azepin-2-carbonyl)hexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on;

6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-[1,6]naphtyridin-2-on;

(3aR,7aR)-5-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-2-carbonyl)-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(7,8-dihydro-5H-[1,6]naphtyridine-6-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-1-[(3aS,8aR)-2-(2-triflometyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-prop-2-en-1-on;

(1H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-amit của axit (3aS,8aR)-6-[(E)-3-(3-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-2-carboxylic;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl) octahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

(1H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-amit của axit (3aS,6aR)-5-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-6-((E)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

(4H-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-amit của axit (3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-2-carboxylic;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(6,7-dihydro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-N-metyl-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

(3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-amit của axit (3aS,8aR)-6-[3-(3-clo-phenyl)-2,2-dimethyl-propionyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic;

(3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)etyl)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl) octahidropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

3,5-diclo-benzyl este của axit (3aR,7aS)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

3,5-diclo-benzyl este của axit (3aS,7aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

(+)-trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

(-)-trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

(-)-trans-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat;

(+)-trans-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat;

(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(3,5-diclo-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(1H-benzotriazol-5-yl)-{trans-2-[5-(4-clo-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl}-metanon;

(E)-1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahidropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aS)-5-(5-clo-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(E)-1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-flo-5-triflometyl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-flo-5-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aS)-5-(6-clo-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometylsulfonyl)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-clophenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-p-tolylprop-2-en-1-on;

4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-N,N-dimethylbenzensulfonamit;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-metoxyphenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-flophenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-en-1-on;

- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(4-clophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(diflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- 4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril;
- (E)-1-((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- (-)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- (+)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(pyridin-4-yl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2,4-diflophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2,4-diclophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3,4-diclophenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,7aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-diflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

4-{(E)-3-[(3aS,7aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-oxo-propenyl}-benzonitril;

4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-3-flobenzonitril;

4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-3-flobenzonitril;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(diflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-[cis-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

3-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-clo-2-flophenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-clo-5-metansulfonyl-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3,5-dimetoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-clo-5-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-clo-5-metoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- 3-{(E)-3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-oxo-propenyl}-5-clo-benzonitril;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-metoxy-5-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;
- (3aR,7aR)-5-{(3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carbonyl}-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on;
- (3aR,7aR)-5-{(3aR,6aR)-5-[3-(4-triflometoxy-phenyl)-propionyl]-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carbonyl}-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-phenyl-prop-2-en-1-on;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-phenyl-propan-1-on;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometyl-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;

(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-N-methyl-5-(3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)propanoyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxamide;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-6-((E)-3-(3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)acryloyl)-N-methyloctahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamide;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-propan-1-ol;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-ethanol;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(4-chloro-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-ethanol;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-biphenyl-4-yl-propan-1-ol;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-ol;

1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(4-chloro-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-ethanol;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)prop-2-en-1-ol;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(trifluoromethylthio)phenyl)prop-2-en-1-ol;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-ol;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-2-(3-(trifluoromethoxy)phenoxy)ethanol;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-ol;

(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-ol;

(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(3-clo-5-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(3,5-diclo-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-triflometyl-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-etanon;

1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-2-metyl-phenoxy)-etanon;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometylsulfinyl)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-N-metyl-6-(3-(4-(triflometoxy)phenyl)propanoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-6-(3-(3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)propanoyl)-N-methyloctahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamide;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-difluoromethoxy-phenyl)-propan-1-ol;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(2-fluoro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-propan-1-ol;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-ol;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl)propan-1-ol;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)propan-1-ol;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-propan-1-ol;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-propan-1-ol;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-propan-1-ol;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propan-1-ol;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-propan-1-ol;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propan-1-ol;

(3aS,8aR)-6-[3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionyl]-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-2-ylidene carboxylic [2-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-amide;

(E)-3-[4-(trifluoromethoxy)-phenyl]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-6-yl]-prop-2-en-1-ol hydrochloride;

và các muối được dùng của nó.

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-2-(4-triflometoxy-phenoxy)-etanon;

(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propenon;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-xyclopropylphenyl)prop-2-en-1-on;

4-flo-2-triflometyl-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

2-xyclopropyl-4-triflometyl-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(2-triflometoxy-phenoxy)-etanon;

2-metoxy-4-triflometoxy-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

4-{2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-2-oxo-etoxy}-3-triflometyl-benzonitril;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(4-clo-2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)-etanon;

- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-[4-methyl-2-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-phenoxy]-etanon;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(2-clo-4-flo-phenoxy)-etanon;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etanon;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(6-isopropyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)etanon;
- 2-flo-4-triflometoxy-benzyl este cúa axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-carboxylic;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(5-clo-2-(triflometyl)phenoxy)etanon;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(2-tert-butyl-4-metoxypheoxy)etanon;
- 4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-oxoetoxy]-3-propan-2-ylbenzonitril;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-[3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propan-1-on;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-[2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propan-1-on;
- 3-flo-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este cúa axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-carboxylic;
- 2-flo-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este cúa axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-carboxylic;
- 4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este cúa axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c a axit (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-triazolo[4,5-b]pyridin-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on;

4-triflometoxy-benzyl este c a axit (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c a axit (3aS,6aS)-5-(4-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c a axit (3aS,6aS)-5-(7-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c a axit (3aS,6aS)-5-(6-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c a axit (3aS,6aS)-5-(4-clo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c a axit (3aS,6aS)-5-(6-triflometyl-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c a axit (3aS,6aS)-5-(4-metyl-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c a axit (3aS,6aS)-5-(6-metyl-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

1-[(3aR,6aR)-5-(4-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

(4-etoxyquinolin-2-yl)((3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

(4-etoxyquinolin-2-yl)((3aS,6aS)-5-(4-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;

6-[(3aR,6aR)-2-[3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-5-carbonyl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;

4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-(1,1,2,2-tetraflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-diflometoxy-3-flo-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-diflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

5-triflometoxy-pyridin-2-ylmetyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-isopropyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-isopropyl-5-metyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

2-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

2-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-etoxy-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-flo-4-triflometoxy-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-isopropyl-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-isopropyl-5-metyl-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c  a axit (3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

2-flo-4-triflometyl-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometyl-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometyl-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-metansulfonyl-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-etoxy-5-flo-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este c  a axit (3aS,6aS)-5-(4-metoxy-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-xyclobutoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-isopropoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-clo-2-etoxy-5-flo-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propenon;

4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoyl-piperidin-1-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-propan-1-on;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-isopropyl-phenoxy)-etanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-triflometyl-phenoxy)-etanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(biphenyl-2-yloxy)-etanon;

(E)-1-[(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propenon;

1-((3aR,6aR)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahidropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-clo-4-triflometoxy-phenoxy)-etanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-pyrol-1-yl-phenoxy)-etanon;

- 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-3-metoxy-benzonitril;
- 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-benzonitril;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-phenoxy-etanon;
- 2-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-5-triflometoxy-benzonitril;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(2-isopropyl-5-metylphenoxy)etanon;
- (1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(6-triflometoxy-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;
- (1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(5-triflometoxy-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;
- 1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;
- 1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)propan-1-on;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)propan-1-on;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-xyclopropylphenyl)propan-1-on;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-[3-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)-etanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-bromo-4-triflometoxy-phenoxy)-etanon;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aR)-5-(4'-clo-biphenyl-4-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-3-isopropyl-benzonitril;

2-(2-Axetyl-phenoxy)-1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-etanon;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-5-isopropyl-2-metyl-benzonitril;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aR)-5-(naphthalene-2-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(4-metoxy-naphthalene-2-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-3-etoxy-benzonitril;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-flo-4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-2-isopropyl-phenoxy)-etanon;

[(3aS,6aS)-5-(4'-clo-biphenyl-4-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-(R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl-metanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(4'-clo-biphenyl-4-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-[2-(tetrahydro-furan-2-yl)-phenoxy]-etanon;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aR)-5-(4-methoxy-naphthalene-2-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-tert-butyl-phenoxy)-etanon;

[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[trans-4-(4-clo-phenyl)-xyclohexyl]-metanon;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-flo-4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-pyridin-3-ylphenoxy)etanon;

4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-oxopropyl]-2-metyl-5-propan-2-ylbenzonitril;

4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-oxopropyl]-3-propan-2-ylbenzonitril;

[(3aR,6aR)-5-[1-(4-clophenyl)piperidin-4-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(1H-benzotriazol-5-yl)metanon;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(4-propan-2-yloxynaphthalen-2-yl)metanon;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(4-propan-2-yloxyquinolin-2-yl)metanon;

1-[(3aR,6aR)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on;

4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxoetoxy]-2-metyl-5-propan-2-ylbenzonitril;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[1-(2,2,2-trifloetoxy)isoquinolin-3-yl]metanon;

1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-bromo-2-tert-butylphenoxy)etanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-bromo-2-tert-butylphenoxy)etanon;

4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxoetoxy]-3-tert-butylbenzonitril;

4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxoetoxy]-3-tert-butylbenzonitril;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-[1-metyl-5-(triflometoxy)indol-2-yl]metanon;

1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-[4-(triflometoxy)phenoxy]etanon;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-(1-etoxyisoquinolin-3-yl)metanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-tert-butyl-4-metoxyphenoxy)etanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-etoxyquinolin-2-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-(2,2,2-trifloetoxy)quinolin-2-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-xyclobutoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-bromo-6-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-bromo-6-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-xyclopropyl-6-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-(2,2,2-trifloetoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon;

(1H-benzotriazol-5-yl)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-clo-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-yl)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-clo-phenyl)-piperazin-1-carbonyl]-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl}-metanon;

và các muối được dụng của nó.

Các ví dụ cụ thể khác về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ

trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

trans-3,5-diclobenzyl 2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)-etanon;

và các muối được dụng của nó.

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể khác về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được chọn từ

trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

trans-3,5-diclobenzyl 2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbonyl)hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)-etanon;

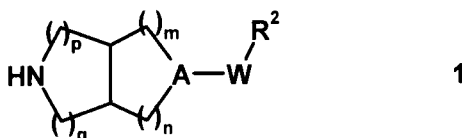
và các muối được dụng của nó.

Quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả cũng là một đối tượng của sáng chế.

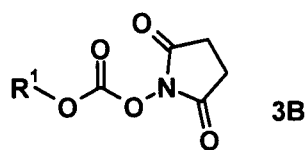
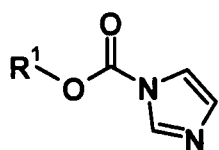
Việc điều chế các hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Quy trình tổng hợp theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ chung sau đây. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành các phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra đã được người có trình độ trong lĩnh vực biết. Trong trường hợp hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang được tạo ra trong phản ứng thì các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân

không đối quang này có thể được tách ra bằng các phương pháp được mô tả ở đây hoặc đã được người có trình độ trong lĩnh vực biết ví dụ như sắc ký hoặc kết tinh (không đối xứng). Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng cho các quy trình nêu trong bản mô tả có ý nghĩa như nêu ở đây.

Các hợp chất có công thức chung (I) có thể được tổng hợp từ tiền chất amin có công thức 1 và các chất phản ứng thích hợp, sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực.



Ví dụ, amin có công thức 1 được cho phản ứng với cloformat este thích hợp có công thức $R^1-O-C(O)-Cl$ (2), hoặc với imidazol-1-carboxylat este có công thức (3A), hoặc với dẫn xuất suxinimidyl cacbonat có công thức (3B), tạo ra hợp chất có công thức (I) trong đó Y là $-OC(O)-$.



Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, nước, hoặc các hỗn hợp của nó, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ, ví dụ trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

Các cloformat este 2 mua được trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp từ rượu tương ứng có công thức R^1-OH , bằng cách cho phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (ví dụ diphosgen, triphosgen), như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Imidazol-1-carboxylat este 3A được tổng hợp từ các rượu tương ứng có công thức R^1-OH , bằng cách cho phản ứng với 1,1'-carbonyldiimidazol. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng, trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran hoặc

axetonitril. Imidazol-1-carboxylat este 3A thông thường không được phân lập nhưng cho phản ứng trực tiếp với các amin có công thức 1 như được mô tả ở trên.

Dẫn xuất succinimidyl cacbonat 3B được tổng hợp từ các rượu tương ứng có công thức R^1-OH , bằng cách cho phản ứng với N,N'-disuccinimidyl cacbonat. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng, trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc axetonitril, tùy ý với sự có mặt của bazơ, ví dụ trietylamin. Dẫn xuất succinimidyl cacbonat 3B thường không được phân lập nhưng cho phản ứng trực tiếp với các amin có công thức 1 như được mô tả ở trên.

Các rượu có công thức R^1-OH mua được trên thị trường hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả hoặc đã biết trong lĩnh vực.

Theo cách khác, amin có công thức 1 được cho phản ứng với N-(clocarbonyl)amin thích hợp có công thức $R^1-N(R^7)-C(O)-Cl$ (4), hoặc, trong trường hợp nếu R^7 là H, cho phản ứng với isoxyanat có công thức R^1-NCO (5), tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là $-NR^7C(O)-$.

Các N-(clocarbonyl)amin (4) được tổng hợp từ các amin tương ứng có công thức $R^1-N(R^7)H$ bằng cách cho phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen, như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Các isoxyanat 5 mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế từ các amin tương ứng có công thức R^1-NH_2 , bằng cách cho phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (ví dụ diphosgen, triphosgen, 1,1'-carbonyldiimidazol), như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Theo cách khác, amin có công thức 1 được cho phản ứng với axit carboxylic thích hợp có công thức R^1-COOH (6) tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó Y là $-C(O)-$. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân liên hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dicyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflorophosphat, trong các dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-40^\circ C$ đến $80^\circ C$ với sự có mặt hoặc không có mặt

của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

Amin có công thức 1 cũng có thể được cho phản ứng với các chất phản ứng axyl hóa thích hợp như axyl clorua có công thức $R^1\text{--COCl}$ (7) để tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là --C(O)-- . Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, với sự có mặt của bazơ như trietylamin hoặc 4-metylmorpholin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C .

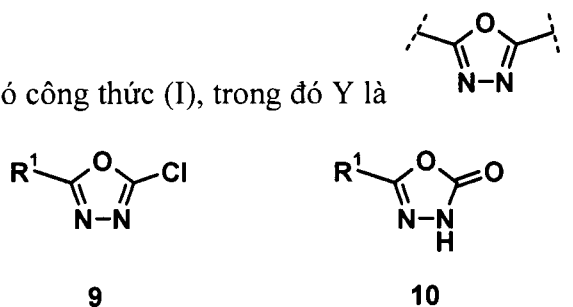
Các axit carboxylic (6) và axyl halogenua (7) mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế như được mô tả trong bản mô tả hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

Theo cách khác, amin có công thức 1 được cho phản ứng với sulfonyl clorua thích hợp có công thức $R^1\text{--SO}_2\text{Cl}$ (8), tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là $\text{--S(O)}_2\text{--}$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, nước, hoặc các hỗn hợp của nó, với sự có mặt của bazơ, ví dụ trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

Sulfonyl clorua (8) mua được trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp như được mô tả trong bản mô tả hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

Theo cách khác, amin có công thức 1 được cho phản ứng với chất phản ứng clo-oxadiazol thích hợp có công thức chung 9, hoặc với chất phản ứng oxadiazolon có công

thức 10, tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó Y là



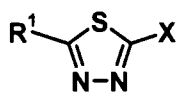
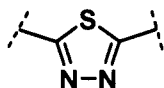
Trong trường hợp nếu các hợp chất có công thức (I) được tạo ra từ amin có công thức 1 và clo-oxadiazol có công thức 9, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trietylamin, hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, trong dung môi như toluen, etanol, N,N-dimetylformamit, hoặc 1,4-dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C .

Trong trường hợp nếu các hợp chất có công thức (I) được tạo ra từ amin có công thức 1 và oxadiazolon có công thức 10, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân liên hợp, ví dụ benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoni hexaflophosphat và bazơ, ví dụ diisopropyletylamin hoặc 4-metylmorpholin, trong dung môi như N,N-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

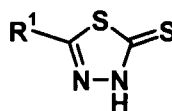
Oxadiazolon có công thức 10 mua được trên thị trường hoặc có thể được tạo ra như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Clo-oxadiazol có công thức 9 mua được trên thị trường hoặc có thể được tạo ra từ các oxadiazolon tương ứng, bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng halogen hóa thích hợp, ví dụ phospho oxyclorua và/hoặc phospho pentaclorua, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 120°C.

Theo cách khác, amin có công thức 1 được cho phản ứng với chất phản ứng halo-thiadiazol thích hợp có công thức chung 11 (X = Cl hoặc Br), hoặc với chất phản ứng thiadiazolthion có công thức 12, tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là



11



12

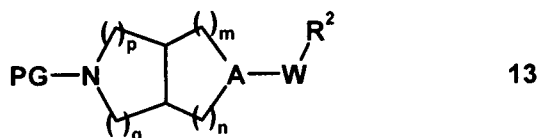
Trong trường hợp nếu các hợp chất có công thức (I) được tạo ra từ amin có công thức 1 và halo-thiadiazol có công thức 11, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trietylamin hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, trong dung môi như toluen, etanol, N,N-dimetylformamit hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C.

Trong trường hợp nếu các hợp chất có công thức (I) được tạo ra từ amin có công thức 1 và thiadiazolthion có công thức 12, phản ứng này được thực hiện trong dung môi như etanol hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Các thiadiazolthion có công thức 12 mua được trên thị trường hoặc có thể được tạo ra như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Các halo-thiadiazol có công thức 11 mua được trên thị trường hoặc có thể được tạo ra như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Các amin có công thức chung 1 được tổng hợp từ các tiền chất được bảo vệ thích hợp 13.

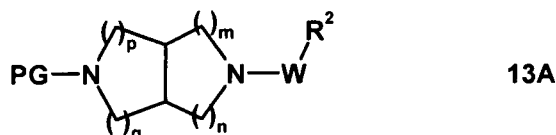


Các nhóm bảo vệ thích hợp (PG) là tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl và benzyloxycarbonyl được thế như 3,5-diclo benzyloxycarbonyl. Việc loại bảo vệ của các sản phẩm trung gian 13 có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã biết trong lĩnh vực.

Ví dụ, trong trường hợp nếu PG là benzyloxycarbonyl được thế tùy ý, việc loại bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa ở các áp suất trong nằm trong khoảng từ 1 bar đến 100 bar, với sự có mặt của một chất xúc tác thích hợp như paladi trên than hoạt tính, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C trong các dung môi như metanol hoặc etanol.

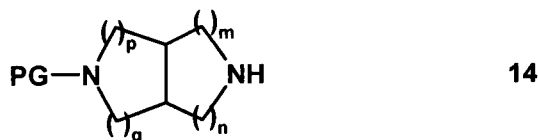
Theo cách khác, trong trường hợp nếu PG là tert-butoxycarbonyl, việc loại bảo vệ có thể được thực hiện với sự có mặt của một axit thích hợp, ví dụ axit clohydric hoặc axit trifloaxetic, trong dung môi như nước, 2-propanol, diclometan, hoặc 1,4-dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C.

Carbamat có công thức 13, trong đó A là N được thể hiện bằng công thức chung 13A.



PG là nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl và benzyloxycarbonyl được thế như 3,5-diclo benzyloxycarbonyl.

Carbamat có công thức 13A có thể được tạo ra từ các tiền chất amin có công thức chung 14 bằng cách cho phản ứng với các chất phản ứng thích hợp, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



Ví dụ, 14 được cho phản ứng với các tác nhân alkyl hóa có công thức chung $X-CR^3R^4-R^2$ (15) trong đó X là nhóm rời chuyển như Cl, Br, I, hoặc OSO_2CH_3 , tạo ra hợp chất có công thức 13A, trong đó W là $-CR^3R^4-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit, với sự có mặt của bazơ, ví dụ triethylamin hoặc kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $100^\circ C$.

Theo cách khác, đối với các hợp chất có công thức 13A, trong đó W là $-CR^3R^4-$, R^4 là hydro, alkyl hoặc xycloalkyl, và R^3 là H, amin có công thức 14 được cho phản ứng với các aldehyt hoặc các keton có công thức chung $R^4-C(O)-R^2$ (16) trong phản ứng amin hóa khử, tạo ra hợp chất có công thức 13A. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân khử thích hợp, ví dụ natri bohýdrua hoặc natri triaxetoxýbohýdrua, trong dung môi như metanol, axit axetic, tetrahydrofuran, 1,2-dicloetan hoặc các hỗn hợp của nó, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $50^\circ C$.

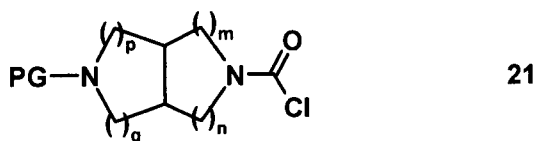
Theo cách khác, amin có công thức 14 được cho phản ứng với axit carboxylic thích hợp có công thức R^2-COOH (17), tạo ra các hợp chất có công thức 13A, trong đó W là $-C(O)-$. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân liên hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, trong các dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-40^\circ C$ đến $80^\circ C$ với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như triethylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

Theo cách khác, amin có công thức 14 được cho phản ứng với sulfonyl clorua thích hợp có công thức R^2-SO_2Cl (18), tạo ra các hợp chất có công thức 13A, trong đó W là $-$

$S(O_2)-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, nước, hoặc các hỗn hợp của nó, với sự có mặt của bazơ, ví dụ triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

Theo cách khác, amin có công thức 14 được cho phản ứng với N-(clocarbonyl)amin thích hợp có công thức $R^2-N(R^6)-C(O)-Cl$ (19) tạo ra các hợp chất có công thức 13A, trong đó W là $-C(O)-NR^6-$, hoặc với isoxyanat có công thức R^2-NCO (20), tạo ra các hợp chất có công thức 13A, trong đó W là $-C(O)-NR^6-$ và R^6 là H.

Theo cách khác, amin có công thức 14 được cho phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (diphosgen, triphosgen) với sự có mặt của bazơ (ví dụ pyridin, triethylamin) trong dung môi như diclometan hoặc tetrahydrofuran, để tạo ra N-(clocarbonyl)amin tương ứng có công thức 21, sau đó được cho phản ứng với amin có công thức $HN(R^6)R^2$ (22), với sự có mặt của bazơ như triethylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, tạo ra các hợp chất có công thức 13A, trong đó W là $-C(O)-NR^6-$.



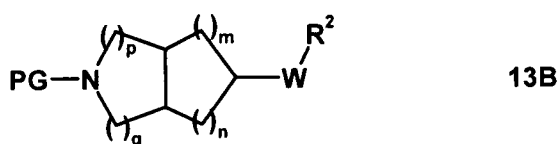
Theo cách khác, amin có công thức 14 được cho phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (diphosgen, triphosgen) với sự có mặt của bazơ (ví dụ pyridin, triethylamin), trong dung môi như diclometan hoặc tetrahydrofuran, tạo ra N-(clocarbonyl)amin tương ứng có công thức 21, sau đó được cho phản ứng với các amin có công thức H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA hoặc H-AF, với sự có mặt của bazơ như triethylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, tạo ra các hợp chất có công thức 13A, trong đó W là $-C(O)-$ và R^2 là O, P, Q, R, T, U, V, X, AA hoặc AF.

Các N-(clocarbonyl)amin có công thức 19 được tổng hợp từ các amin tương ứng 22 bằng cách cho phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (diphosgen, triphosgen) như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

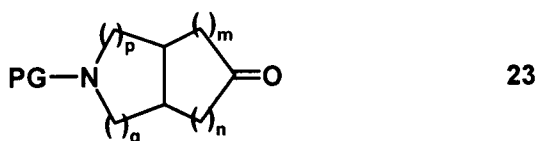
Các isoxyanat có công thức 20 mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế từ các amin tương ứng có công thức R^2-NH_2 , bằng cách cho phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (ví dụ diphosgen, triphosgen, 1,1'-carbonyldiimidazol) như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Các amin có công thức 14, các tác nhân alkyl hóa 15, các aldehyt/các keton 16, các axit carboxylic có công thức 17, sulfonyl clorua có công thức 18, và các amin có công thức 22 mua được trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Carbamat có công thức 13 trong đó A là CR^5 và R^5 là H được đại diện bằng công thức chung 13B, trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl và benzyloxycarbonyl được thế như 3,5-diclo benzyloxycarbonyl.

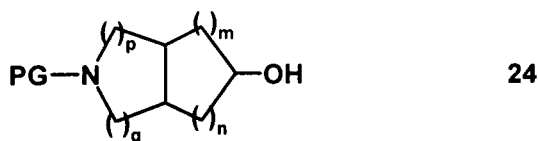


Hợp chất 13B, trong đó W là $-NR^6-$, được tạo ra từ keton có công thức 23 bằng cách cho phản ứng với amin có công thức $HN(R^6)R^2$ (22) với sự có mặt tác nhân khử thích hợp, ví dụ natri bohýdrua hoặc natri triaxetoxýbohýdrua, trong dung môi như metanol, axit axetic, tetrahydrofuran, 1,2-dicloetan, hoặc các hỗn hợp của nó, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C.



Các keton có công thức 23 và các amin có công thức 22 mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Hợp chất 13B, trong đó W là $-O-$ hoặc $-S-$, được điều chế từ rượu có công thức 24 sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã biết trong lĩnh vực.



Ví dụ, rượu có công thức 24 ở nhiệt độ trong phòng được cho phản ứng với phenol HO-R^2 hoặc thiophenol HS-R^2 với sự có mặt của triphenylphosphin và dialkylazodicarboxylat, ví dụ diisopropylazodicarboxylat hoặc diethylazodicarboxylat, trong dung môi như toluen, diclometan, hoặc tetrahydrofuran, tạo ra hợp chất có công thức 13B, trong đó W là $-\text{O}-$ hoặc $-\text{S}-$.

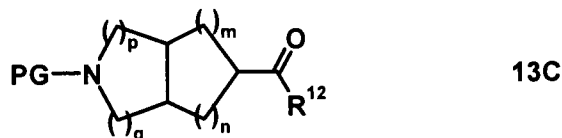
Trong trường hợp trong đó W là $-\text{O}-$ hoặc và R^2 là B, các hợp chất có công thức 13B cũng có thể được tạo ra từ rượu có công thức 24 theo trình tự ba bước. Do đó, hợp chất có công thức 24 được phản ứng trong bước 1 ở nhiệt độ trong phòng với alkyl este của axit 2,4-dihydroxybenzoic với sự có mặt của triphenylphosphin và dialkylazodicarboxylat, ví dụ diisopropylazodicarboxylat hoặc diethylazodicarboxylat, trong dung môi như toluen, diclometan hoặc tetrahydrofuran, chuyển hóa nhóm hydroxy thành phần tử thế 3-hydroxy-4-(alkoxycarbonyl)-phenyl ete. Phần tử thế này được thủy phân trong bước 2 thành nhóm 3-hydroxy-4-carboxyphenyl tương ứng, sử dụng bazơ như natri hydroxit trong nước và với sự có mặt của các đồng dung môi như tetrahydrofuran và/hoặc metanol hoặc etanol. Trong bước 3, sản phẩm trung gian 3-hydroxy-4-carboxyphenyl ete có thể phải qua sự sắp xếp lại Curtius như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ bằng cách sử dụng diphenylphosphoryl azit, trong dung môi như toluen, với sự có mặt của bazơ, ví dụ triethylamin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 110°C , tạo ra 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl ete tương ứng có công thức 13B, trong đó W là $-\text{O}-$ và R^2 là B.

Theo cách khác, sự chuyển hóa của rượu có công thức 24 thành metansulfonat tương ứng sử dụng metansulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ, ví dụ triethylamin, trong dung môi như diclometan hoặc tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến $+30^\circ\text{C}$, và xử lý sản phẩm trung gian metansulfonat bằng phenol HO-R^2 hoặc thiophenol HS-R^2 với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trong dung môi như N,N-dimetylformamit hoặc axetonitril, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C , tạo ra hợp chất có công thức 13B, trong đó W là $-\text{O}-$ hoặc $-\text{S}-$.

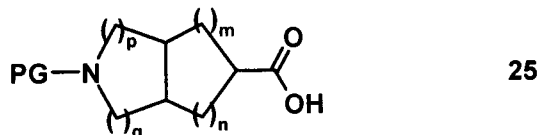
Hợp chất 13B, trong đó W là $-\text{SO}_2-$, được tạo ra từ hợp chất 13B, trong đó W là $-\text{S}-$ bằng cách oxi hóa bằng chất phản ứng thích hợp, ví dụ hydro peroxit hoặc axit 3-cloperbenzoic, trong dung môi như axit formic, axit axetic, hoặc diclometan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C .

Rượu có công thức 24 được tạo ra từ các keton có công thức 23 sử dụng tác nhân khử thích hợp, ví dụ natri bohydrua, trong dung môi như metanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C.

Carbamat có công thức 13 trong đó A là CR⁵, R⁵ là H, và W là -C(O)-N(R⁶)- được đại diện bằng công thức chung 13C, trong đó R¹² là N(R⁶)R², O, P, Q, R, T, U, V, X, AA hoặc AF.



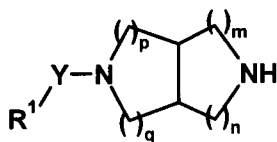
Amit có công thức 13C được tạo ra từ axit carboxylic có công thức 25 bằng phản ứng liên hợp với amin có công thức HN(R⁶)R² (22), H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA hoặc H-AF.



Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân liên hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, trong các dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 80°C với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

Các axit carboxylic có công thức 25 mua được trên thị trường hoặc có thể được tạo ra như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Các hợp chất có công thức (I), trong đó A là N có thể được tạo ra từ các tiền chất amin có công thức chung 26 bằng cách cho phản ứng với các chất phản ứng thích hợp, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



26

Ví dụ, amin có công thức 26 được cho phản ứng với các tác nhân alkyl hóa có công thức chung $X-CR^3R^4-R^2$ (15) trong đó X là nhóm rời chuyển như Cl, Br, I, hoặc OSO_2CH_3 , tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó A là N và W là $-CR^3R^4-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit, với sự có mặt của bazơ, ví dụ triethylamin hoặc kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $100^\circ C$.

Theo cách khác, amin có công thức 26 được cho phản ứng với các aldehyt hoặc các keton có công thức chung $R^4-C(O)-R^2$ (16) trong phản ứng amin hóa khử, tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó A là N, W là $-CR^3R^4-$, R^4 là hydro, alkyl hoặc xycloalkyl, và R^3 là H. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân khử thích hợp, ví dụ natri bohýdrua hoặc natri triaxetoxýbohýdrua, trong dung môi như metanol, axit axetic, tetrahydrofuran, 1,2-dicloetan hoặc các hỗn hợp của nó, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $50^\circ C$.

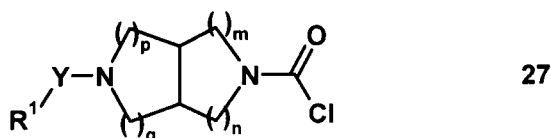
Theo cách khác, amin có công thức 26 được cho phản ứng với axit carboxylic thích hợp có công thức R^2-COOH (17), tạo ra các hợp chất có công thức (I) trong đó A là N và W là $-C(O)-$. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân liên hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, trong các dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-40^\circ C$ đến $80^\circ C$ với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như triethylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

Theo cách khác, amin có công thức 26 được cho phản ứng với sulfonyl clorua thích hợp có công thức R^2-SO_2Cl (18), tạo ra hợp chất có công thức (I) trong đó A là N và W là $-S(O_2)-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, nước, hoặc các hỗn hợp của

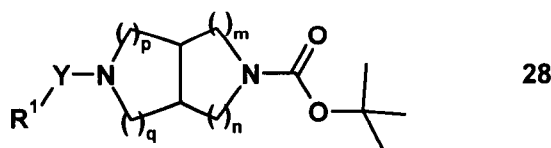
nó, với sự có mặt của bazơ, ví dụ triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

Theo cách khác, amin có công thức 26 được cho phản ứng với N-(clocarbonyl)amin thích hợp có công thức $R^2-N(R^6)-C(O)-Cl$ (19) tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó A là N và W là $C(O)-NR^6$, hoặc với isoxyanat R^2-NCO (20), tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó A là N, W là $-C(O)-NR^6-$ và R^6 là H.

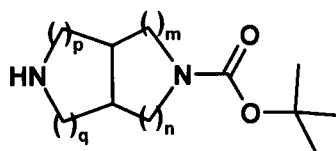
Theo cách khác, amin có công thức 26 được cho phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (diphosgen, triphosgen) với sự có mặt của bazơ (ví dụ pyridin, triethylamin), trong dung môi như diclometan hoặc tetrahydrofuran, tạo ra N-(clocarbonyl)amin tương ứng có công thức 27, sau đó được cho phản ứng với amin có công thức H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA hoặc H-AF với sự có mặt của bazơ như triethylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó A là N, W là $-C(O)-$ và R^2 là O, P, Q, R, T, U, V, X, AA hoặc AF.



Các amin có công thức 26 có thể được tổng hợp từ các dẫn xuất tert-butyl carbamat của chúng có công thức 28 bằng cách loại bảo vệ carbamat. Việc loại bảo vệ có thể được thực hiện với sự có mặt của một axit thích hợp, ví dụ axit clohydric hoặc axit trifloaxetic, trong dung môi như nước, 2-propanol, diclometan, hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C.



tert-Butyl carbamat 28 có thể được tổng hợp từ tiền chất các amin có công thức 29 và các chất phản ứng thích hợp, sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực.



29

Ví dụ, amin có công thức 29 được cho phản ứng với cloformat este thích hợp có công thức $R^1-O-C(O)-Cl$ (2), hoặc với imidazol-1-carboxylat este có công thức (3A) hoặc với dẫn xuất suxinimidyl cacbonat có công thức (3B), tạo ra các hợp chất có công thức 28, trong đó Y là $-OC(O)-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, nước, hoặc các hỗn hợp của nó, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ, ví dụ trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

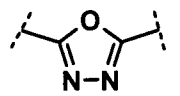
Theo cách khác, amin có công thức 29 được cho phản ứng với N-(cloracarbonyl)amin thích hợp có công thức $R^1-N(R^7)-C(O)-Cl$ (4) tạo ra các hợp chất có công thức 28, trong đó Y là $-NR^7C(O)-$, hoặc với isoxyanat có công thức R^1-NCO (5) tạo ra các hợp chất có công thức 28, trong đó Y là $-NR^7C(O)-$ và R^7 là H.

Theo cách khác, amin có công thức 29 được cho phản ứng với axit carboxylic thích hợp có công thức R^1-COOH (6) tạo ra các hợp chất có công thức 28, trong đó Y là $-C(O)-$. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân liên hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimitt, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimitt hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflorophosphat, trong các dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-40^\circ C$ đến $80^\circ C$ với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

Amin có công thức 29 cũng có thể được cho phản ứng với các chất phản ứng axyl hóa thích hợp, như axyl clorua có công thức R^1-COCl (7) để tạo ra các hợp chất có công thức 28, trong đó Y là $-C(O)-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, với sự có mặt của bazơ như trietylamin hoặc 4-metylmorpholin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $80^\circ C$.

Theo cách khác, amin có công thức 29 được cho phản ứng với sulfonyl clorua thích hợp, có công thức R^1-SO_2Cl (8), tạo ra các hợp chất có công thức 28, trong đó Y là $-S(O_2)-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, nước, hoặc các hỗn hợp của nó, với sự có mặt của bazơ, ví dụ trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

Theo cách khác, amin có công thức 29 được cho phản ứng với chất phản ứng clo-oxadiazol thích hợp có công thức chung 9, hoặc với chất phản ứng oxadiazolon có công

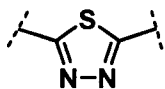


thức 10, tạo ra các hợp chất có công thức 28, trong đó Y là

Trong trường hợp nếu hợp chất có công thức 28 được tạo ra từ amin có công thức 29 và clo-oxadiazol có công thức 9, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trietylamin, hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, trong dung môi như toluen, etanol, N,N-dimetylformamit, hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $20^\circ C$ đến $150^\circ C$.

Trong trường hợp nếu hợp chất có công thức 28 được tạo ra từ amin có công thức 29 và oxadiazolon có công thức 10, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân liên hợp, ví dụ benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoni hexafluorophosphat, và bazơ, ví dụ diisopropyletylamin hoặc 4-metylmorpholin, trong dung môi như N,N-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $20^\circ C$ đến $100^\circ C$, như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành).

Theo cách khác, amin có công thức 29 được cho phản ứng với chất phản ứng halo-thiadiazol thích hợp có công thức chung 11 (X là Cl hoặc Br), hoặc với chất phản ứng thiadiazolthion có công thức 12, tạo ra các hợp chất có công thức 28, trong đó Y là



Trong trường hợp nếu hợp chất có công thức 28 được tạo ra từ amin có công thức 29 và halo-thiadiazol có công thức 11, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trietylamin, hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, trong

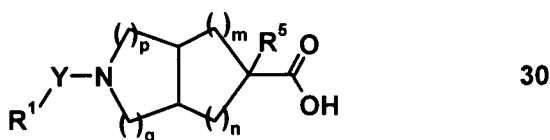
dung môi như toluen, etanol, N,N-dimetylformamit, hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C.

Trong trường hợp nếu hợp chất có công thức 28 được tạo ra từ amin có công thức 29 và thiadiazolthion có công thức 12, phản ứng này được thực hiện trong dung môi như etanol hoặc N,N-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Theo cách khác, amin có công thức 29 được axyl hóa bằng haloalkanoyl halogenua, ví dụ bromoaxetyl clorua, với sự có mặt của bazơ, ví dụ trietylamin, trong dung môi như diclometan hoặc tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến +20°C, tạo ra sản phẩm trung gian haloalkanamit tương ứng, với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, trong dung môi như N,N-dimetylformamit qua phản ứng thay thế ái nhân bằng phenol được thế, tạo ra các hợp chất có công thức 28, trong đó Y là -C(O)- và R¹ là phenoxyalkyl được thế.

Các amin có công thức 29 mua được trên thị trường hoặc có thể được tạo ra như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

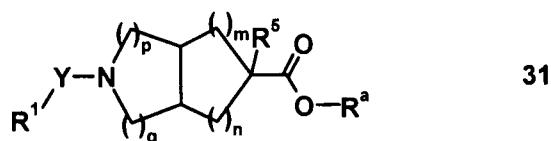
Các hợp chất có công thức (I), trong đó A là CR⁵ và W là -C(O)-N(R⁶)- có thể được tạo ra từ các tiền chất axit carboxylic có công thức chung 30 bằng cách cho phản ứng với các chất phản ứng amin thích hợp có công thức chung HN(R⁶)R², H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA hoặc H-AF bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



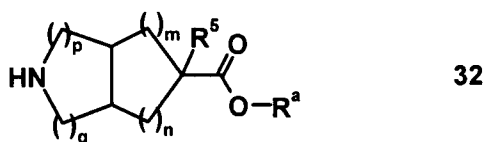
Ví dụ, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân liên hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, trong các dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 80°C với sự có mặt hoặc không có mặt

của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

Các axit carboxylic có công thức 30 có thể được tạo ra từ các tiền chất este tương ứng 31, trong đó R^a là alkyl thấp, ví dụ methyl hoặc etyl, sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali hydroxit, natri hydroxit, hoặc lithi hydroxit, trong các dung môi như nước, metanol, etanol, tetrahydrofuran, hoặc các hỗn hợp của nó, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C.



Các hợp chất có công thức 31 có thể được tổng hợp từ tiền chất các amin có công thức 32 và các chất phản ứng thích hợp, sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực.



Ví dụ, amin có công thức 32 được cho phản ứng với cloformat este thích hợp có công thức $R^1-O-C(O)-Cl$ (2), hoặc với imidazol-1-carboxylat este có công thức 3, tạo ra các hợp chất có công thức 31, trong đó Y là $-OC(O)-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, nước, hoặc các hỗn hợp của nó, với sự có mặt của bazơ, ví dụ trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

Theo cách khác, amin có công thức 32 được cho phản ứng với N-(clocarbonyl)amin thích hợp có công thức $R^1-N(R^7)-C(O)-Cl$ (4) tạo ra các hợp chất có công thức 31, trong đó Y là $-NR^7C(O)-$, hoặc với isoxyanat có công thức R^1-NCO (5) tạo ra các hợp chất có công thức 31, trong đó Y là $-NR^7C(O)-$ và R^7 là H.

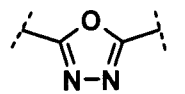
Theo cách khác, amin có công thức 32 được cho phản ứng với axit carboxylic thích hợp có công thức R^1-COOH (6) tạo ra các hợp chất có công thức 31, trong đó Y là $-C(O)-$. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân liên hợp như 1,1'-

carbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, trong các dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 80°C với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimethylamino)pyridin.

Amin có công thức 32 cũng có thể được cho phản ứng với các chất phản ứng axyl hóa thích hợp, như axyl clorua có công thức R^1-COCl (7) để tạo ra các hợp chất có công thức 31, trong đó Y là $-C(O)-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, với sự có mặt của bazơ như trietylamin hoặc 4-metylmorpholin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C.

Theo cách khác, amin có công thức 32 được cho phản ứng với sulfonyl clorua thích hợp có công thức R^1-SO_2Cl (8), tạo ra các hợp chất có công thức 31, trong đó Y là $-S(O_2)-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, nước, hoặc các hỗn hợp của nó, với sự có mặt của bazơ, ví dụ trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

Theo cách khác, amin có công thức 32 được cho phản ứng với chất phản ứng clo-oxadiazol thích hợp có công thức chung 9, hoặc với chất phản ứng oxadiazolon có công



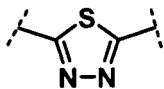
thức 10, tạo ra các hợp chất có công thức 31, trong đó Y là

Trong trường hợp nếu hợp chất có công thức 31 được tạo ra từ amin có công thức 32 và clo-oxadiazol có công thức 9, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trietylamin, hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, trong dung môi như toluen, etanol, N,N-dimetylformamit, hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C.

Trong trường hợp nếu hợp chất có công thức 31 được tạo ra từ amin có công thức 32 và oxadiazolon có công thức 10, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt tác nhân

liên hợp, ví dụ benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoni hexaflophosphat, và bazơ, ví dụ diisopropyletylamin hoặc 4-metylmorpholin, trong dung môi như N,N-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

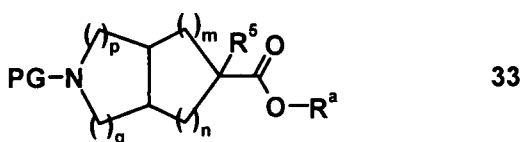
Theo cách khác, amin có công thức 32 được cho phản ứng với chất phản ứng halo-thiadiazol thích hợp có công thức chung 11 (X is Cl hoặc Br), hoặc với chất phản ứng thiadiazolthion có công thức 12, tạo ra các hợp chất có công thức 31, trong đó Y là



Trong trường hợp nếu hợp chất có công thức 31 được tạo ra từ amin có công thức 32 và halo-thiadiazol có công thức 11, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trietylamin, hoặc 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, trong dung môi như toluen, etanol, N,N-dimetylformamit hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C.

Trong trường hợp nếu hợp chất có công thức 31 được tạo ra từ amin có công thức 32 và thiadiazolthion có công thức 12, phản ứng này được thực hiện trong dung môi như etanol hoặc N,N-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C, như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

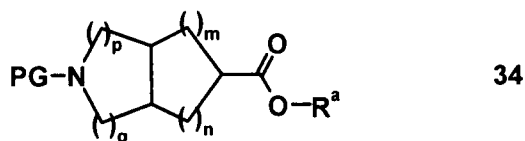
Các amin có công thức chung 32 được tổng hợp từ các tiền chất được bảo vệ thích hợp 33.



Các nhóm bảo vệ thích hợp (PG) là tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl. Việc loại bảo vệ của các sản phẩm trung gian 33 có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã biết trong lĩnh vực.

Ví dụ, trong trường hợp nếu PG là benzyloxycarbonyl, việc loại bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa ở các áp suất trong nằm trong khoảng từ 1 bar đến 100 bar, với sự có mặt của một chất xúc tác thích hợp như paladi trên than hoạt tính, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C, trong các dung môi như metanol hoặc etanol.

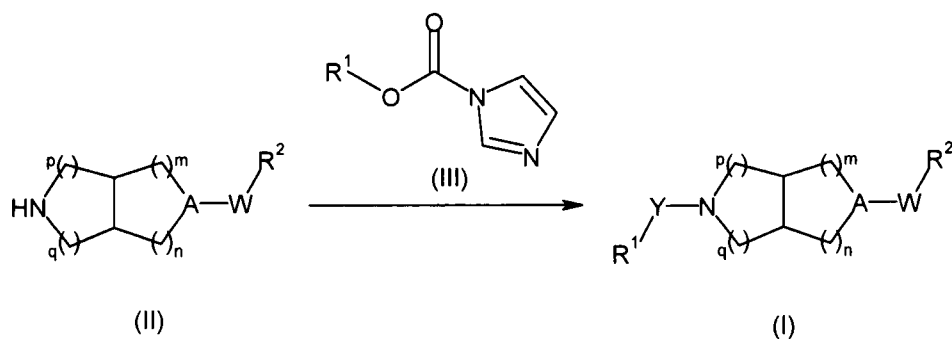
Theo cách khác, trong trường hợp nếu PG là tert-butoxycarbonyl, việc loại bảo vệ có thể được thực hiện với sự có mặt của một axit thích hợp, ví dụ axit clohydric hoặc axit trifloaxetic, trong dung môi như nước, 2-propanol, diclometan, hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C.



Các phần tử thế R^5 có thể được đưa vào bất đầu từ tiền chất este có công thức 34, sử dụng chất phản ứng thích hợp và các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, este có công thức 34 được cho phản ứng với các tác nhân alkyl hóa có công thức chung R^5-X trong đó R^5 là alkyl hoặc xycloalkyl và X là nhóm rời chuyển như Cl, Br, I, hoặc OSO_2CH_3 , tạo ra hợp chất có công thức 33, trong đó R^5 là alkyl hoặc xycloalkyl. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của một bazơ thích hợp, ví dụ natri hydrua, lithi diisopropylamit, lithi bis(trimetylsilyl)amit, hoặc lithi pyrolidua, trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc toluen, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến +50°C.

Các este có công thức 34, trong đó R^a là metyl hoặc etyl, được tạo ra từ các axit cacboxylic có công thức 25, sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, axit cacboxylic có công thức 25 được alkyl hóa bằng metyl iodua hoặc etyl bromua, với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali cacbonat, trong dung môi như N,N-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến +30°C, tạo ra metyl hoặc etyl este có công thức 34, một cách tương ứng.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (II) với sự có mặt của hợp chất có công thức (III);



trong đó R^1 , R^2 , A, W, m, n, p và q là như được xác định ở trên, Y là -OC(O)-.

Cụ thể, với sự có mặt tác nhân liên hợp như O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexafluorophosphat, trong dung môi như N,N-dimetylformamit, với sự có mặt của bazơ như 4-metylmorpholin và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ hồi lưu, cụ thể là nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng.

Ngoài ra, đối tượng của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả để dùng làm chất có tác dụng điều trị bệnh.

Tương tự, đối tượng của sáng chế là dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.

Một đối tượng của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh thận, các tình trạng bệnh của gan, các tình trạng viêm, các bệnh về hệ hô hấp, Các tình trạng bệnh của mạch và tim mạch, các bệnh xơ hóa, bệnh ung thư, các bệnh về mắt, Các tình trạng bệnh chuyển hóa, ứ mật và các dạng bệnh khác của chứng ngứa mạn tính và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Các tình trạng bệnh của thận bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tổn thương thận cấp tính và bệnh thận mạn tính bị và không bị protein niệu bao gồm bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Chi tiết hơn, bệnh này bao gồm sự thanh thải creatinin giảm và tốc độ lọc tiểu cầu giảm, micro-albumin niệu, albumin niệu và protein niệu, xơ cứng động mạch thận có sự giãn nở cuộn nâng màng mao mạch bị hoặc không bị tăng sinh tế bào đáng kể (cụ thể là bệnh thận đái tháo đường và thoái hóa dạng tinh bột), chứng huyết khối ổ của mao mạch tiểu cầu (cụ thể là các bệnh mao mạch của chứng huyết khối), hoại tử dạng fibrin toàn bộ, tổn thương thiếu máu cục bộ, xơ cứng thận ác tính (như sự co do chứng thiếu máu cục bộ, dòng máu đến thận giảm và bệnh động mạch thận), phồng và tăng sinh nội mao mạch (nội mô và màng nâng cuộn mao mạch) và/hoặc các tế bào ngoại mao mạch (hình liềm) như trong toàn bộ tình trạng viêm thận tiểu cầu, xơ hóa tiểu cầu phân thùy ở ổ, bệnh thận IgA, bệnh viêm mạch/ bệnh toàn thân cũng như thải bỏ mảnh ghép thận cấp và mạn tính.

Các tình trạng bệnh của gan bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xơ gan, xung huyết gan, bệnh gan ứ mật bao gồm chứng ngứa, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và thải bỏ mảnh ghép gan cấp và mạn tính.

Tình trạng viêm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm khớp, viêm xương-khớp, đa xơ cứng, luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm ruột, rối loạn bài xuất bất thường và các bệnh tương tự cũng như các bệnh viêm đường hô hấp như xơ phổi tự phát (IPF), bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD) hoặc hen phế quản mạn tính.

Các bệnh khác về hệ hô hấp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bệnh phổi thuộc nhu mô lan tỏa có các nguyên nhân bệnh khác nhau bao gồm bệnh xơ hóa do sử dụng thuốc, bệnh xơ hóa do nghề nghiệp và/hoặc môi trường gây ra, bệnh toàn thân và bệnh viêm mạch, các bệnh u hạt (bệnh saccoit, tình trạng viêm phổi siêu mẫn cảm), bệnh mạch collagen, bệnh tích protein phế nang, bệnh u hạt tế bào Langerhans, u cơ trơn mạch bạch huyết, các bệnh bẩm sinh (hội chứng Hermansky-Pudlak, bệnh xơ não đa u, bệnh u xơ thần kinh, rối loạn lưu giữ chuyển hóa, bệnh phổi mô kẽ thuộc gia đình), xơ hóa do chiếu xạ gây ra, bệnh bụi silic phổi, xơ hóa phổi do amian gây ra hoặc hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS).

Các tình trạng bệnh của hệ thần kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đau bệnh thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt, viêm thần kinh (chẳng hạn mô tế bào hình sao), bệnh thần kinh và/hoặc tự động (đái tháo đường) và các bệnh tương tự.

Các tình trạng bệnh của mạch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xơ vữa động mạch, bệnh mạch huyết khối cũng như bệnh mao mạch huyết khối, bệnh động mạch tăng sinh (như các tế bào nội mạc cơ sung phồng bao quanh bởi chất nền ngoại bào niêm mạc và hiện tượng hạch dày lên), xơ vữa động mạch, tính phù hợp của mạch giảm (như độ cứng, tính phù hợp của tâm thất giảm và tính phù hợp của mạch giảm), loạn chức năng nội mô và các bệnh tương tự.

Các tình trạng bệnh của tim mạch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hội chứng hình vành cấp, bệnh tim mạch vành, nhồi máu cơ tim, tăng áp động mạch phổi, loạn nhịp tim như rung tâm nhĩ, đột quỵ và tổn hại mạch khác.

Các bệnh xơ hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xơ hóa cơ tim và mạch, xơ hóa thận, xơ hóa gan, xơ hóa phổi, xơ hóa da, bệnh cứng bì và viêm màng bụng nang hóa.

Theo một phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối hoặc các este được dùng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa xơ hóa cơ quan hoặc da.

Theo một phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là xơ hóa ống thận mô kẽ hoặc xơ cứng động mạch thận.

Theo một phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, xơ hóa gan hoặc xơ gan.

Theo một phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là xơ phổi tự phát.

Ung thư và di căn ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, u trung biểu mô, u thần kinh đệm, caxinom gan, ung thư dạ dày ruột non và tiến triển và xâm lấn di căn của nó.

Các bệnh về mắt bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh võng mạc (tiểu đường) tăng sinh và không răng sinh, thoái hóa điểm vàng khô và ẩm liên quan đến tuổi tác (AMD), phù điểm vàng, khớp cắn động mạch/tĩnh mạch trung tâm, tổn thương chấn thương, tăng nhãn áp và các bệnh tương tự.

Các tình trạng bệnh chuyển hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh béo phì và tiểu đường.

Theo phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dùng của chúng và các este có thể được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng ngứa do ứ mật hoặc không phải do ứ mật.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh của thận, các tình trạng bệnh của gan, các tình trạng viêm, các tình trạng bệnh của hệ thần kinh, các bệnh xơ hóa và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh của thận, các tình trạng bệnh của gan và các bệnh xơ hóa.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh của thận, các tình trạng bệnh của gan, các tình trạng viêm, các tình trạng bệnh của hệ thần kinh, các bệnh xơ hóa và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh của thận, các tình trạng bệnh của gan và các bệnh xơ hóa.

Theo một phương án cụ thể, tình trạng bệnh của thận được chọn từ nhóm bao gồm tổn thương thận cấp tính, bệnh thận mạn tính, bệnh thận đái tháo đường, đào thải mảnh ghép thận cấp tính và bệnh thận dị ghép mạn tính.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, tình trạng bệnh của thận là tổn thương thận cấp tính.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, tình trạng bệnh của thận là bệnh thận mạn tính.

Theo một phương án cụ thể khác, tình trạng bệnh của thận là bệnh thận đái tháo đường.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, tình trạng bệnh của thận là đào thải mảnh ghép thận cấp tính.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, tình trạng bệnh của thận là bệnh thận dị ghép mạn tính.

Theo một phương án cụ thể, tình trạng bệnh của gan là đào thải mảnh ghép gan cấp và mạn tính

Theo một phương án cụ thể, tình trạng viêm là tình trạng viêm khớp.

Theo một phương án cụ thể, tình trạng bệnh của hệ thần kinh là đau bệnh thần kinh.

Theo phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là viêm màng bụng nang hóa.

Theo phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là bệnh xơ phổi tự phát.

Theo phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, xơ hóa gan hoặc xơ gan.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả, hợp chất này được sản xuất theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình được mô tả.

Quá trình thử nghiệm

Sản xuất ATX ở người có chiều dài đầy đủ có và không có thẻ His:

Tách dòng Autotaxin (ATX - ENPP2): cADN thu được từ các tế bào tạo huyết ở người có bán trên thị trường, ARN tổng số và được dùng làm khuôn mẫu trong PCR chồng lắp để tạo ra ENPP2 ORF ở người có chiều dài đầy đủ có hoặc không có thẻ 3'-6xHis. Các đoạn cài xen có chiều dài đầy đủ này được tách dòng vào trong vector pcADN3,1V5-His TOPO (Invitrogen). Các trình tự ADN của một số dòng vô tính đơn dòng đã được xác nhận. ADN từ dòng vô tính có chiều dài đầy đủ chính xác được sử dụng để chuyển nhiễm vào các tế bào Hek293 để xác nhận sự biểu hiện protein. Trình tự của ENPP2 đã mã hóa phù hợp với mục nhập Swissprot, Q13822, có hoặc không có thẻ 6xHis bổ sung ở đầu tận cùng C.

Lên men ATX: Protein tái tổ hợp được tạo ra bằng cách chuyển nhiễm tạm thời trên quy mô lớn trong thùng phản ứng sinh học dung tích 20L có khuấy và có kiểm soát (Sartorius). Trong quá trình phát triển và chuyển nhiễm tế bào, nhiệt độ, tốc độ khuấy, độ pH và nồng độ oxy hòa tan lần lượt được duy trì 37°C, 120 vòng/phút, 7,1 đến 30% DO. Các tế bào FreeStyle 293-F (Invitrogen) được cấy vào huyền phù trong môi trường FreeStyle 293 (Invitrogen) và được chuyển nhiễm ở mật độ khoảng $1-1,5 \times 10^6$ tế bào/mL bằng ADN plasmit ở trên bằng cách sử dụng X-tremeGENE Ro-1539 (sản phẩm trên thị trường, Roche Diagnostics) làm tác nhân tạo phức. Các tế bào được nuôi bằng dung dịch dinh dưỡng đặc (J Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (trang 193)) và được gây cảm ứng bằng natri butyrat (2 mM) sau khi chuyển nhiễm 72 giờ và được thu hoạch sau khi chuyển nhiễm 96 giờ. Mức biểu hiện được phân tích bằng phép thâm tích Tây (Western Blot), thử nghiệm enzym và/hoặc bằng sắc ký IMAC phân tích. Sau khi làm lạnh huyền phù tế bào đến 4°C trong thiết bị trao đổi nhiệt qua dòng chảy, việc tách tế bào và lọc vô trùng dịch nổi được thực hiện bằng cách lọc qua các bộ lọc Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) và Sartopore 2 XLG (Sartorius). Dịch nổi được bảo quản ở nhiệt độ 4°C trước khi tinh chế.

Tinh chế ATX: 20 lít dịch nổi nuôi cấy được điều hòa để siêu lọc bằng cách bổ sung Brij 35 đến nồng độ cuối cùng là 0,02% và bằng cách điều chỉnh độ pH đến 7,0 sử dụng HCl 1M. Sau đó, dịch nổi đầu tiên được vi lọc qua bộ lọc 0,2 μ m Ultran-Pilot Open Channel PES (Whatman) và sau đó, cô đặc còn 1 lít qua thiết bị lọc Ultran-Pilot Screen Channel PES chứa 30 kDa MWCO (Whatman). Trước khi chạy sắc ký IMAC, NiSO_4 được bổ sung đến nồng độ cuối cùng là 1mM. Dịch nổi đã lọc này sau đó được nạp lên

cột HisTrap (GE Healthcare) đã cân bằng trước đó trong Na_2HPO_4 50 mM, độ pH=7,0, NaCl 0,5M, glyxerol 10%, CHAPS 0,3%, 0,02% NaN_3 . Cột này được rửa từng bậc bằng cùng một dung dịch đệm lần lượt chứa chứa 20 mM, 40 mM đến 50 mM imidazol. Protein này sau đó được rửa giải sử dụng gradient tuyến tính với imidazol 0,5M trong 15 thể tích cột. Các phân đoạn chứa ATX được thu gom và được cô sử dụng ô Amicon được lắp màng lọc 30 kDa PES. Ngoài ra, protein này được tinh chế thêm bằng cách chạy sắc ký loại theo kích cỡ trên sắc ký loại điều chế Superdex S-200 (XK 26/100) (GE Healthcare) trong 20 mM BICINE, độ pH=8,5, NaCl 0,15M, glyxerol 10%, CHAPS 0,3%, 0,02% NaN_3 . Hiệu suất thu protein cuối cùng sau khi tinh chế là 5-10 mg ATX cho mỗi lít dịch nổi nuôi cấy. Protein này được bảo quản ở nhiệt độ -80°C .

Thử nghiệm ức chế enzym ATX ở người

Mức ức chế ATX được xác định bằng thử nghiệm dừng phát quang sử dụng chất tương tự cơ chất đánh dấu đặc hiệu (cơ chất MR121). Để thu được cơ chất MR121 này, (R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-etoxy}-etoxy)-propionylamino]-etoxy}-hydroxy-phosphoryloxy)-2-hydroxy-propyl este của axit 6-amino-hexanoic được bảo vệ bằng BOC và TBS (Ferguson et al., Org Lett 2006, 8 (10), 2023) được đánh dấu chất phát quang MR121 (CAS 185308-24-1, 1-(3-carboxypropyl)-11-etyl-1,2,3,4,8,9,10,11-octahydro-dipyrido[3,2-b:2',3'-i]phenoxazin-13-i) trên amin tự do ở phía etanolamin và sau đó, sau khi loại nhóm bảo vệ, sau đó bằng tryptophan ở phía axit aminohexanoic.

Dung dịch xử lý trong thử nghiệm được pha chế như sau:

Dung dịch đệm thử nghiệm (Tris-HCl 50 mM, NaCl 140 mM, KCl 5mM, CaCl_2 1mM, MgCl_2 1mM, Triton-X-100 0,01%, độ pH=8,0;

Dung dịch ATX: Dung dịch gốc ATX (ở người, được gắn thẻ His) (1,08 mg/mL trong bixin 20mM, độ pH=8,5, NaCl 0,15M, glyxerol 10%, CHAPS 0,3%, 0,02% NaN_3), pha loãng 1,4 – 2,5x nồng độ cuối cùng bằng dung dịch đệm thử nghiệm; Dung dịch cơ chất MR121:

Dung dịch gốc của cơ chất MR121 (800 μM cơ chất MR121 trong DMSO), pha loãng 2 – 5x nồng độ cuối cùng bằng dung dịch đệm thử nghiệm.

Các hợp chất thử nghiệm (dung dịch gốc 10 mM trong DMSO, 8 μL) được đưa vào các đĩa mẫu có 384 lỗ (Corning Costar #3655) và pha loãng bằng 8 μL DMSO. Loạt

pha loãng theo bậc được tạo ra bằng cách chuyển 8 μL dung dịch xitrat phosphat dextroza (CPD) đến hàng tiếp theo cho đến hàng O. Hợp chất này và các dung dịch đối chứng được trộn năm lần và 2 μL được chuyển vào các đĩa thử nghiệm có 384 lỗ (Corning Costar # 3702). Sau đó, bổ sung 15 μL dung dịch ATX 41,7 nM (nồng độ cuối cùng 30 nM), được trộn năm lần và sau đó ủ trong 15 phút ở nhiệt độ 30°C. Bổ sung 10 μL dung dịch cơ chất MR121 (nồng độ cuối cùng 1 μM), được trộn 30 lần và sau đó được ủ trong 15 phút ở nhiệt độ 30°C. Sự phát quang sau đó được đo cứ 2 phút một lần trong 1 giờ (đĩa Perkin Elmer: thiết bị đọc vision multimode); cường độ ánh sáng: 2,5%; thời gian thử nghiệm: 1,4 giây, Thiết bị lọc: Fluo_630/690 nm) và giá trị IC_{50} được tính từ các số đọc này.

Ví dụ	IC_{50} (μM)
1	0,008
1.01	0,035
1.02	0,077
1.03	0,025
1.04	0,127
1.05	0,09
1.06	0,255
1.07	1,034
1.08	0,503
1.09	0,009
1.10	0,078
1.11	0,004
1.12	9,26

Ví dụ	IC_{50} (μM)
1.13	0,226
1.14	0,81
1.15	0,001
1.16	0,382
1.17	0,651
1.18	0,01
1.19	0,012
1.20	0,083
1.21	0,005
1.22	0,009
2	0,01
2.01	0,005
2.02	0,006

Ví dụ	IC_{50} (μM)
3	0,036
3.01	1,093
4	0,008
4.01	0,041
4.02	0,011
4.03	0,011
4.04	0,046
4.05	0,011
4.06	0,012
4.07	0,016
4.08	0,047
4.09	0,049
4.10	0,004

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
4.11	0,007
4.12	1,476
4.13	2,907
4.14	4,194
4.15	17,63
4.16	0,398
4.17	0,799
4.18	5,617
4.19	1,583
4.20	0,722
4.21	3,48
4.22	1,381
4.23	0,017
4.24	0,056
4.25	0,122
4.26	0,051
4.27	0,004
4.28	0,123
4.29	0,643

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
4.30	0,05
4.31	1,817
4.32	3,854
4.33	0,036
4.34	0,019
4.35	0,98
4.36	0,009
5	0,248
6	10,42
6.01	0,077
6.02	2,809
6.03	0,531
6.04	0,282
6.05	0,179
6.06	0,008
7	0,022
8	0,108
8.01	0,002
8.02	0,186

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
8.03	0,911
8.04	0,192
8.05	0,149
8.06	0,192
8.07	1,845
9	0,709
9.01	0,038
9.02	1,6
9.03	0,042
9.04	0,713
9.05	0,406
9.06	0,247
9.07	0,074
9.08	3,402
9.09	0,162
10A	0,036
10B	0,118
11A	0,022
11B	0,009

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
12A	0,011
12B	0,005
13	0,057
14	0,926
15	0,026
15.01	1,615
15.02	0,096
15.03	0,362
15.04	2,019
15.05	0,015
15.06	0,012
15.07	0,021
15.08	0,977
15.09	0,042
15.10	0,034
15.11	0,013
15.12	0,006
15.13	0,114
15.14	0,062

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
15.15	0,156
15.16	5,786
15.17	3,953
15.18	0,02
15.19	0,009
15.20	0,049
15.21	0,005
15.22	0,053
15.23	0,032
15.24	0,01
15.25	0,044
15.26	0,008
15.27	0,002
15.28	4,42
15.29	0,034
15.30	0,014
15.31	0,038
15.32	0,019
15.33	0,328

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
15.34	0,003
15.35	0,031
15.36	0,003
15.37	0,093
15.38	0,05
15.39	0,005
15.40	0,005
15.41	0,017
15.42	0,006
15.43	0,13
15.44	0,006
15.45	0,039
15.46	0,018
15.47	0,096
15.48	0,006
15.49	0,016
15.50	0,006
15.51	0,006
15.52	0,003

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
15.53	0,007
15.54	0,28
15.55	0,478
15.56	0,655
15.57	0,494
15.58	0,005
15.59	0,011
15.60	1,037
15.61	0,054
15.62	0,068
15.63	0,012
15.64	0,005
15.65	0,003
15.66	0,013
15.67	0,014
15.68	0,171
15.69	0,008
15.70	0,007
15.71	1,365

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
15.72	0,015
15.73	0,116
15.74	0,012
15.75	0,005
15.76	0,013
15.77	0,008
15.78	0,009
15.79	0,135
15.80	0,06
15.81	0,019
15.82	1,995
15.83	6,859
15.84	0,012
16	0,015
17	0,004
17.01	0,085
17.02	0,101
17.03	0,016
17.04	0,008

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
17.05	0,006
17.06	0,01
17.07	0,043
17.08	0,016
17.09	0,058
17.10	0,021
17.11	0,028
17.12	0,032
17.13	0,031
17.14	0,464
18	6,735
1.23	0,058
1.24	0,013
1.25	0,114
1.26	0,009
1.27	0,008
1.28	0,006
1.29	0,008
1.30	0,02

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
1.31	0,021
1.32	0,04
1.33	0,021
1.34	0,013
1.35	0,01
1.36	7,455
1.37	0,025
1.38	0,01
1.39	0,007
1.40	0,007
1.41	0,002
1.42	0,007
1.43	0,014
1.44	0,003
1.45	0,007
1.46	0,002
1.47	0,002
1.48	0,0075
1.49	0,218

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
1.50	0,017
1.51	0,041
1.52	0,016
1.53	0,052
1.54	0,022
1.55	0,014
1.56	0,2
1.57	0,025
1,58	0,057
1.59	0,006
1.60	0,012
1.61	0,021
2.03	0,005
2.04	0,008
4.37	0,132
4.38	0,024
4.39	0,006
4.40	0,016
4.41	0,009

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
4.42	0,024
4.43	0,004
4.44	0,006
4.45	0,007
4.46	0,005
4.47	0,004
4.48	0,003
4.49	0,003
4.50	0,006
4.51	0,002
4.52	0,01
4.53	0,005
4.54	0,014
4.55	0,005
4.56	0,009
4.57	0,011
4.58	0,0052
4.59	0,009
4.60	0,005

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
4.61	0,239
4.62	0,012
4.63	0,037
4.64	0,019
4.65	0,014
4.66	0,04
4.67	0,008
6.07	0,207
9.10	0,007
15.85	0,029
15.86	0,019
15.87	0,103
15.88	0,027
15.89	0,007
15.90	0,007
15.91	0,012
15.92	0,249
15.93	0,921
15.94	1,018

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
15.95	1,896
15.96	0,074
15.97	0,009
15.98	0,013
15.99	0,012
17.15	0,047
17.16	0,309
17.17	0,004
17.18	0,014
17.19	0,012
17.20	0,002
19	0,007
19.01	0,012
19.02	0,007
19.03	0,008
19.04	1,708
19.05	0,005
19.06	0,25
19.07	0,024

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
19.08	0,036
19.09	0,01
19.10	0,006
19.11	0,008
19.12	0,01
19.13	0,01
19.14	0,273
19.15	0,02
19.16	0,031
19.17	0,01
19.18	0,011
19.19	0,005
19.20	0,459
19.21	0,003
19.22	0,002
19.23	0,025
19.24	0,007
19.25	0,015
19.26	0,005

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
19.27	0,006
19.28	0,002
19.29	0,001
19.30	0,005
19.31	0,002
19.32	0,002
19.33	0,006

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
19.34	0,003
19.35	0,002
19.36	0,005
19.37	0,015
19.38	0,005
19.39	0,007
19.40	0,1

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
19.41	0,685
19.42	0,01
19.43	0,014
20	0,029
20.01	0,305

Các hợp chất có công thức (I) và các muối hoặc các este được dụng của chúng như được mô tả trong bản mô tả có giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,00001 μM đến 1000 μM , các hợp chất cụ thể có giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,0005 μM đến 500 μM , các hợp chất cụ thể khác có giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,0005 μM đến 50 μM , các hợp chất cụ thể hơn có giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,0005 μM đến 5 μM . Các kết quả này thu được bằng cách sử dụng thử nghiệm enzym được mô tả ở trên.

Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng có thể được sử dụng làm thuốc (chẳng hạn ở dạng các chế phẩm được). Các chế phẩm được có thể được sử dụng bên trong, như qua đường miệng (chẳng hạn ở dạng viên nén, viên nén bao đường, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù), qua đường mũi (chẳng hạn ở dạng thuốc phun trong mũi), qua trực tràng (chẳng hạn ở dạng viên đạn). Tuy nhiên, việc dùng cũng có thể được thực hiện ngoài đường tiêu hóa, như trong cơ, hoặc trong tĩnh mạch (chẳng hạn ở dạng dung dịch thuốc tiêm).

Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng có thể được xử lý với các tá dược vô cơ hoặc hữu cơ, không có tác dụng về mặt dược phẩm để bào chế viên nén, viên nén bao đường, viên bao đường, viên nang gelatin cứng. Lactose, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó v.v. có thể được sử dụng, ví dụ, như các tá dược dùng cho viên nén, viên bao đường và viên nang gelatin cứng.

Các tá dược thích hợp cho viên nang gelatin mềm, ví dụ là, dầu thực vật, sáp, chất béo, chất bán rắn và rượu polyhydric lỏng, v.v..

Các tá dược thích hợp để sản xuất dung dịch và sirô ví dụ là, nước, các rượu polyhydric, saccharose, đường nghịch chuyển, glucoza, v.v.

Các tá dược thích hợp cho dung dịch tiêm ví dụ là, nước, các rượu, các rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật, v.v.

Các tá dược thích hợp cho viên đạn ví dụ là, dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo, rượu polyhydric bán rắn hoặc lỏng, v.v..

Ngoài ra, các chế phẩm được có thể chứa các chất bảo quản, các chất hòa tan, các chất làm tăng độ nhớt, các chất làm ổn định, chất tạo ẩm, chất nhũ tương, các chất tạo ngọt,

các chất màu, các chất tạo mùi, muối để làm thay đổi áp suất thẩm thấu, dung dịch đệm, chất che mùi hoặc chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác.

Liều có thể thay đổi trong khoảng rộng và tất nhiên, sẽ phù hợp với từng yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 20 mg cho mỗi kg thể trọng, tốt hơn là khoảng 0,5 mg đến 4 mg cho mỗi kg thể trọng (chẳng hạn khoảng 300 mg cho một người), tốt hơn là được chia thành 1 đến 3 liều riêng, mà có thể bao gồm, ví dụ các lượng giống nhau, là thích hợp. Tuy nhiên, sẽ là rõ ràng rằng giới hạn trên được đưa ra ở đây có thể vượt quá giới hạn khi giới hạn này được thể hiện được chỉ rõ.

Sáng chế được minh họa sau đây bằng các ví dụ thực hiện, các ví dụ này không làm giới hạn phạm vi sáng chế.

Trong trường hợp các hợp chất nêu trong các ví dụ điều chế thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có thể thu được bằng các phương pháp được mô tả ở đây hoặc bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết, ví dụ như bằng cách chạy sắc ký hoặc kết tinh không đối xứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

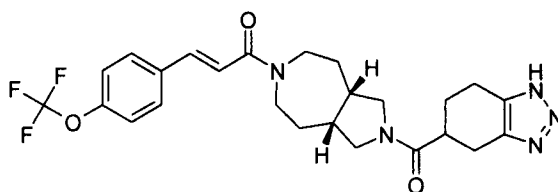
Tất cả các ví dụ và các sản phẩm trung gian được điều chế trong môi trường nitor nếu không có quy định khác.

Các chữ viết tắt:

aq. = chứa nước; CAS-RN = Số đăng ký dịch vụ tóm tắt hóa học (Chemical Abstracts Service Registry Number); e.r. = tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh; HPLC = sắc ký lỏng cao áp; MS = phổ khối; sat. = no, bão hòa

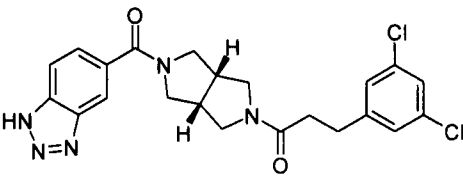
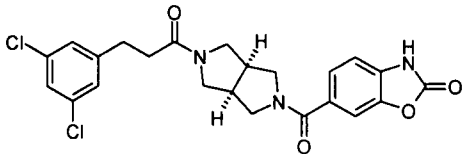
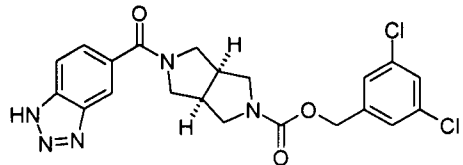
Ví dụ 1

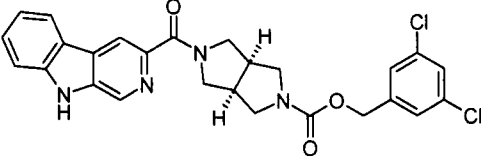
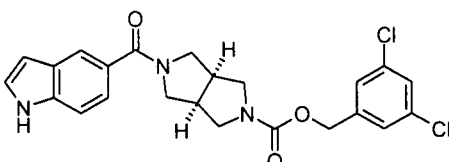
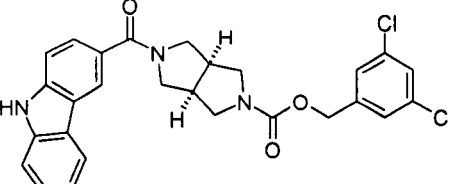
(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on

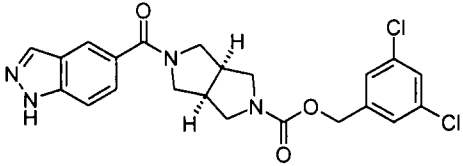
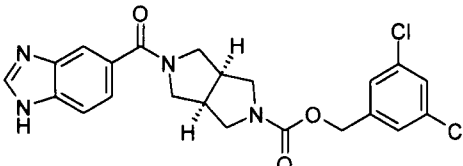
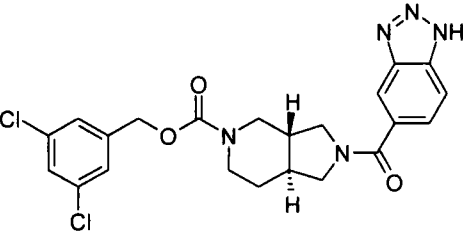


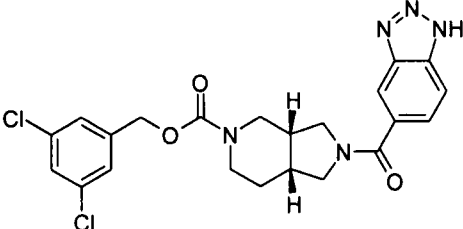
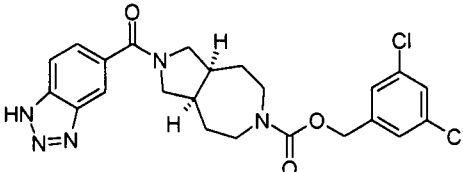
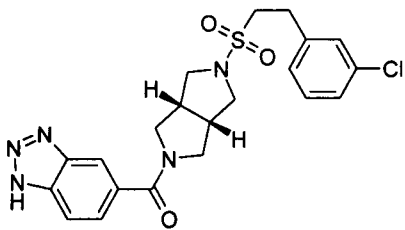
Bổ sung N-metylmorpholin (51,8 mg, 512 μmol), axit 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (CAS-RN 33062-47-4; 17,1mg, 102 μmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat (42,8 mg, 113 μmol) vào dung dịch của (E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5; 40 mg, 102 μmol) trong N,N-dimetylformamit (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 16 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa hỗn hợp của hỗn hợp của etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch chứa amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (41 mg, 80%). Gôm không màu, MS: 504,7 (M+H)⁺.

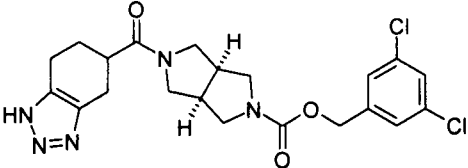
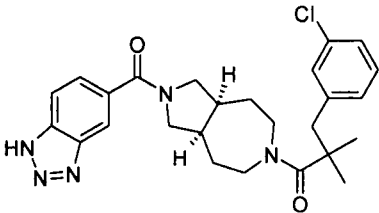
Các hợp chất nêu trong các ví dụ dưới đây được điều chế theo ví dụ 1, thay (E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua và axit 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic bằng amin thích hợp và các chất phản ứng axit carboxylic, một cách tương ứng.

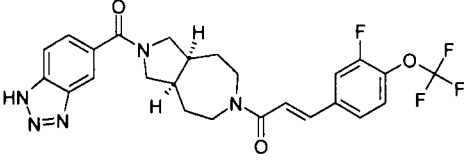
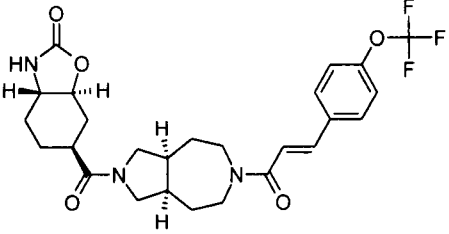
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.01	1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)propan-1-on 	3-(3,5-diclophenyl)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)propan-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 3)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	458,3 (M+H)⁺
1.02	6-((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclophenyl)propanoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on 	3-(3,5-diclophenyl)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)propan-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 3)	Axit 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]-oxazol-6-carboxylic	474,1 (M+H)⁺
1.03	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat 	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	460,3 (M+H)⁺

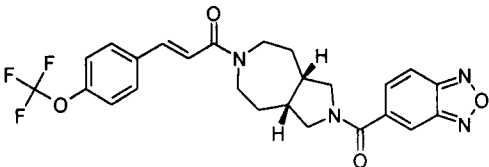
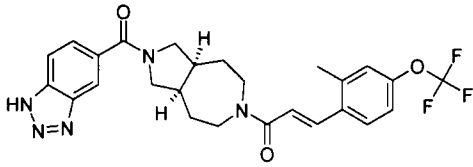
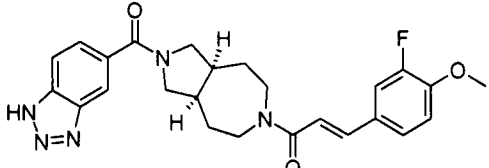
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.04	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(9H-pyrido[3,4-b]indol-3-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat 	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1)	Axit 9H-pyrido[3,4-b]indol-3-carboxylic (CAS-RN 74214-63-4)	509,2 (M+H) ⁺
1.05	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-indol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat 	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1)	Axit 1H-indol-5-carboxylic	458,3 (M+H) ⁺
1.06	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(9H-carbazol-3-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat 	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1)	Axit 9H-carbazol-3-carboxylic (CAS-RN 51035-17-7)	508,3 (M+H) ⁺

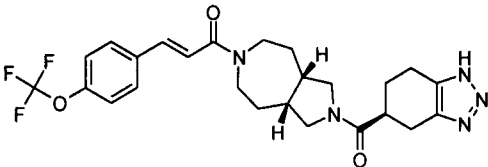
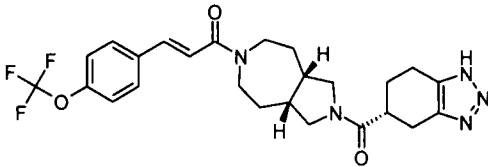
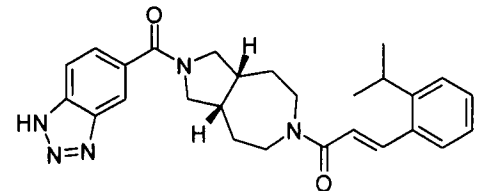
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.07	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-indazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat 	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1)	Axit 1H-indazol-5-carboxylic	459,2 (M+H) ⁺
1.08	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d]imidazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat 	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1)	Axit 1H-benzo[d]-imidazol-5-carboxylic	459,3 (M+H) ⁺
1.09	trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat 	trans-3,5-diclobenzyl hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.1)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	474,4 (M+H) ⁺

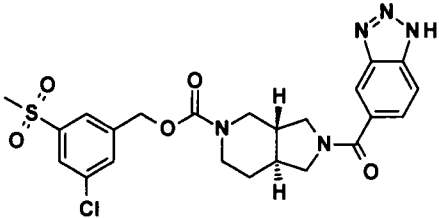
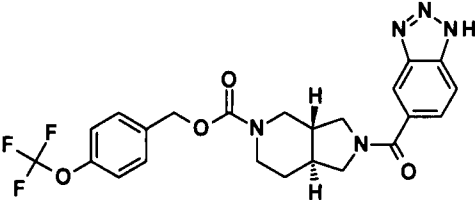
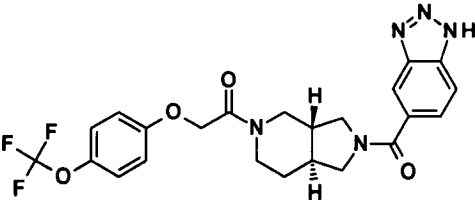
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.10	cis-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat 	cis-3,5-diclobenzyl hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.2)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	474,4 (M+H) ⁺
1.11	(3aR,8aS)-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat 	(3aR,8aS)-3,5-diclobenzyl octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.3)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	488,4 (M+H) ⁺
1.12	(1H-benzotriazol-5-yl)-{(3aS,6aR)-5-[2-(3-clo-phenyl)-etansulfonyl]-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-yl}-metanon 	(3aR,6aS)-2-(3-clophenetyl-sulfonyl)octahydro-pyrido[3,4-c]pyrol (sản phẩm trung gian 21)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	460,5 (M+H) ⁺

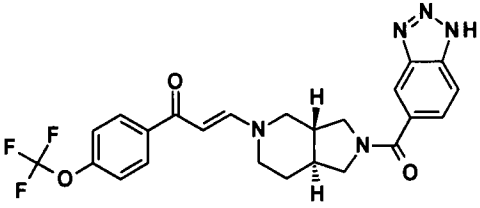
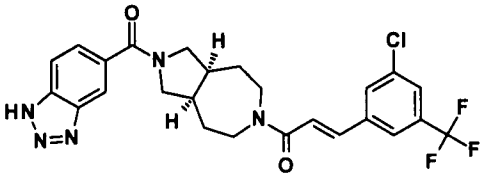
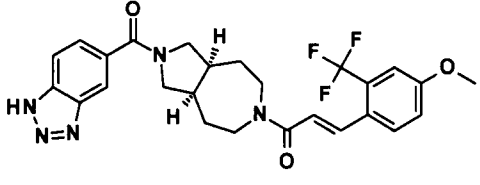
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.13	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat 	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1)	Axit 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (CAS-RN 33062-47-4)	464,5 (M+H)⁺
1.14	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clophenyl)-2,2-dimetylpropan-1-on 	3-(3-clophenyl)-2,2-dimetyl-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)propan-1-on (sản phẩm trung gian 26.02)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	480,6 (M+H)⁺

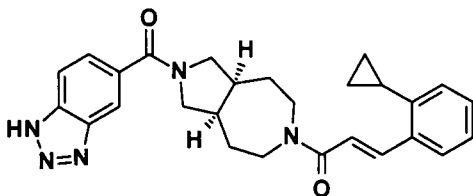
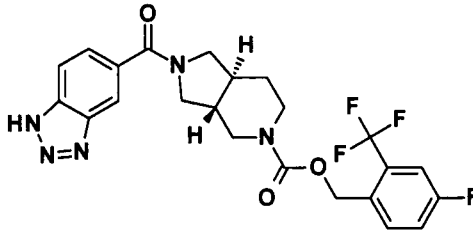
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.15	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-fluoro-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(E)-3-(3-fluoro-4-(triflometoxy)-phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.03)	Axit 1H-benzo[d]-imidazol-5-carboxylic	518,6 (M+H) ⁺
1.16	(3aSR,6SR,7aSR)-6-((3aR,8aS)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carbonyl)-hexahydro-benzooxazol-2-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5)	Axit (3aSR,6SR,7aSR)-2-oxooctahydro benzo[d]oxazol-6-carboxylic (sản phẩm trung gian 29)	522,7 (M+H) ⁺

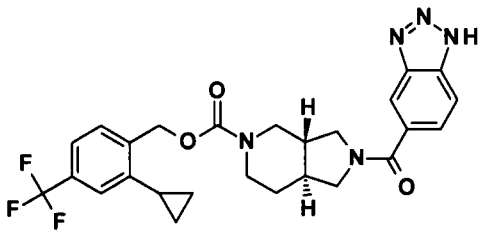
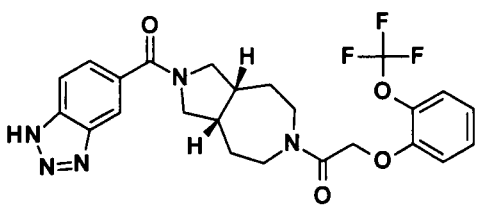
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.17	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5)	Axit benzo[c]-[1,2,5]oxadiazol-5-carboxylic	501,5 (M+H) ⁺
1.18	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(E)-3-(2-metyl-4-(triflometoxy)-phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.05)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	514,7 (M+H) ⁺
1.19	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-flo-4-metoxypheyl)prop-2-en-1-on 	(E)-3-(3-flo-4-metoxypheyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.06)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	464,4 (M+H) ⁺

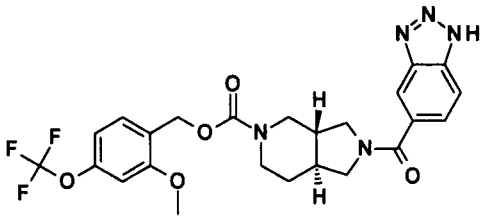
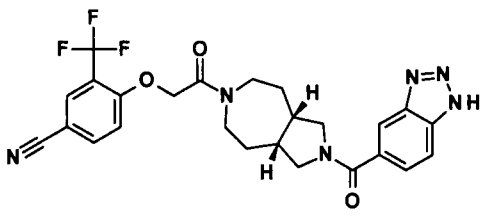
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.20	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5)	Axit (-)-(S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic	504,6 (M+H) ⁺
1.21	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5)	Axit (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic	504,6 (M+H) ⁺
1.22	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(E)-3-(2-isopropylphenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.07)	Axit (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic	458,3 (M+H) ⁺

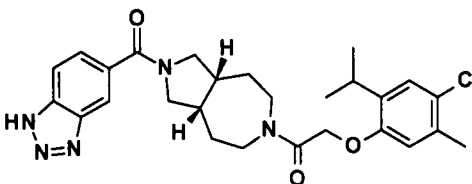
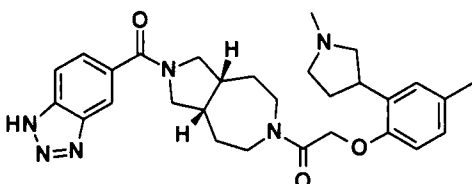
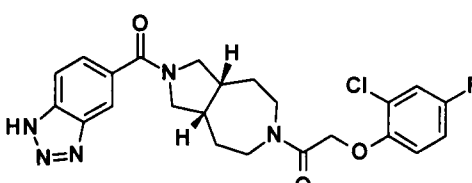
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.23	3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-carboxylic 	3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit trans-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-carboxylic hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.5)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	518,6 (M+H) ⁺
1.24	4-triflometoxy-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-carboxylic 	4-triflometoxy-benzyl este của axit trans-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-carboxylic hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.4)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	490,6 (M+H) ⁺
1.25	1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl]-2-(4-triflometoxy-phenoxy)-etanon 	1-(trans-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl)-2-(4-(triflometoxy)phenoxy)-etanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 5.4)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	490,6 (M+H) ⁺

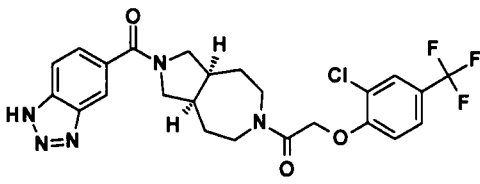
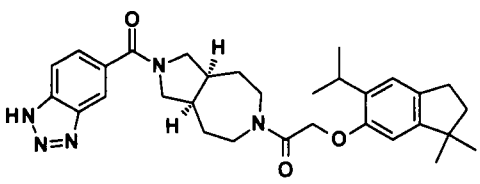
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.26	(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propenon 	(E)-1-(trans-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5.3)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	486,7 (M+H) ⁺
1.27	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)prop-2-en-1-on 	(E)-3-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.10)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	518,6 (M+H) ⁺
1.28	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)prop-2-en-1-on 	(E)-3-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.09)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	514,7 (M+H) ⁺

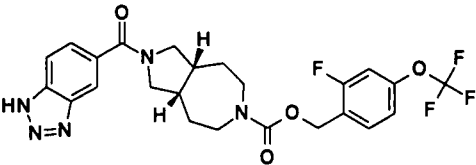
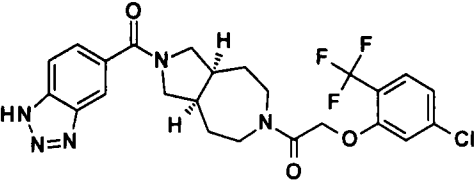
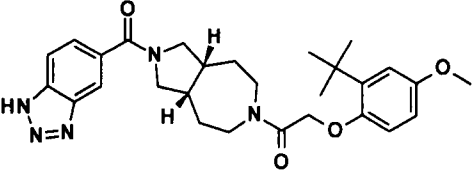
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.29	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-xyclpropylphenyl)prop-2-en-1-on 	(E)-3-(2-xyclpropylphenyl)-1-(trans-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.08)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	456,7 (M+H)⁺
1.30	4-flo-2-triflometyl-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic 	trans-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 32.3)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	492,6 (M+H)⁺

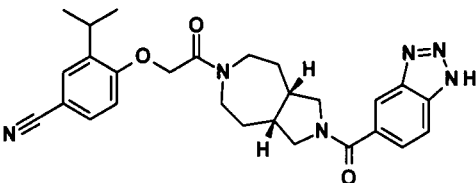
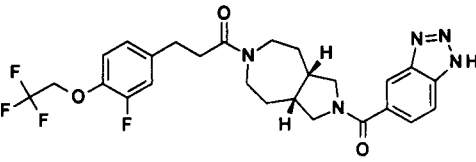
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.31	2-xyclopropyl-4-triflometyl-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic 	trans-(2-xyclopropyl-4-(triflometyl)-benzyl) hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 32.2)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	514,6 (M+H)⁺
1.32	1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(2-triflometoxy-phenoxy)-etanon 	1-((3aR,8aS)-octahidropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(2-(triflometoxy)-phenoxy)etanon (sản phẩm trung gian 36.07)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	504,2 (M+H)⁺

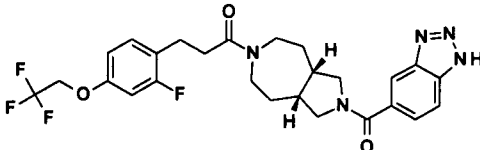
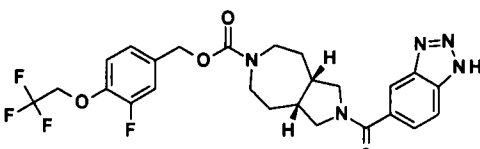
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.33	2-metoxý-4-triflometoxy-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic 	trans-(2-metoxý-4-(triflometoxy)benzyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 32.1)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	520,6 (M+H)⁺
1.34	4-{2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-2-oxo-etoxy}-3-triflometyl-benzonitril 	4-(2-((3aR,8aS)-octahidropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-oxoetoxy)-3-(triflometyl)-benzonitril (sản phẩm trung gian 36.05)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	511,1 (M-H)⁻

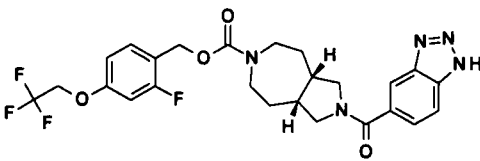
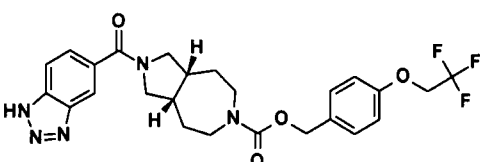
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.35	1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(4-clo-2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)-etanon 	2-(4-clo-2-isopropyl-5-metylphenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon (sản phẩm trung gian 36.06)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	510,2 (M+H) ⁺
1.36	1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-2-[4-metyl-2-(1-metyl-pyrolidin-3-yl)-phenoxy]-etanon 	2-(4-metyl-2-(1-metylpyrolidin-3-yl)phenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon (sản phẩm trung gian 36.04)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	517,3 (M+H) ⁺
1.37	1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(2-clo-4-flophenoxy)-etanon 	2-(2-clo-4-flophenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon (sản phẩm trung gian 36.03)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	470,1 (M-H) ⁻

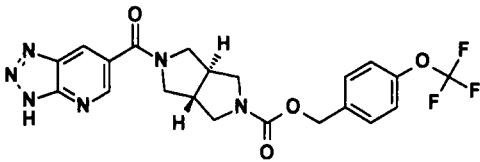
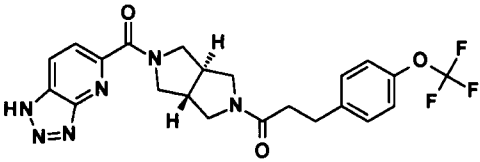
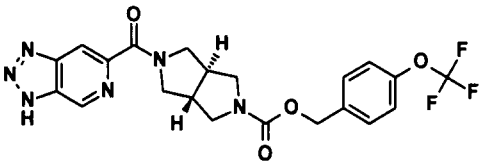
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.38	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etanon 	2-(2-clo-4-(triflometyl)-phenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon (sản phẩm trung gian 36.10)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	522,6 (M+H)⁺
1.39	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(6-isopropyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)etanon 	2-(6-isopropyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon (sản phẩm trung gian 36.01)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	530,7 (M+H)⁺

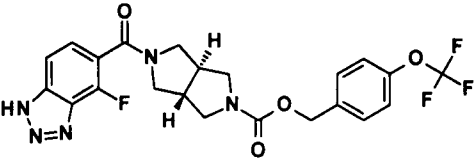
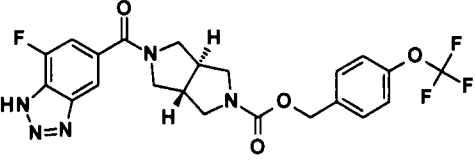
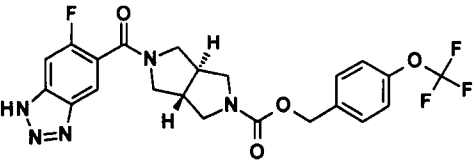
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.40	2-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic 	2-(2-flo-4-(triflometoxy)-phenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	520,6 (M-H) ⁻
1.41	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(5-clo-2-(triflometyl)phenoxy)etanon 	2-(5-clo-2-(triflometyl)-phenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon (sản phẩm trung gian 36)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	522,5 (M+H) ⁺
1.42	1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(2-tert-butyl-4-metoxyphenoxy)etanon 	2-(2-tert-butyl-4-metoxyphenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon (sản phẩm trung gian 36.08)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	506,6 (M+H) ⁺

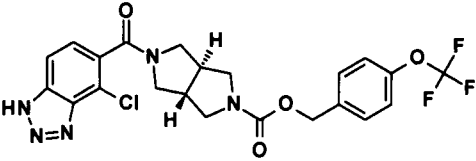
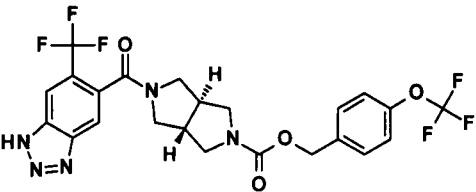
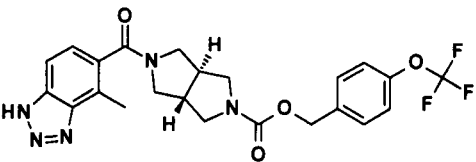
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.43	4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-oxoethoxy]-3-propan-2-ylbenzonitril 	3-isopropyl-4-(2-((3aR,8aS)-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-oxoethoxy)benzonitril (sản phẩm trung gian 36.09)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	487,6 (M+H)⁺
1.44	1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]propan-1-on 	3-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)propan-1-on (sản phẩm trung gian 35.2)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	532,2 (M+H)⁺

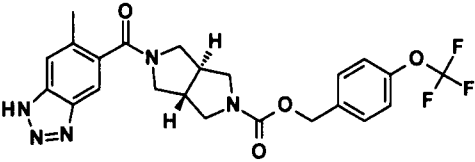
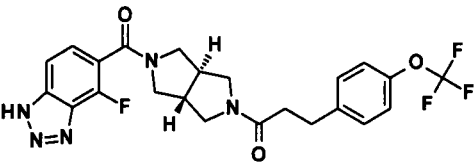
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.45	1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrido[3,4-d]azepin-6-yl]-3-[2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]propan-1-on 	3-(2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)propan-1-on (sản phẩm trung gian 26.12)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	534,2 (M+H)⁺
1.46	3-flo-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-6-carboxylic 	(3aR,8aS)-3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)-benzyl octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 32.4)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	536,2 (M+H)⁺

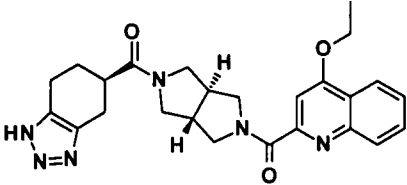
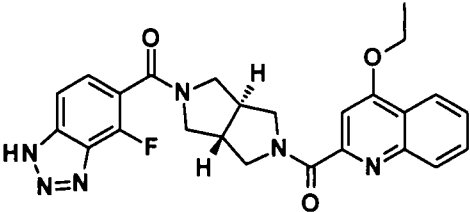
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.47	2-flo-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic 	(3aR,8aS)-2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)-benzyl octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.7)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	536,6 (M+H)⁺
1.48	4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic 	(3aR,8aS)-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl octahidropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.6)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	518,6 (M+H)⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.49	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	Axit 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-6-carboxylic (CAS-RN 1260385-82-7)	475,5 (M-H) ⁻
1.50	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-triazolo[4,5-b]pyridin-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on 	1-((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on dihydroclorua (sản phẩm trung gian 5.5)	Axit 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic (CAS-RN 1216149-55-1)	475,4 (M+H) ⁺
1.51	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	Axit 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic (sản phẩm trung gian 45)	477,4 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.52	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(4-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-carboxylic 	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	Axit 4-flo-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 43.2)	494,4 (M+H) ⁺
1.53	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(7-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-carboxylic 	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	Axit 7-flo-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 43.1)	494,6 (M+H) ⁺
1.54	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(6-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-carboxylic 	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	Axit 6-flo-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 43)	494,5 (M+H) ⁺

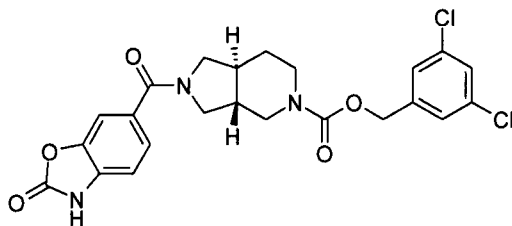
Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.55	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(4-clo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-carboxylic 	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	Axit 4-clo-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 43.5)	510,4 (M+H) ⁺
1.56	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(6-triflometyl-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-carboxylic 	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	Axit 6-(triflometyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 43,4)	542,4 (M-H) ⁻
1.57	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(4-metyl-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-carboxylic 	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	Axit 4-metyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 43.3)	488,2 (M-H) ⁻

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.58	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(6-metyl-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	Axit 6-metyl-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 43,6)	488,2 (M-H)⁻
1.59	1-[(3aR,6aR)-5-(4-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on 	1-((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)propan-1-on dihydroclorua (sản phẩm trung gian 5.5)	Axit 4-flo-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 43.2)	492,2 (M+H)⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
1.60	(4-etoxyquinolin-2-yl)((3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon 	(4-etoxyquinolin-2-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 5.6)	axit (R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 30A)	461,3 (M+H)⁺
1.61	(4-etoxyquinolin-2-yl)((3aS,6aS)-5-(4-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon 	(4-etoxyquinolin-2-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 5.6)	Axit 4-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 43.2)	475,3 (M+H)⁺

Ví dụ 2

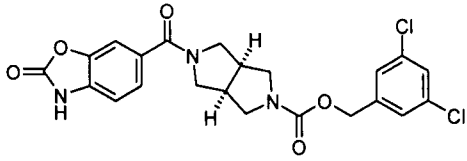
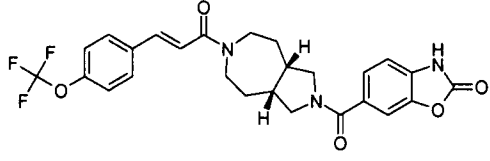
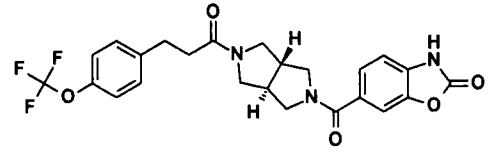
trans-3,5-diclobenzyl 2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat



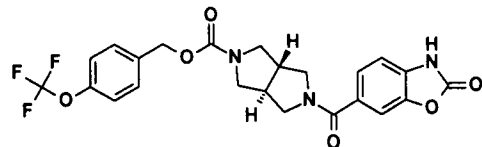
Bổ sung 4-metylmorpholin (69,1 mg, 684 μmol), axit 4-amino-3-hydroxybenzoic (20,9 mg, 137 μmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat (62,4 mg, 164 μmol) vào dung dịch của trans-3,5-diclobenzyl hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.1; 50 mg, 137 μmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 18 giờ, bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (50,3 mg, 301 μmol). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa hỗn hợp của hỗn hợp của etyl axetat và dung dịch nước axit clohydric 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và bay hơi trong chân không. Chạy sắc ký (silica gel, gradien của diclometan diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 52%). Gôm màu vàng nhạt, MS: 490,5 (M+H)⁺.

Các hợp chất nêu trong các ví dụ dưới đây được điều chế theo ví dụ 2, thay trans-3,5-diclobenzyl hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat hydroclorua bằng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
-------	--------------	---------------------	---------

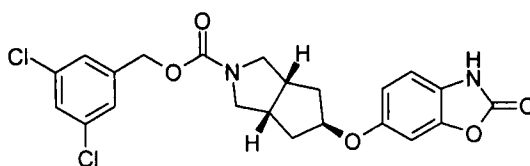
2.01	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat 	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydrochlorua (sản phẩm trung gian 1)	476,2 (M+H)⁺
2.02	6-((3aS,8aR)-6-((E)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acryloyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carbonyl)-3H-benzoxazol-2-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-on hydrochlorua (sản phẩm trung gian 5)	514,6 (M-H)⁻
2.03	6-((3aR,6aR)-2-[3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)propanoyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-5-carbonyl)-3H-1,3-benzoxazol-2-on 	1-((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)propan-1-on dihydrochlorua (sản phẩm trung gian 5.5)	490,4 (M+H)⁺

2.04	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihydro- benzooxazol-6-carbonyl)-hexahydro- pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic	(3aS,6aS)-4- (triflometoxy)benzyl hexahydropyrolo[3,4- c]pyrol-2(1H)- carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	492,6 (M+H) ⁺
------	---	--	-----------------------------



Ví dụ 3

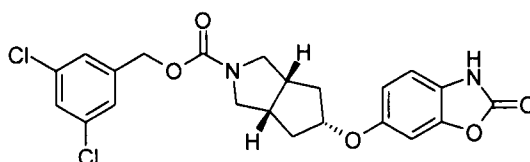
(3aR,5s,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat



Hỗn hợp của axit 4-((3aR,5s,6aS)-2-((3,5-diclobenzyl oxy)carbonyl)octahydroxyclopenta [c] pyrol-5-yloxy)-2-hydroxybenzoic (sản phẩm trung gian 12.1; 63 mg, 135 μ mol), triethylamin (13,7 mg, 135 μ mol) và diphenylphosphoryl azit (37,2 mg, 135 μ mol) trong toluen (2 mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 20 giờ. Sau khi bay hơi dung môi, phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19 mg, 30%). Chất rắn màu trắng, MS: 463,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 3.01

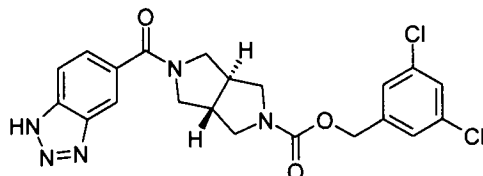
(3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yloxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với hợp chất nêu trong ví dụ 3 từ axit 4-((3aR,5r,6aS)-2-((3,5-diclobenzyloxy)carbonyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yloxy)-2-hydroxybenzoic (sản phẩm trung gian 12). Chất rắn màu trắng, MS: 463.2 (M+H)⁺.

Ví dụ 4

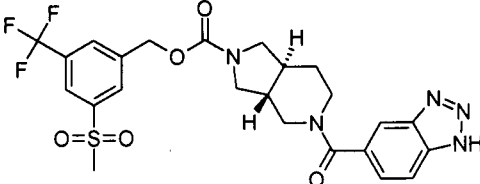
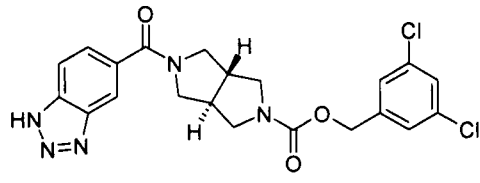
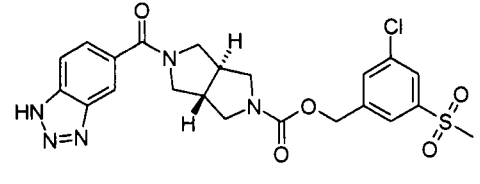
(3aS,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat

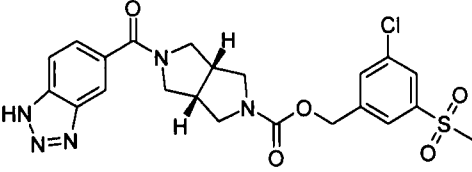
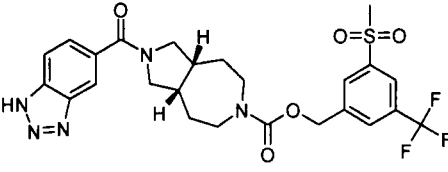
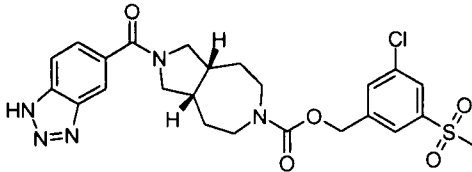


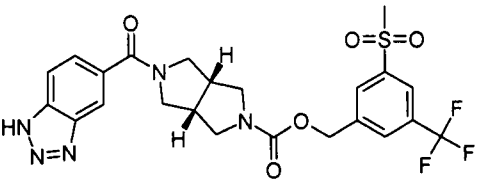
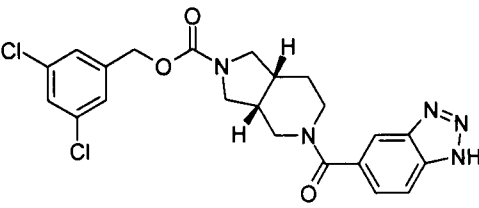
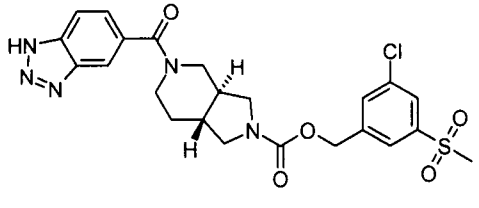
Bổ sung N,N'-carbonyldiimidazol (20,6 mg, 127 μ mol) vào dung dịch của (3,5-diclophenyl)metanol (21,4 mg, 121 μ mol) trong axetonitril (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 3 giờ bổ sung triethylamin (61,3 mg, 606 μ mol) và (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4; 40 mg, 121 μ mol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa hỗn hợp của hỗn hợp của etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (38 mg, 68%). Bột màu vàng nhạt, MS: 460,4 (M+H)⁺.

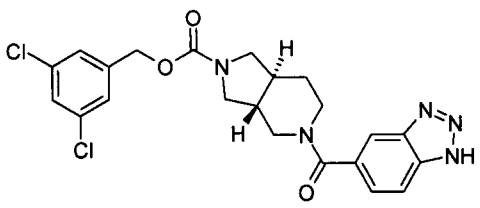
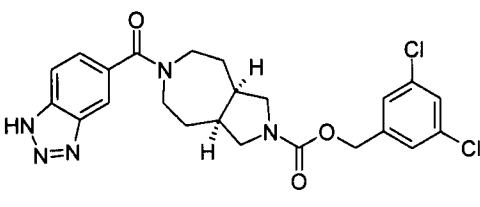
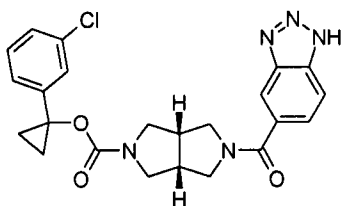
Các hợp chất nêu dưới đây được tạo ra tương tự với hợp chất nêu trong ví dụ 4, thay (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua và (3,5-diclophenyl)metanol lần lượt bằng amin và các tiền chất rượu thích hợp.

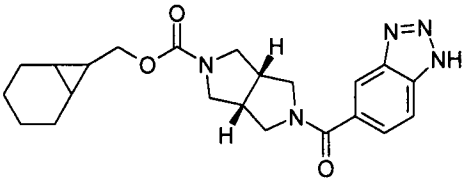
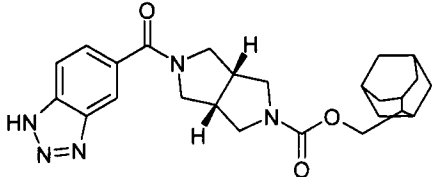
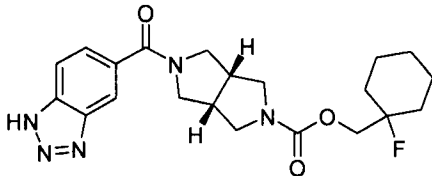
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
----	--------------	------	------	---------

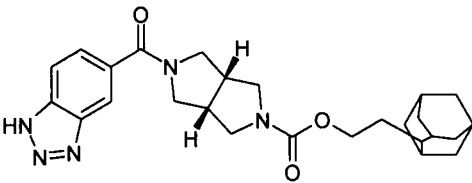
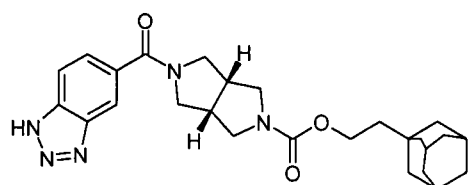
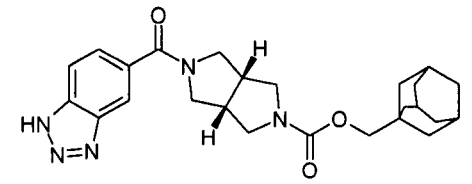
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.01	3-metansulfonyl-5-triflometyl-benzyl este của axit trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-carboxylic 	(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon; hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.1)	(3-(metyl-sulfonyl)-5-(triflometyl)phenyl)-metanol (CAS-RN 1003843-94-4)	552,5 (M+H)⁺
4.02	(3aR,6aR)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 8)	(3,5-diclophenyl)-metanol	460,5 (M+H)⁺
4.03	3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(3-clo-5-(metyl-sulfonyl)phenyl)-metanol (sản phẩm trung gian 17)	504,4 (M+H)⁺

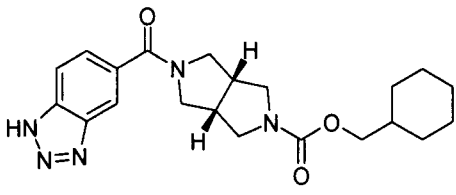
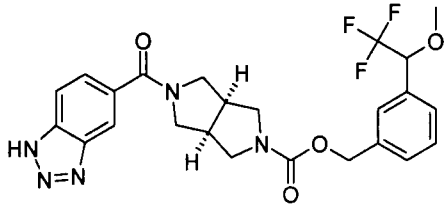
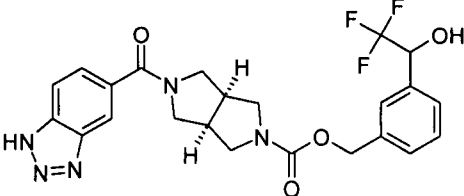
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.04	3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	(3-clo-5-(metyl-sulfonyl)-phenyl)-metanol (sản phẩm trung gian 17)	504,4 (M+H) ⁺
4.05	3-metansulfonyl-5-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	(3-(metyl-sulfonyl)-5-(triflometyl)-phenyl)-metanol (CAS-RN 1003843-94-4)	566,2 (M+H) ⁺
4.06	3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	(3-clo-5-(metyl-sulfonyl)-phenyl)-metanol (sản phẩm trung gian 17)	532,3 (M+H) ⁺

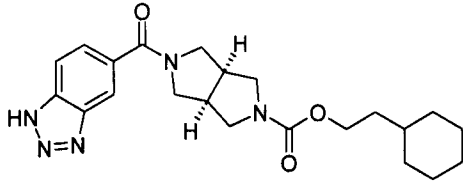
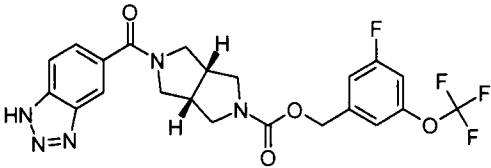
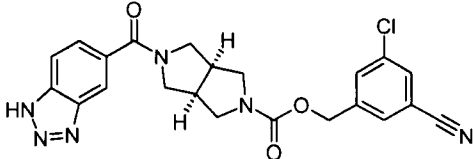
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.07	3-metansulfonyl-5-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	(3-(methylsulfonyl)-5-(triflometyl)-phenyl)-metanol (CAS-RN 1003843-94-4)	538,4 (M+H) ⁺
4.08	cis-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(cis-tetrahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H,7H,7aH)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2)	(3,5-diclophenyl)-metanol	474,5 (M+H) ⁺
4.09	3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,7aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-carboxylic 	(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.1)	(3-clo-5-(methylsulfonyl)-phenyl)-metanol (sản phẩm trung gian 17)	518,4 (M+H) ⁺

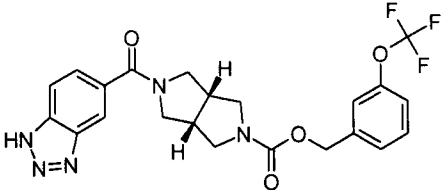
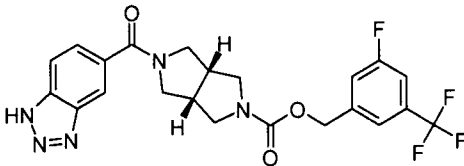
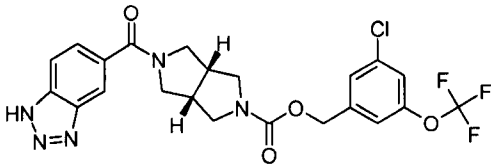
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.10	trans-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(trans-tetrahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-5(6H,7H,7aH)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.1)	(3,5-diclophenyl)-metanol	474,4 (M+H) ⁺
4.11	(3aR,8aS)-3,5-diclobenzyl 6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.3)	(3,5-diclophenyl)-metanol	486,4 (M-H) ⁻
4.12	1-(3-clo-phenyl)-xyclopropyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	1-(3-clophenyl)-xyclopropano 1 (CAS-RN 43187-67-3)	452,5 (M+H) ⁺

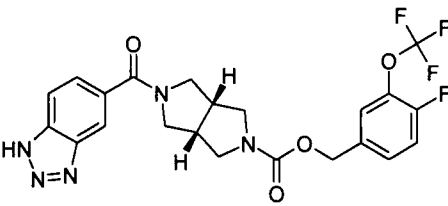
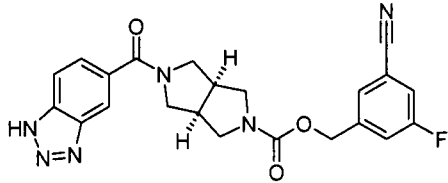
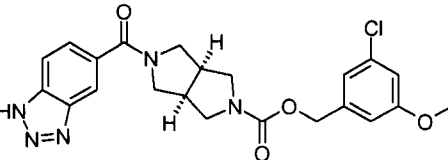
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.13	(bixyclo[4.1.0]hept-7-ylmetyl este của axit 3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	bixyclo[4.1.0]heptan-7-ylmetanol	410,5 (M+H) ⁺
4.14	adamantan-2-ylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	2-adamantan-metanol (CAS-RN 22635-61-6)	450,5 (M+H) ⁺
4.15	1-flo-xyclohexylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	(1-floxyclohexyl)-metanol (CAS-RN 117169-30-9)	414,4 (M-H) ⁻

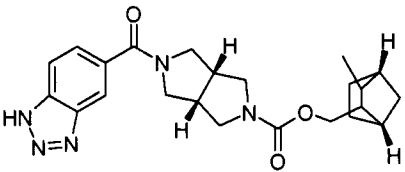
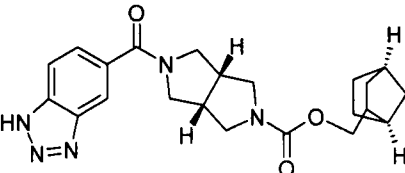
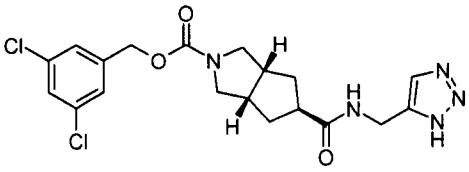
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.16	2-adamantan-2-yl-etyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	2-(2-adamantyl)-etanol (CAS-NR 39555-28-7)	464,5 (M+H) ⁺
4.17	2-adamantan-1-yl-etyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	1-adamantan-ol	464,5 (M+H) ⁺
4.18	adamantan-1-ylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	1-adamantan-metanol	450,5 (M+H) ⁺

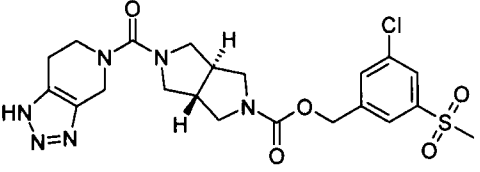
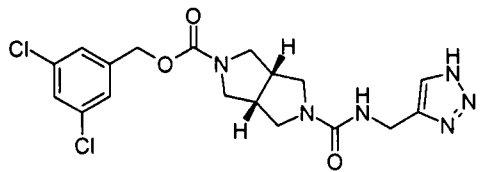
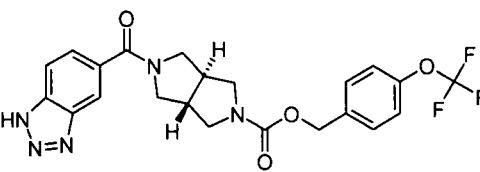
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.19	xyclohexylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	xyclohexyl-metanol	398,5 (M+H) ⁺
4.20	3-(2,2,2-triflo-1-metoxi-etyl)-benzyl este của axit cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	3-(2,2,2-triflo-1-metoxi-etyl)phenyl)-metanol (sản phẩm trung gian 19)	504,5 (M+H) ⁺
4.21	3-(2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl)-benzyl este của axit cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	2,2,2-triflo-1-(3-(hydroxymetyl)-phenyl)etanol (sản phẩm trung gian 18)	490,5 (M+H) ⁺

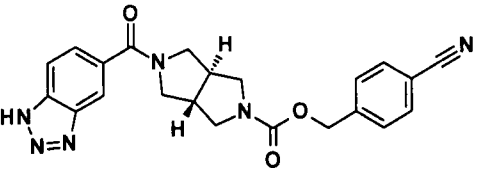
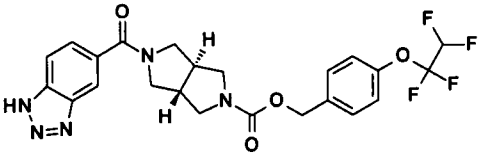
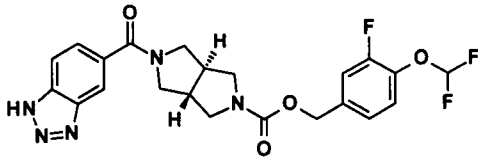
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.22	(3aR,6aS)-2-xyclohexyletyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	2-xyclohexyl- etanol	412,5 (M+H) ⁺
4.23	3-flo-5-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	(3-flo-5-(triflo-metoxi)-phenyl)-metanol	494,4 (M+H) ⁺
4.24	(3aR,6aS)-3-clo-5-xyanobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	3-clo-5-(hydroxy-metyl)-benzonitril (CAS-RN 1021871-35-1)	451,4 (M+H) ⁺

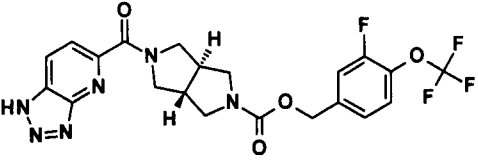
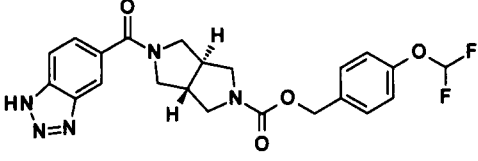
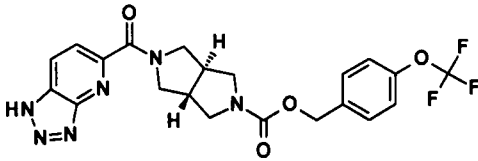
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.25	3-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	(3-(triflometoxy)-phenyl)-metanol	476,4 (M+H) ⁺
4.26	3-flo-5-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	(3-flo-5-(triflometyl)-phenyl)-metanol	478,5 (M+H) ⁺
4.27	3-clo-5-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	(3-clo-5-(triflometoxy)-phenyl)-metanol	510,4 (M+H) ⁺

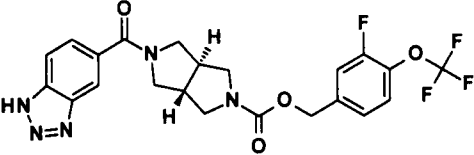
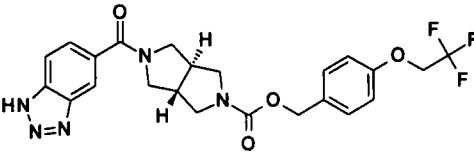
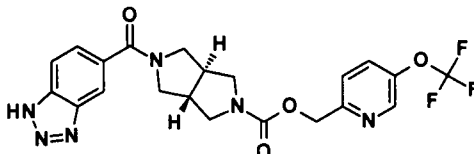
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.28	4-flo-3-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(trans-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	(4-flo-3-(triflo-metoxi)-phenyl)-metanol (CAS-RN 86256-18-0)	494,5 (M+H)⁺
4.29	(3aR,6aS)-3-xyano-5-flobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(trans-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	3-flo-5-(hydroxy-metyl)-benzonitril (CAS-RN 1021871-34-0)	435,4 (M+H)⁺
4.30	(3aR,6aS)-3-clo-5-metoxybenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(trans-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	(3-clo-5-metoxi-phenyl)-metanol (CAS-RN 82477-68-7)	456,5 (M+H)⁺

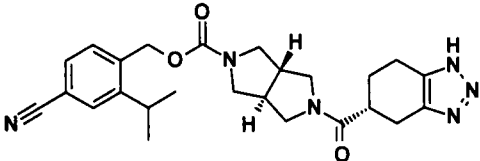
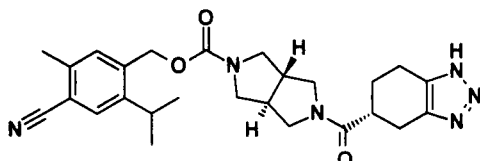
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.31	(1S,4R)-3-methyl-bixyclo[2.2.1]hept-2-ylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)(trans-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	2-norbornan-metanol (CAS-RN 6968-75-8)	423,2 (M+H)⁺
4.32	(1R,4S)-1-bixyclo[2.2.1]hept-2-ylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)(trans-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	(1R,4S)-bixyclo[2.2.1]heptan-2-ylmetanol	410,2 (M+H)⁺
4.33	3,5-diclo-benzyl este của axit (3aR,5S,6aS)-5-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-carbamoyl]-hexahydro-xyclopenta[c]pyrol-2-carboxylic 	(3aR,5s,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)octahydro-xyclopenta[c]pyrol-5-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat (sản phẩm trung gian 4)	(3,5-diclo-phenyl)-metanol	438,4 (M+H)⁺

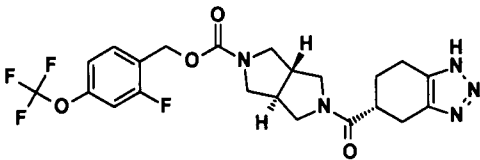
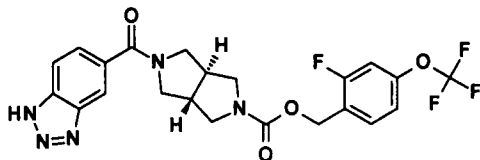
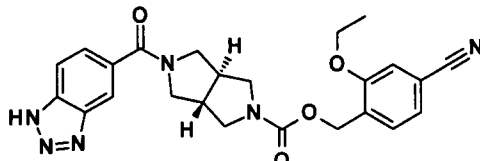
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.34	3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)((3aR,6aR)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 25)	(3-clo-5-(metyl-sulfonyl)-phenyl)-metanol (sản phẩm trung gian 17)	509,5 (M+H)⁺
4.35	3,5-diclo-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-[(1H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-carbamoyl]-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat (sản phẩm trung gian 20)	(3,5-diclo-phenyl)-metanol	440,3 (M+H)⁺
4.36	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(4-(triflo-metoxi)-phenyl)-metanol	476,5 (M+H)⁺

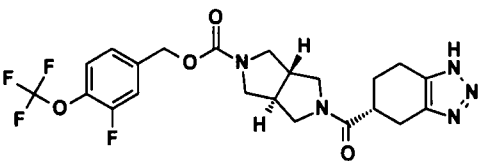
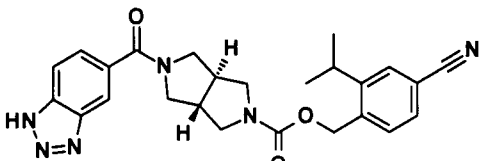
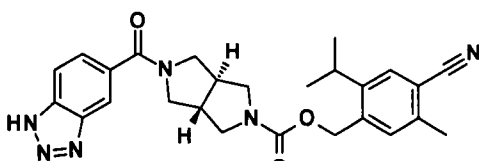
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.37	4-xyano-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	4-(hydroxymethyl)-benzonitril	415,5 (M-H) ⁻
4.38	4-(1,1,2,2-tetraflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(4-(1,1,2,2-tetraflo-etoxy)-phenyl)-metanol (CAS-RN 773868-39-6)	508,4 (M+H) ⁺
4.39	4-diflometoxy-3-flo-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(4-(diflo-metoxi)-3-flophenyl)-metanol (CAS-RN 1242252-59-0)	476,4 (M+H) ⁺

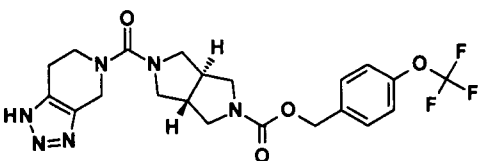
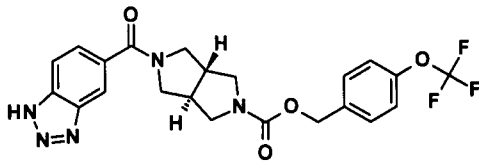
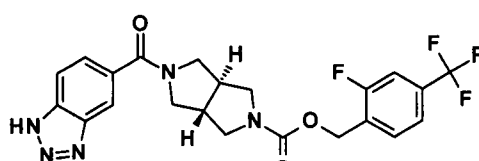
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.40	3-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.6)	(3-flo-4-(triflometoxy)-phenyl)-metanol (CAS-RN 886498-99-3)	495,3 (M+H)⁺
4.41	4-diflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(4-(diflometoxy)-phenyl)-metanol (CAS-RN 170924-50-2)	458,6 (M+H)⁺
4.42	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.6)	(4-(triflometoxy)-phenyl)-metanol	477,6 (M+H)⁺

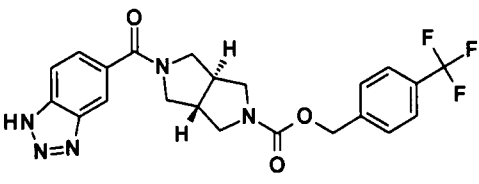
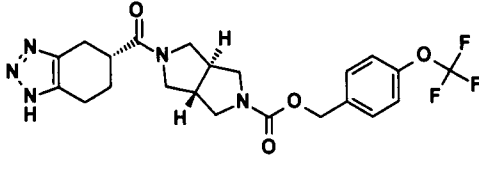
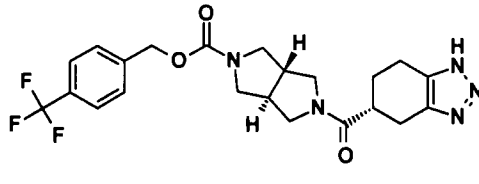
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.43	3-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(3-flo-4-(triflo-metoxi)-phenyl)-metanol (CAS-RN 886498-99-3)	494,4 (M+H) ⁺
4.44	4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(4-(2,2,2-trifloetoxy)-phenyl)-metanol (CAS-RN 1020949-12-5)	490,4 (M+H) ⁺
4.45	5-triflometoxy-pyridin-2-ylmetyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(5-(triflo-metoxi)-pyridin-2-yl)metanol (CAS-RN 31181-85-8)	477,4 (M+H) ⁺

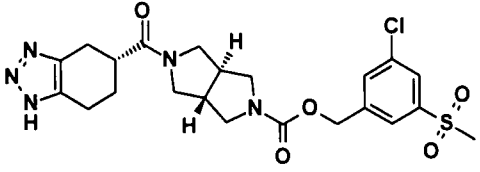
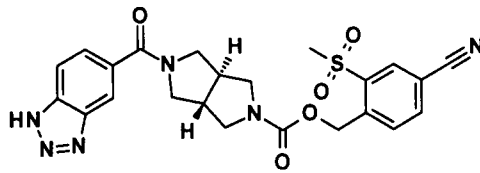
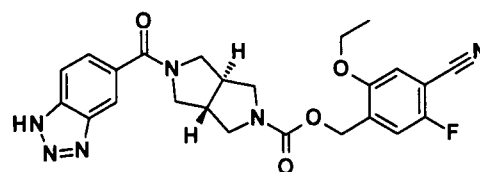
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.46	4-xyano-2-isopropyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	4-(hydroxymetyl)-3-isopropyl-benzonitril (sản phẩm trung gian 41)	463,5 (M+H)⁺
4.47	4-xyano-2-isopropyl-5-metyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	4-(hydroxymetyl)-5-isopropyl-2-metyl-benzonitril (sản phẩm trung gian 41.1)	477,5 (M+H)⁺

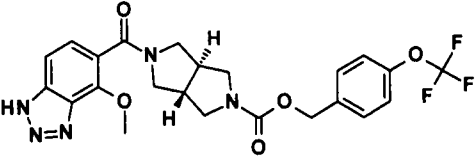
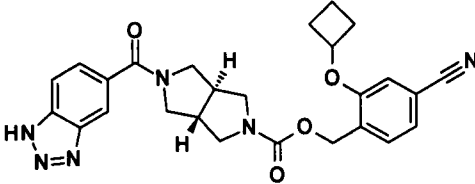
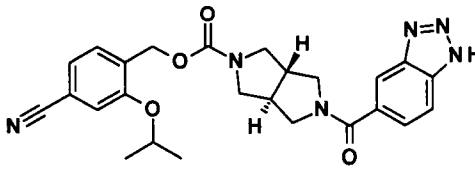
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.48	2-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	(2-flo-4-(triflo-metoxi)-phenyl)-metanol (CAS-RN 1240257-07-1)	498,4 (M+H) ⁺
4.49	2-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(2-flo-4-(triflo-metoxi)-phenyl)-metanol (CAS-RN 1240257-07-1)	494,6 (M+H) ⁺
4.50	4-xyano-2-etoxi-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	3-etoxi-4-(hydroxy-metyl)-benzonitril (sản phẩm trung gian 41.2)	459,6 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.51	3-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	((3aR,6aR)-hexahdropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	(3-flo-4-(triflo-metoxi)-phenyl)-metanol (CAS-RN 886498-99-3)	496,4 (M-H) ⁻
4.52	4-xyano-2-isopropyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahdropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	4-(hydroxymetyl)-3-isopropyl-benzonitril (sản phẩm trung gian 41)	459,5 (M+H) ⁺
4.53	4-xyano-2-isopropyl-5-metyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahdropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	4-(hydroxymetyl)-5-isopropyl-2-metylbenzonitril (sản phẩm trung gian 41.1)	473,5 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.54	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahydro- [1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5- carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4- c]pyrol-2-carboxylic 	(6,7-dihydro-1H- [1,2,3]triazolo[4,5- c]pyridin-5(4H)- yl)((3aR,6aR)- hexahydropyrol[3,4- -c]pyrol-2(1H)- yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 25)	(4-(triflo- metoxy)- phenyl)- metanol	481,6 (M+H) ⁺
4.55	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5- carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4- c]pyrol-2-carboxylic 	(1H- benzo[d][1,2,3]triazol -5-yl)((3aS,6aS)- hexahydropyrol[3,4- -c]pyrol-2(1H)- yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 8)	(4-(triflo- metoxy)- phenyl)- metanol	476,4 (M+H) ⁺
4.56	2-flo-4-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol- 5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4- c]pyrol-2-carboxylic 	(1H- benzo[d][1,2,3]triazol -5-yl)((3aR,6aR)- hexahydropyrol[3,4- -c]pyrol-2(1H)- yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(2-flo-4- (triflometyl)- phenyl)- metanol	478,4 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.57	4-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(4-(triflo-metyl)-phenyl)-metanol	460,5 (M+H)⁺
4.58	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	(4-(triflo-metox)-phenyl)-metanol	480,5 (M+H)⁺
4.59	4-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	(4-(triflo-metyl)-phenyl)-metanol	464,5 (M+H)⁺

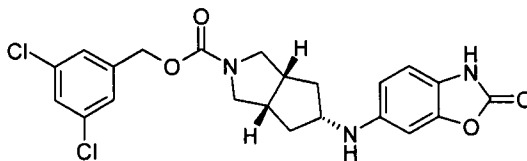
Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.60	3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	(3-clo-5-(metyl-sulfonyl)-phenyl)-metanol (sản phẩm trung gian 17)	508,4 (M+H)⁺
4.61	4-xyano-2-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	4-(hydroxymetyl)-3-(metylsulfonyl)benzonitril (sản phẩm trung gian 48)	493,2 (M-H)⁻
4.62	4-xyano-2-etoxi-5-flo-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	5-etoxi-2-flo-4-(hydroxymetyl)-benzonitril (sản phẩm trung gian 49)	477,3 (M-H)⁻

Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.63	4-triflometoxy-benzyleste của axit (3aS,6aS)-5-(4-metoxy-1H- benzotriazol-5-carbonyl)- hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2- carboxylic 	(3aS,6aS)-4- (triflometoxy)benzyl hexahydropyrolo[3,4- -c]pyrol-2(1H)- carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	Axit 4- metoxy- 1H- benzo[d]- [1,2,3]triazol- 5-carboxylic (sản phẩm trung gian 45.1)	504,3 (M-H) ⁻
4.64	4-xyano-2-xyclobutoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H- benzotriazol-5-carbonyl)- hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2- carboxylic 	(1H- benzo[d][1,2,3]triazol- 5-yl)((3aR,6aR)- hexahydropyrolo[3,4- -c]pyrol-2(1H)- yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	3- xyclobutoxy- 4-(hydroxy- metyl)- benzonitril (sản phẩm trung gian 46)	487,3 (M+H) ⁺
4.65	4-xyano-2-isopropoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H- benzotriazol-5-carbonyl)- hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2- carboxylic 	(1H- benzo[d][1,2,3]triazol- 5-yl)((3aR,6aR)- hexahydropyrolo[3,4- -c]pyrol-2(1H)- yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	4-(hydroxy- metyl)-3- isopropoxy- benzonitril (sản phẩm trung gian 46.1)	475,3 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
4.66	4-xyano-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	4-(hydroxymetyl)-3-(2,2,2-trifloetoxy)-benzonitril (sản phẩm trung gian 47.1)	515,3 (M+H) ⁺
4.67	4-clo-2-etoxy-5-flo-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	(4-clo-2-etoxy-5-flophenyl)metanol (sản phẩm trung gian 47)	488,2 (M+H) ⁺

Ví dụ 5

(3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-ylamino) hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

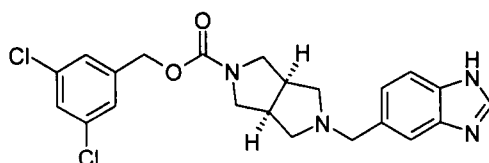


Natri triaxetoxybohýdrua (121 mg, 556 μmol ,) đợc bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-oxohexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-

carboxylat (sản phẩm trung gian 13; 128 mg, 371 μmol), 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (CAS-RN 22876-17-1; 57,3 mg, 371 μmol) và axit axetic (134 mg, 2.22 mmol) trong 1,2-dicloetan (2,5 mL), sau đó sau 16 giờ một phần khác nữa của natri triaxetoxybohđrua (39,3 mg, 185 μmol) được bổ sung. Sau 16 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa hỗn hợp của hỗn hợp của etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniác 25% theo tỷ lệ 95:5:0,25), sau đó là chạy sắc ký HPLC (Reposil Chiral-NR, heptan/etanol 3:2) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70 mg, 41%). Chất rắn màu trắng, MS: 462.2 (M+H)⁺.

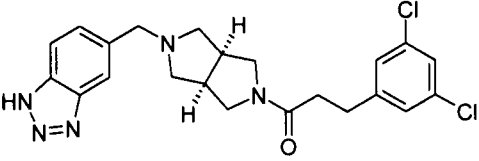
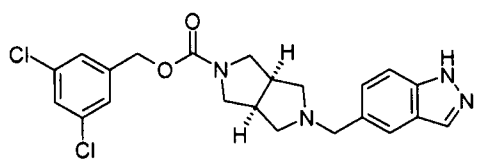
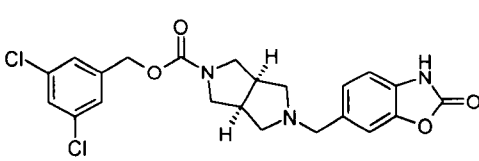
Ví dụ 6

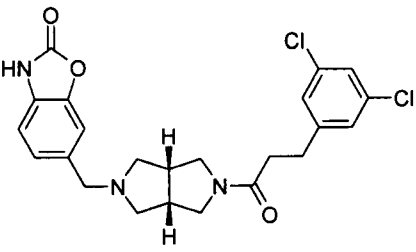
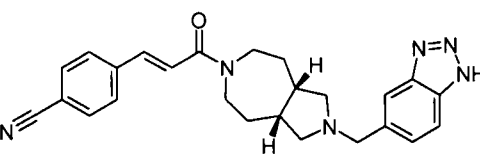
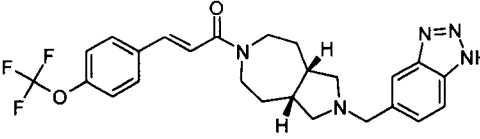
(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-((1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

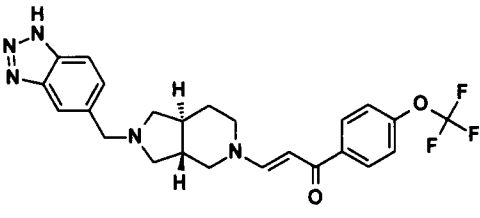


Bổ sung natri triaxetoxybohđrua (31,6 mg, 149 μmol) và axit axetic (9,0 mg, 150 μmol) vào huyền phù màu trắng của (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1; 35 mg, 99,5 μmol) và 1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehyt (15,0 mg, 99,5 μmol) trong tetrahydrofuran (2 mL), sau đó sau 3 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa hỗn hợp của hỗn hợp của etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniác 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (42 mg, 95%). Bột màu trắng, MS: 445,3 (M+H)⁺.

Các hợp chất nêu dưới đây được tạo ra tương tự với hợp chất nêu trong ví dụ 6, thay (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua và 1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehyt lần lượt bằng amin và các chất phản ứng aldehyt thích hợp.

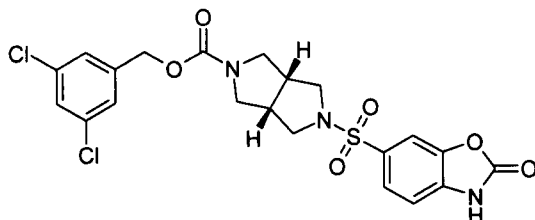
Số	Tên hợp chất	Amin	Aldehyt	MS, m/e
6.01	1-((3aR,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)propan-1-on 	3-(3,5-diclophenyl)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)propan-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 3)	1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (CAS-RN 70938-42-0)	444,5 (M+H)⁺
6.02	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-((1H-indazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat 	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1)	1H-indazol-5-carbaldehyt	445,2 (M+H)⁺
6.03	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat 	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1)	2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbaldehyt (CAS-RN 54903-15-0)	462,2 (M+H)⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Aldehyt	MS, m/e
6.04	6-(((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclophenyl)propanoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on 	3-(3,5-diclophenyl)-1-(((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)propan-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 3)	2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbaldehyt (CAS-RN 54903-15-0)	460,3 (M+H)⁺
6.05	4-{(E)-3-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-oxopropenyl}-benzonitril 	4-((E)-3-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril hydroclorua (sản phẩm trung gian 5.1)	1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (CAS-RN 70938-42-0)	427,6 (M+H)⁺
6.06	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5)	1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (CAS-RN 70938-42-0)	485,5 (M+H)⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Aldehyt	MS, m/e
6.07	(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ylmethyl)-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propenon 	(E)-1-(trans-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5.3)	1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbaldehyt (CAS-RN 70938-42-0)	472,7 (M+H) ⁺

Ví dụ 7

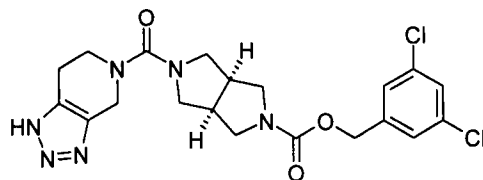
(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-ylsulfonyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat



Thêm 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-sulfonyl clorua (25,2 mg, 108 μ mol) vào huyền phù của (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1; 40 mg, 114 μ mol) và pyridin (45,0 mg, 569 μ mol) trong axeton (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 40 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa hỗn hợp của hỗn hợp của dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat, sau đó sau 40 phút, huyền phù được tạo thành được xử lý bằng etyl axetat/heptan theo tỷ lệ 1:1 và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất ở đề mục này (24 mg, 41%). Chất rắn màu trắng, MS: 512,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 8

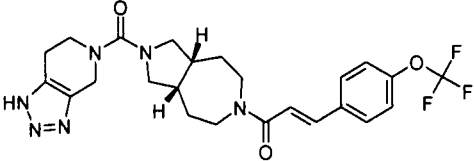
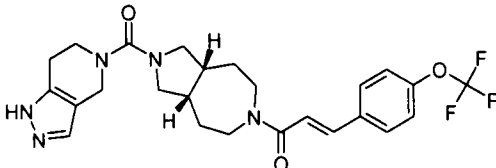
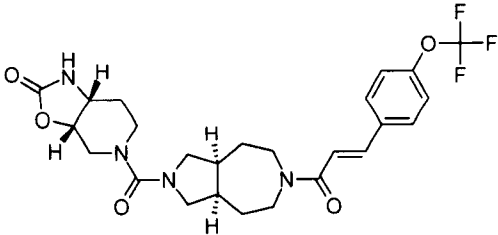
(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat

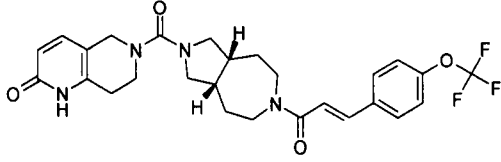
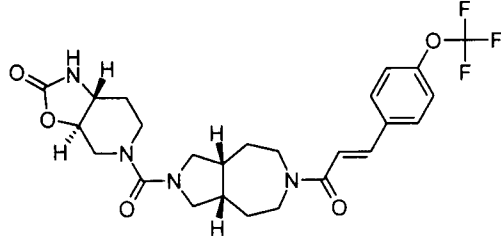
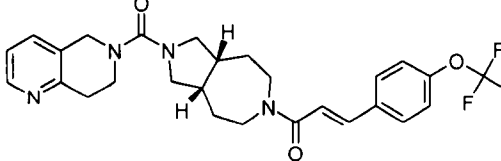


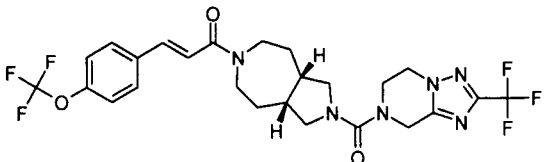
Bổ sung từng giọt dung dịch của (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(clocarbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 9; 168 mg, 423 μ mol) trong diclometan (2 mL) vào huyền phù của 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin (CAS-RN 706757-05-3; 52,5 mg, 423 μ mol) trong diclometan (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 1 giờ, bổ sung N,N-dimetylformamit (1 mL). Sau 96 giờ, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (136 mg, 69%). Dầu không màu, MS: 465,5 (M+H)⁺.

Các hợp chất nêu trong ví dụ dưới đây được tạo ra tương tự với hợp chất nêu trong ví dụ 8, thay (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(clocarbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat bằng (3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carbonyl clorua (sản phẩm trung gian 9.1) và 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin bằng tiền chất amin thích hợp.

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	MS, m/e
-------	--------------	------	---------

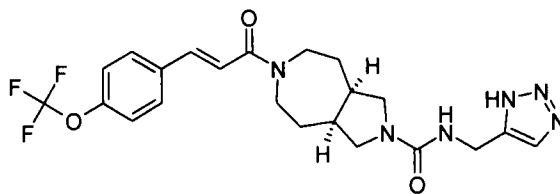
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	MS, m/e
8.01	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin (CAS-RN 706757-05-3)	505,7 (M+H)⁺
8.02	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin dihydroclorua (CAS-RN 157327-44-1)	504,7 (M+H)⁺
8.03	cis-5-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)decahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-2-carbonyl)-hexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on 	cis-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 28)	523,5 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	MS, m/e
8.04	6-[(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-2-carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-[1,6]naphtyridin-2-on 	5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-2(1H)-on hydroclorua (CAS-RN 1211505-91-7)	531,6 (M+H)⁺
8.05	(3aR,7aR)-5-[(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-2-carbonyl]-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on 	(3aR,7aR)-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 27)	523,6 (M+H)⁺
8.06	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(7,8-dihydro-5H-[1,6]naphtyridine-6-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin dihydroclorua (CAS-RN 348623-30-3)	515,5 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	MS, m/e
8.07	(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-1-[(3aS,8aR)-2-(2-triflometyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-prop-2-en-1-on 	2-(triflometyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin (CAS-RN 681249-57-0)	573,7 (M+H) ⁺

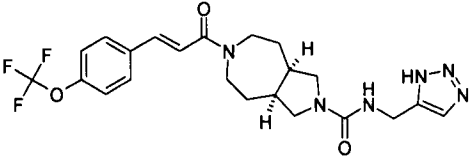
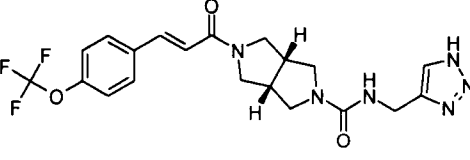
Ví dụ 9

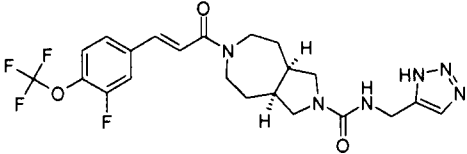
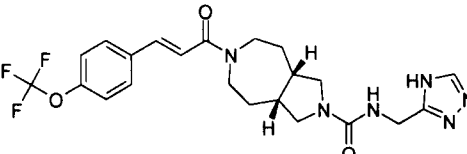
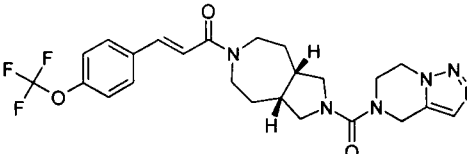
(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-Triazol-5-yl)metyl)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)-acryloyl)octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit

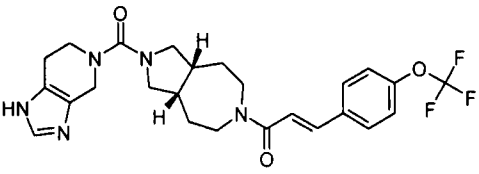
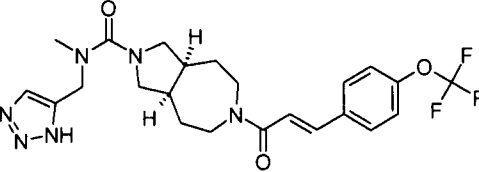
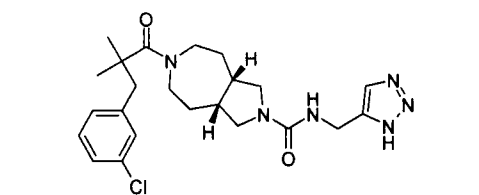


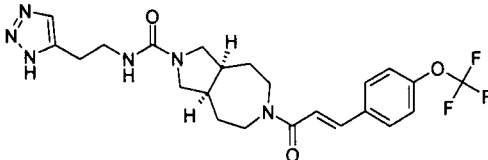
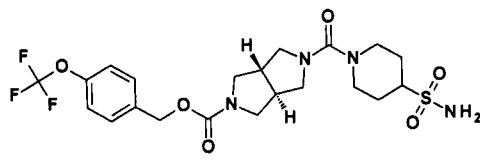
Dung dịch của bis(triclometyl)-cacbonat (73,7 mg, 248 μ mol) trong etyl axetat (10 mL) được bổ sung từng giọt ở 0°C trong khoảng thời gian 5 phút vào dung dịch của (E)-1-((3aR,8aS)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 5; 176 mg, 497 μ mol) trong tetrahydrofuran (5 mL). Bể đá được dỡ bỏ, sau đó sau 30 phút hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi cô trong chân không, phần cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (7 mL), sau đó sau khi bổ sung (1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanamin hydroclorua (66.8 mg, 497 μ mol) và triethylamin (251 mg, 2,48 mmol) hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ và sau đó được phân bố giữa hỗn hợp của hỗn hợp của dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; heptan/etyl axetat theo tỷ lệ 4:1, sau đó diclometan/metanol theo tỷ lệ 95:5) tạo ra hợp chất ở đề mục này (68 mg, 28%). Chất rắn màu trắng, MS: 479.5 (M+H)⁺.

Các hợp chất nêu trong ví dụ dưới đây được tạo ra tương tự với hợp chất nêu trong ví dụ 8, thay (E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on bằng nguyên liệu ban đầu thích hợp và (1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanamin hydroclorua bằng chất phản ứng amin thích hợp.

Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng amin	MS, m/e
9.01	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 5)	(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-metanamin hydroclorua	479,5 (M+H) ⁺
9.02	(1H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-amit của axit (3aS,6aR)-5-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(E)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.01)	(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-metanamin hydroclorua	451,5 (M+H) ⁺

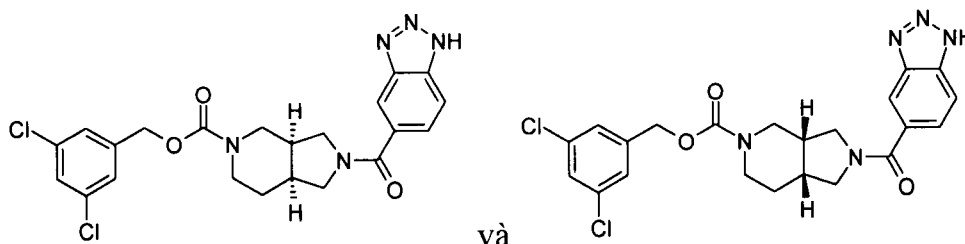
Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng amin	MS, m/e
9.03	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-6-((E)-3-(3-fluoro-4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit 	(E)-3-(3-fluoro-4-(triflometoxy)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.03)	(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-metanamin hydroclorua	497,6 (M+H)⁺
9.04	(4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-amit của axit (3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5)	1H-1,2,4-triazol-5-metanamin dihydroclorua (CAS-RN 859791-21-2)	479,2 (M+H)⁺
9.05	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(6,7-dihydro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5)	4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin hydroclorua (CAS-RN 123308-28-1)	549,2 (M+HCOO) -

Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng amin	MS, m/e
9.06	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5)	4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (CAS-RN 6882-74-2)	504,2 (M+H)⁺
9.07	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-N-metyl-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 5)	N-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-metanamin (CAS-RN 1248059-33-7)	493,7 (M+H)⁺
9.08	(3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-amit của axit (3aS,8aR)-6-[3-(3-clophenyl)-2,2-dimetyl-propionyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic 	3-(3-clophenyl)-2,2-dimetyl-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)propan-1-on (sản phẩm trung gian 26.03)	(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-metanamin hydroclorua	459,5 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	Chất phản ứng amin	MS, m/e
9.09	(3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)ethyl)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit 	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 5)	2-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)-etanamin (CAS-RN 52845-67-7)	493,6 (M+H) ⁺
9.10	4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoyl-piperidin-1-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic 	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1.8)	piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (CAS-RN 1251923-46-2)	521,6 (M+H) ⁺

Ví dụ 10A và 10B

3,5-diclo-benzyl este của axit (3aR,7aS)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic và 3,5-diclo-benzyl este của axit (3aS,7aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic



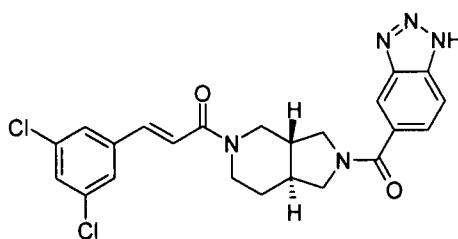
Raxemic cis-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat (ví dụ 1.02; 616 mg, 1,30 mmol) được tách ra bằng HPLC điều chế sử dụng cột Reprosil Chiral-NR làm pha tĩnh và heptan/etanol 3:2 làm pha động. Quá trình này tạo ra chất đồng phân đối ảnh rửa giải nhanh hơn (ví dụ 10A; 227 mg, 37%; bột màu cam, MS: 474,5 (M+H)⁺), và chất đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn (ví dụ 10B; 211 mg, este có công thức 34%; bột màu cam, MS: 474,5 (M+H)⁺).

Các hợp chất nêu trong ví dụ dưới đây được điều chế tương tự với các hợp chất nêu trong các ví dụ 10A và 10B bằng cách tách HPLC của các raxemat của chúng:

Số	Nguyên liệu ban đầu	Dấu hiệu quay quang	MS, m/e
11A	trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)-hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat (ví dụ 1.08)	(+)	474,4 (M+H) ⁺
11B		(-)	474,4 (M+H) ⁺
12A	trans-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)-hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (ví dụ 4.10)	(+)	474,5 (M+H) ⁺
12B		(-)	474,5 (M+H) ⁺

Ví dụ 13

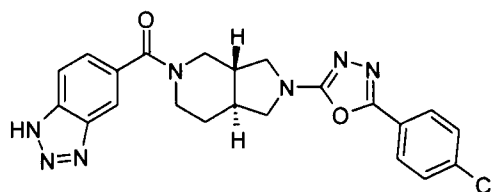
(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(3,5-diclo-phenyl)-prop-2-en-1-on



Dung dịch của trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat (ví dụ 1.08; 105 mg, 221 μmol) trong etanol (2 mL) được khuấy trong 72 giờ trong môi trường hydro (1 bar) với sự có mặt của paladi (10% trên cacbon, 100 mg, 94 μmol), sau đó nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua đất diatomit. Phần dịch lọc được bay hơi, hấp phụ trong dung dịch axit clohydric (5-6 M trong 2-propanol, 1 mL), sau đó sau 1 giờ cô trong chân không và phần cặn được nghiền mịn trong etyl axetat để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (32 mg). Nguyên liệu này được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (1 mL), sau đó bổ sung 4-metylmorpholin (44,8 mg, 443 μmol), axit 3,5-dicloxinamic (19,2 mg, 88,5 μmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat (50,5 mg, 133 μmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa hỗn hợp của hỗn hợp của dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel, gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, 9%). Gôm không màu, MS: 470,5 (M+H)⁺.

Ví dụ 14

(1H-benzotriazol-5-yl)-{trans-2-[5-(4-clo-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl}-metanon

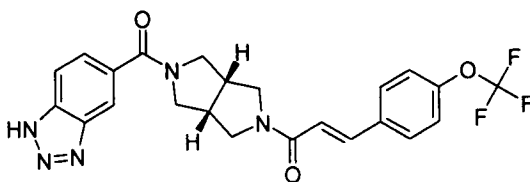


Bổ sung (1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydrocloua (sản phẩm trung gian 2.1; 51,7 mg, 168 μmol) vào dung dịch của 5-(4-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (CAS-RN 1711-61-1; 30 mg, 153 μmol) và N,N-diisopropyletylamin (98,6 mg, 763 μmol) trong N,N-dimetylformamit (3,00 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 10 phút bổ sung benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimetylamin)-phosphoni hexaflophosphat (75,8 mg, 168 μmol). Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa hỗn hợp của hỗn hợp của nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch

nước amoni cloua bão hòa và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (42 mg, 61%). Chất rắn màu trắng, MS: 450,4 (M+H)⁺.

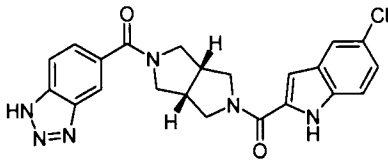
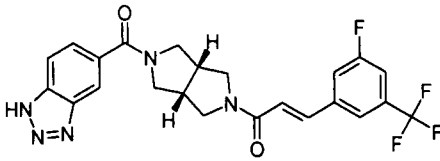
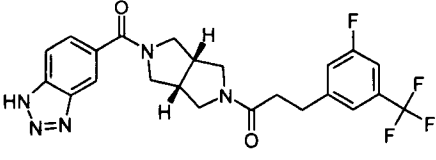
Ví dụ 15

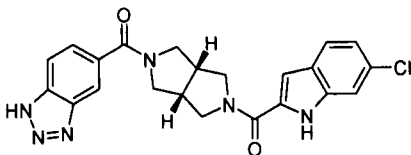
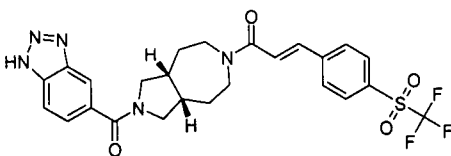
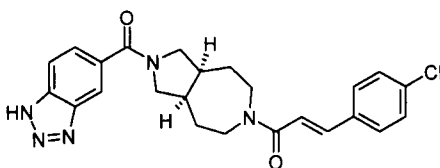
(E)-1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on

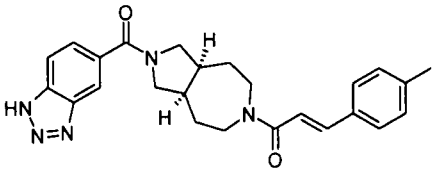
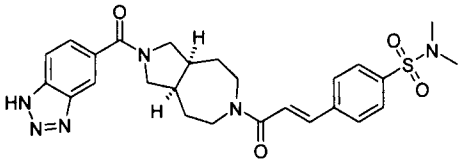
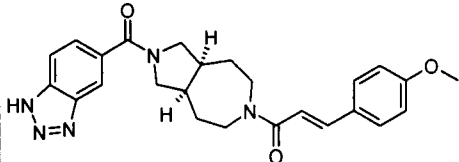


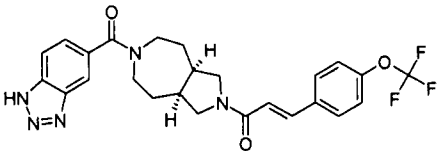
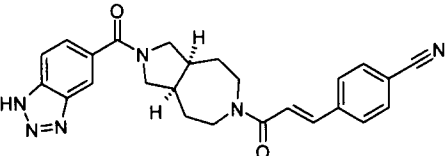
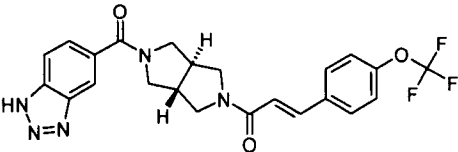
Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat (38,8 mg, 102 μmol) vào dung dịch của (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydrocloua (sản phẩm trung gian 2.2; 30 mg, 102 μmol), 4-metylmorpholin (51,6 mg, 511 μmol) và axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic (23,7 mg, 102 μmol) trong N,N-dimetylformamit (1,5 mL) ở 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau khi phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (38 mg, 79%). Bột màu trắng, MS: 472,4 (M+H)⁺.

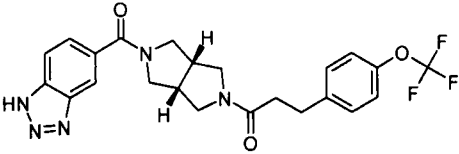
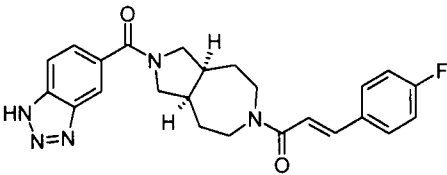
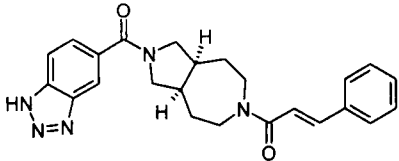
Các hợp chất nêu dưới đây được tạo ra tương tự với hợp chất nêu trong ví dụ 15, thay (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydrocloua và axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic lần lượt bằng amin và axit carboxylic thích hợp.

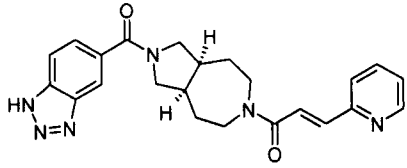
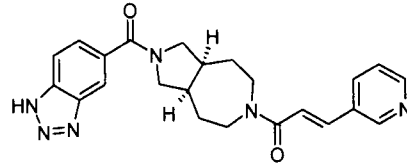
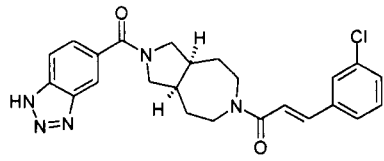
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.01	(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aS)-5-(5-clo-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	Axit 5-clo-1H-indol-2-carboxylic	435,5 (M+H) ⁺
15.02	(E)-1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-flo-5-triflometyl-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	Axit (E)-3-(3-flo-5-(triflometyl)-phenyl)acrylic	472,5 (M-H) ⁻
15.03	1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-flo-5-triflometyl-phenyl)-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	Axit 3-(3-flo-5-(triflometyl)-phenyl)-propanoic	474,5 (M-H) ⁻

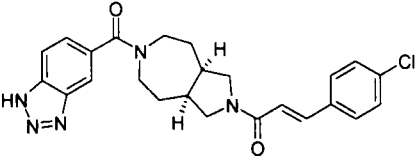
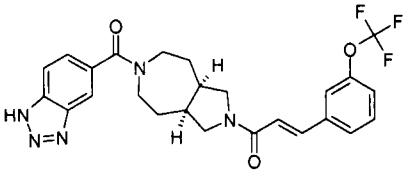
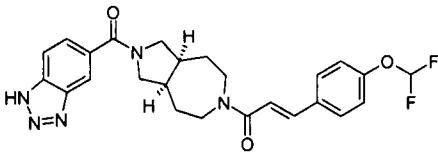
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.04	(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aS)-5-(6-clo-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	Axit 6-clo-1H-indol-2-carboxylic	435,5 (M+H) ⁺
15.05	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometylsulfonyl)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-(triflometylsulfonyl)-phenyl)acrylic (CAS-RN 910654-44-3)	548,4 (M+H) ⁺
15.06	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-clophenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-clophenyl)-acrylic	450,4 (M+H) ⁺

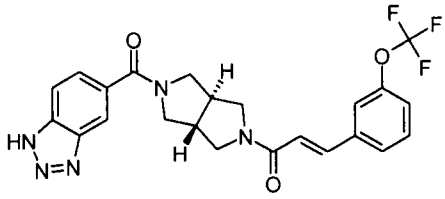
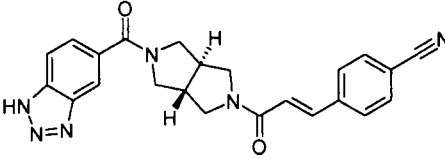
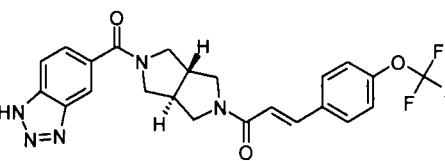
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.07	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-p-tolylprop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-p-tolylacrylic	430,5 (M+H) ⁺
15.08	4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-N,N-dimethylbenzensulfonamit 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-(N,N-dimethylsulfamoyl)-phenyl)acrylic	523,4 (M+H) ⁺
15.09	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-metoxypheyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-metoxypheyl)acrylic	446,6 (M+H) ⁺

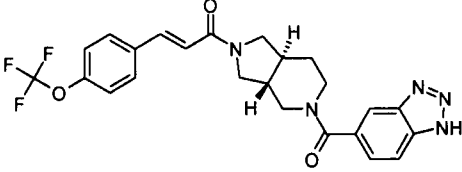
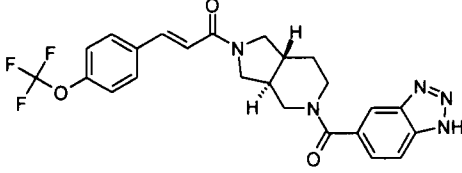
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.10	(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.3)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	500,4 (M+H) ⁺
15.11	4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-cyanophenyl)acrylic	441,5 (M+H) ⁺
15.12	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	472,5 (M+H) ⁺

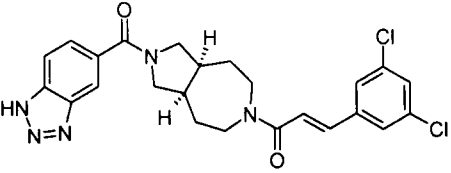
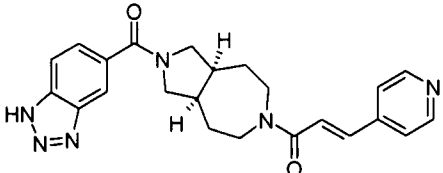
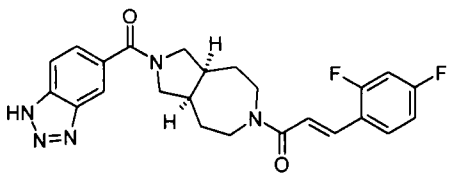
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.13	1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	Axit 3-(4-(triflometoxy)-phenyl)-propanoic	474,4 (M+H) ⁺
15.14	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-flophenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-flophenyl)-acrylic	434,4 (M+H) ⁺
15.15	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit xinnamic	416,5 (M+H) ⁺

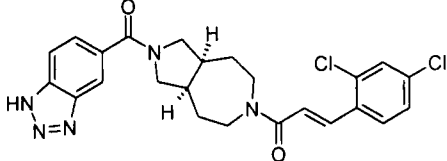
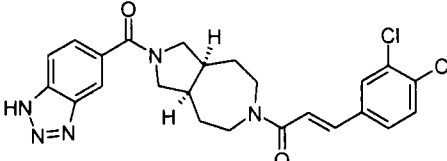
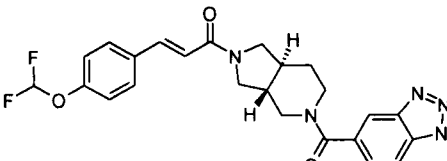
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.16	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(pyridin-2-yl)acrylic	417,5 (M+H) ⁺
15.17	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(pyridin-3-yl)acrylic	417,5 (M+H) ⁺
15.18	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clophenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(3-clophenyl)-acrylic	448,4 (M-H) ⁻

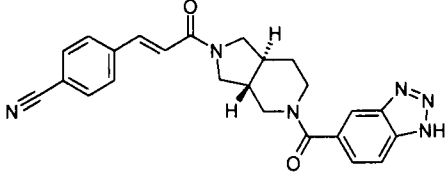
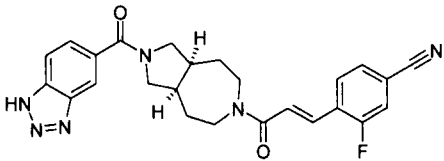
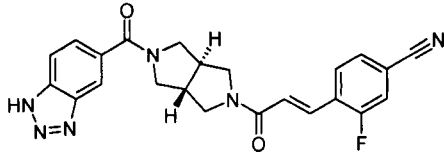
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.19	(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.3)	Axit (E)-3-(4-chlorophenyl)-acrylic	450,4 (M+H) ⁺
15.20	(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.3)	Axit (E)-3-(3-(triflometoxy)-phenyl)acrylic	500,4 (M+H) ⁺
15.21	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(diflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit 3-(4-(diflo-metoxy)-phenyl)acrylic	482,4 (M+H) ⁺

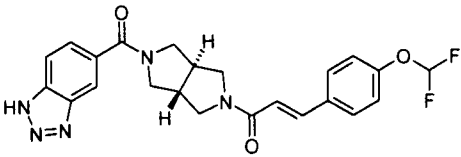
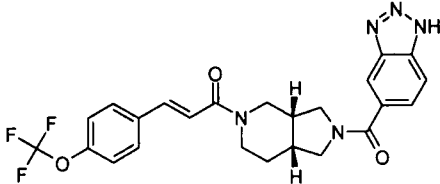
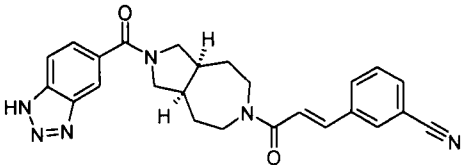
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.22	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	470,6 (M-H) ⁻
15.23	4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(4-xyanophenyl)acrylic	413,6 (M+H) ⁺
15.24	(E)-1-((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 8)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	472,5 (M+H) ⁺

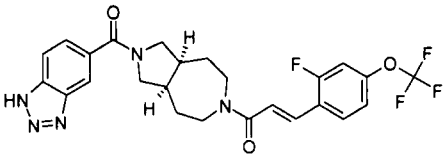
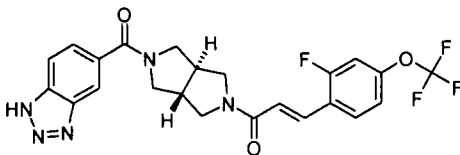
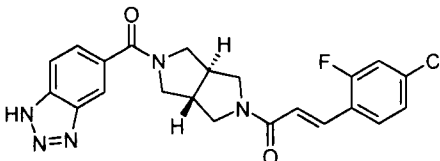
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.25	(-)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)(trans-tetrahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-5(6H,7H,7aH)-yl)metanon hydroclorua, chất đồng phân đối ảnh A (sản phẩm trung gian 7A)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	486,4 (M+H) ⁺
15.26	(+)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)((3aS,7aS)-tetrahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-5(6H,7H,7aH)-yl)metanon hydroclorua, chất đồng phân đối ảnh B (sản phẩm trung gian 7B)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	486,4 (M+H) ⁺

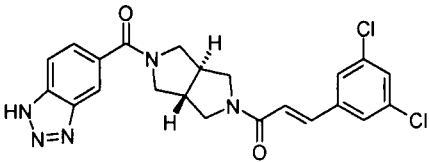
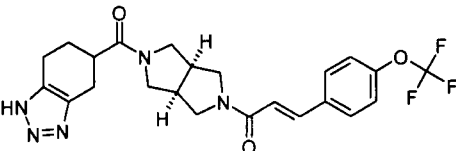
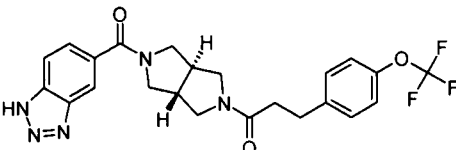
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.27	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(3,5-diclophenyl)acrylic	484,5 (M+H) ⁺
15.28	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(pyridin-4-yl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(pyridin-4-yl)acrylic	417,5 (M+H) ⁺
15.29	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2,4-diflophenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(2,4-diflophenyl)acrylic	452,6 (M+H) ⁺

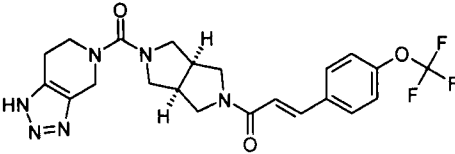
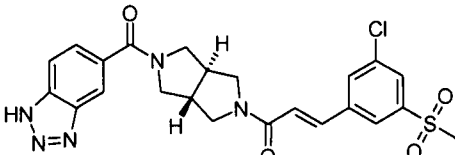
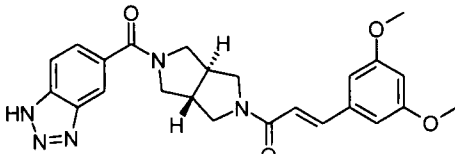
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.30	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2,4-diclophenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(2,4-diclophenyl)acrylic	484,5 (M+H) ⁺
15.31	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3,4-diclophenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(3,4-diclophenyl)acrylic	484,3 (M+H) ⁺
15.32	(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-diflometoxyphenyl)-prop-2-en-1-on, chất đồng phân đối ảnh B 	(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua, chất đồng phân đối ảnh B (sản phẩm trung gian 7B)	Axit (E)-3-(4-(diflo-metoxi)-phenyl)acrylic	468,4 (M+H) ⁺

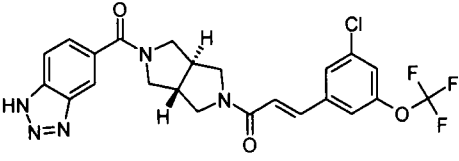
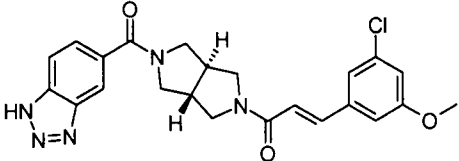
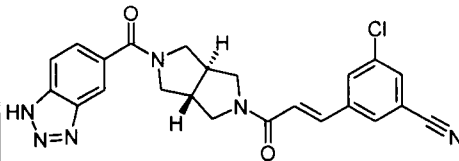
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.33	4-{(E)-3-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-oxo-propenyl}-benzonitril, chất đồng phân đối ảnh B 	(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua, chất đồng phân đối ảnh B (sản phẩm trung gian 7B)	Axit (E)-3-(4-xyanophenyl)-acrylic	427,6 (M+H) ⁺
15.34	4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-3-flobenzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-xyano-2-flophenyl)-acrylic (CAS-RN 669002-88-4)	459,6 (M+H) ⁺
15.35	4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-3-flobenzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-xyano-2-flophenyl)-acrylic (CAS-RN 669002-88-4)	431,5 (M+H) ⁺

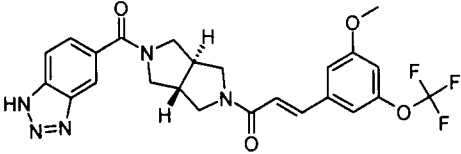
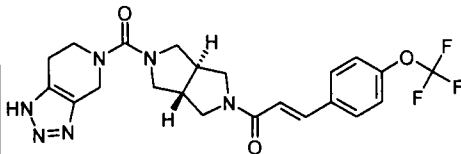
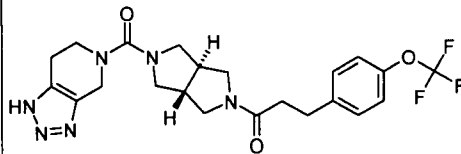
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.36	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(4-(diflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-(diflo-metoxi)-phenyl)acrylic	454,6 (M+H) ⁺
15.37	(E)-1-[cis-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzotriazol-5-yl)-cis-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl-metanon (sản phẩm trung gian 6)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxi)phenyl)acrylic	486,3 (M+H) ⁺
15.38	3-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(3-xyanophenyl)-acrylic	441,6 (M+H) ⁺

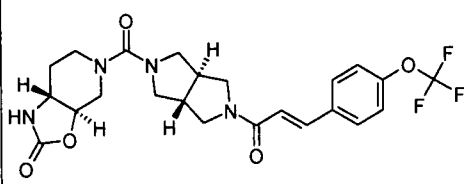
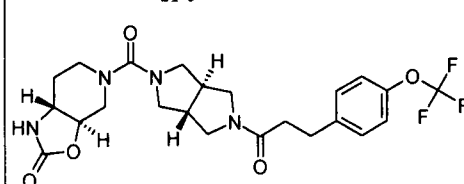
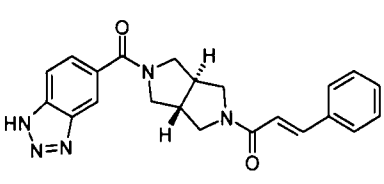
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.39	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-fluor-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(2-fluor-4-(triflometoxy)phenyl)acrylic (CAS-RN 1240261-81-7)	518,5 (M+H)⁺
15.40	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(2-fluor-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(2-fluor-4-(triflometoxy)phenyl)acrylic (CAS-RN 1240261-81-7)	490,2 (M+H)⁺
15.41	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-clo-2-flophenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(4-clo-2-flophenyl)acrylic	440,1 (M+H)⁺

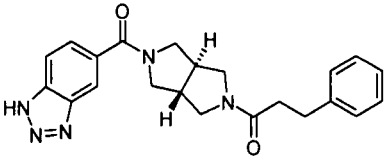
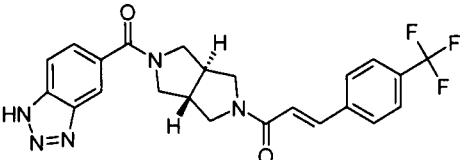
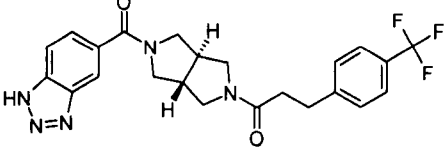
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.42	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(3,5-diclophenyl)acrylic	456,1 (M+H) ⁺
15.43	(E)-1-((3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.3)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	476,4 (M+H) ⁺
15.44	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(4-(triflometoxy)-phenyl)-propanoic	474,6 (M+H) ⁺

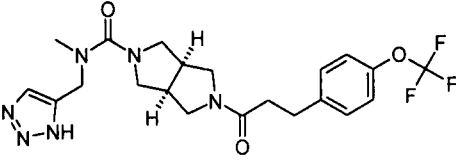
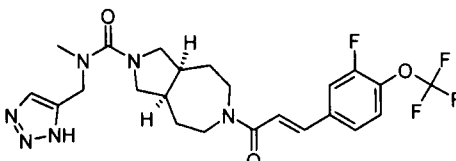
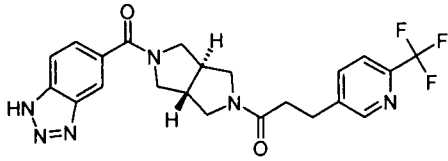
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.45	(E)-1-[(3aS,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)((3aR,6aS)-hexahdropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.2)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	477,5 (M+H) ⁺
15.46	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-clo-5-metansulfonyl-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahdropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(3-clo-5-(metyl-sulfonyl)-phenyl)acrylic (sản phẩm trung gian 23)	500,5 (M+H) ⁺
15.47	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3,5-dimetoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahdropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(3,5-dimetoxy-phenyl)acrylic	448,5 (M+H) ⁺

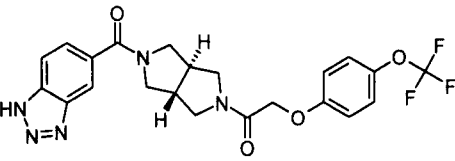
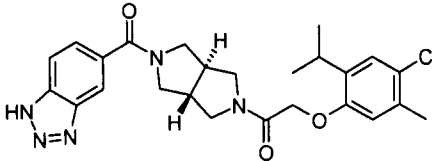
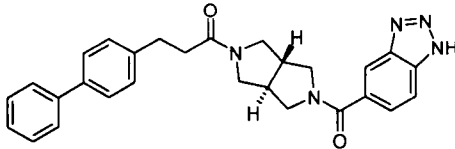
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.48	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(3-clo-5-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(3-clo-5-(triflometoxy)-phenyl)acrylic	506,4 (M+H) ⁺
15.49	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(3-clo-5-metoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(3-clo-5-metoxy-phenyl)acrylic (sản phẩm trung gian 23.1)	452,5 (M+H) ⁺
15.50	3-{(E)-3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-oxo-propenyl}-5-clo-benzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(3-clo-5-xyanophenyl)-acrylic (sản phẩm trung gian 24.1)	447,5 (M+H) ⁺

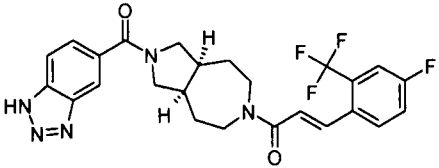
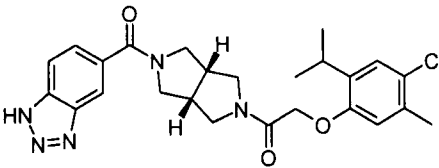
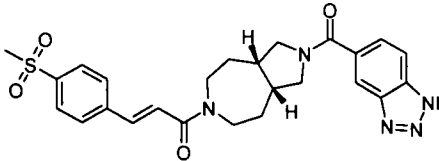
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.51	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-methoxy-5-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(3-methoxy-5-(triflometoxy)-phenyl)acrylic (sản phẩm trung gian 24)	502,5 (M+H) ⁺
15.52	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 25)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	477,6 (M+H) ⁺
15.53	1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on 	(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 25)	Axit 3-(4-(triflometoxy)-phenyl)-propanoic	479,6 (M+H) ⁺

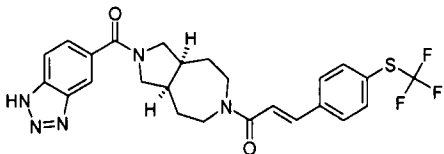
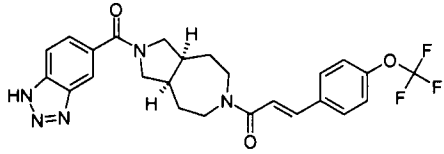
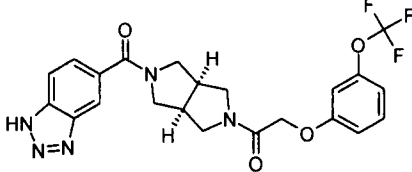
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.54	(3aR,7aR)-5-[(3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl]-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on 	(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 25.1)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	495,6 (M+H) ⁺
15.55	(3aR,7aR)-5-[(3aR,6aR)-5-[3-(4-triflometoxy-phenyl)-propionyl]-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl]-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on 	(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 25.1)	Axit 3-(4-(triflometoxy)-phenyl)-propanoic	497,7 (M+H) ⁺
15.56	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-phenyl-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit xinnamic	388,6 (M+H) ⁺

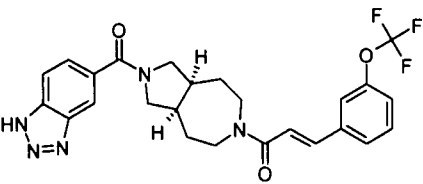
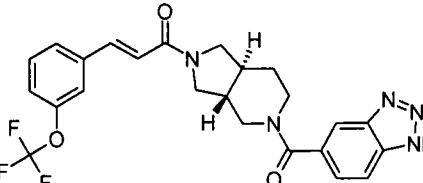
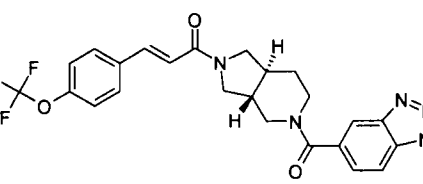
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.57	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-phenyl-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-phenyl-propanoic	390,6 (M+H) ⁺
15.58	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-triflometyl-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(4-(triflo-metyl)-phenyl)acrylic	456,7 (M+H) ⁺
15.59	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(4-(triflo-metyl)-phenyl)-propanoic	458,7 (M+H) ⁺

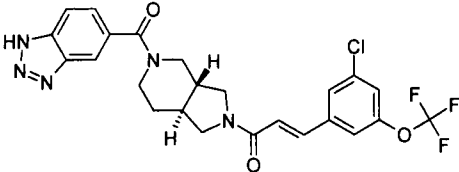
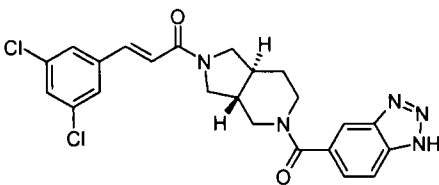
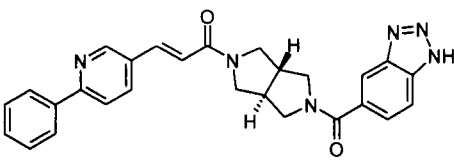
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.60	(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-N-metyl-5-(3-(4-(triflometoxy)phenyl)propanoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxamit 	(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-N-metylhexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat (sản phẩm trung gian 20,1)	Axit 3-(4-(triflometoxy)-phenyl)-propanoic	467,6 (M+H)⁺
15.61	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-6-((E)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)-N-metyloctahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit 	(E)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)-phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.03)	N-metyl-1-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanamin (CAS-RN 1248059-33-7)	511,6 (M+H)⁺
15.62	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(6-triflometyl-pyridin-3-yl)-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)propanoic (CAS-RN 539855-70-4)	459,5 (M+H)⁺

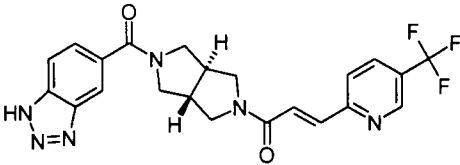
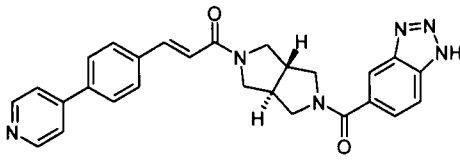
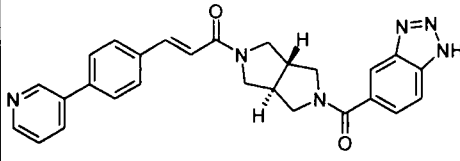
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.63	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(4-triflometoxy-phenoxy)-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(4-(triflometoxy)-phenoxy)axetic	476,5 (M+H) ⁺
15.64	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(4-clo-2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(4-clo-2-isopropyl-5-metylphen-oxy)axetic (CAS-RN 5411-11-0)	482,6 (M+H) ⁺
15.65	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-biphenyl-4-yl-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(biphenyl-4-yl)propanoic	466,6 (M+H) ⁺

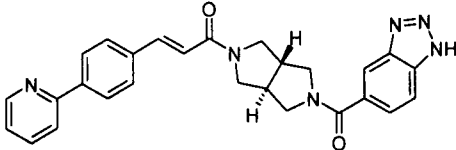
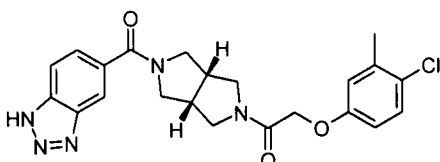
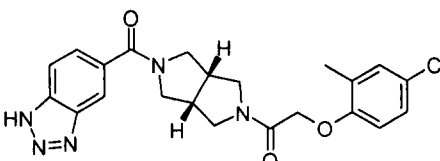
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.66	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-fluor-2-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-on 	(E)-3-(4-fluor-2-(trifluoromethyl)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on (sản phẩm trung gian 26.04)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	502,6 (M+H)⁺
15.67	1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(4-chloro-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-etanon 	2-(4-chloro-2-isopropyl-5-methylphenoxy)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 5.2)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	482,7 (M+H)⁺
15.68	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-(methylsulfonyl)-phenyl)acrylic	494,4 (M+H)⁺

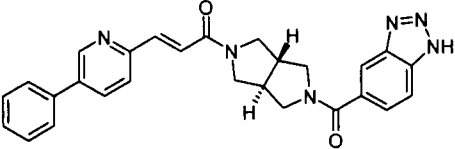
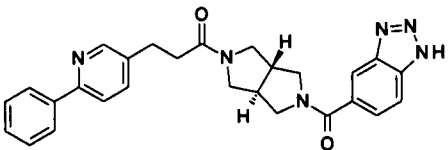
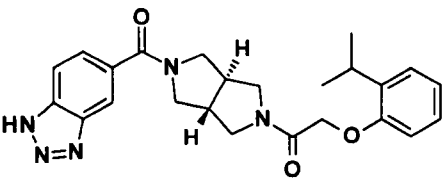
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.69	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometylthio)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-(triflometylthio)-phenyl)acrylic	516,4 (M+H)⁺
15.70	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	500,4 (M+H)⁺
15.71	1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)(trans-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.2)	Axit 2-(3-(triflometoxy)-phenoxy)axetic (CAS-RN 836-33-9)	476,5 (M+H)⁺

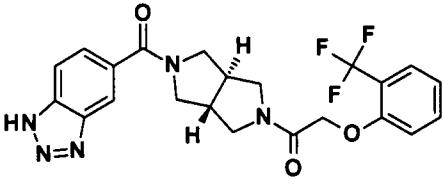
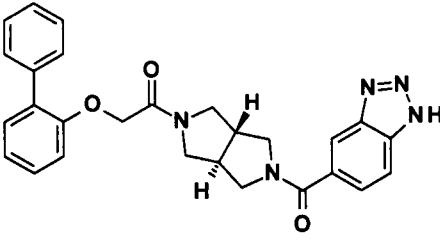
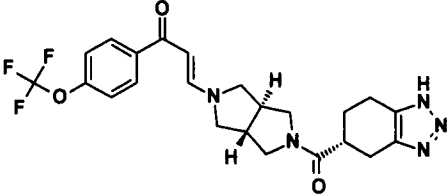
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.72	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon (sản phẩm trung gian 6.1)	Axit (E)-3-(3-(triflometoxy)-phenyl)acrylic	500,4 (M+H) ⁺
15.73	(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(3-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.1)	Axit (E)-3-(3-(triflometoxy)-phenyl)acrylic	486,4 (M+H) ⁺
15.74	(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.1)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	486,5 (M+H) ⁺

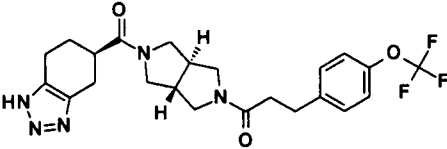
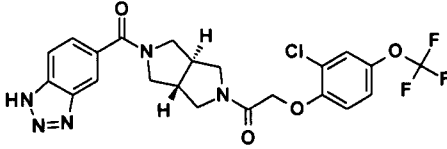
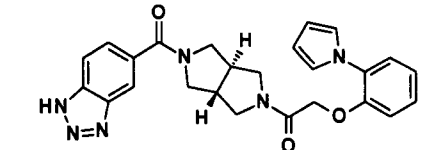
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.75	(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(3-clo-5-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.1)	Axit (E)-3-(3-clo-5-(triflometoxy)-phenyl)acrylic	520,4 (M+H) ⁺
15.76	(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(3,5-diclo-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.1)	Axit (E)-3-(3,5-diclo-phenyl)acrylic	470,4 (M+H) ⁺
15.77	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.04)	Axit (E)-3-(6-phenylpyridin-3-yl)acrylic (sản phẩm trung gian 23.05)	465,5 (M+H) ⁺

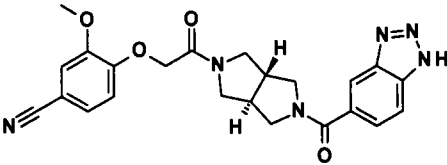
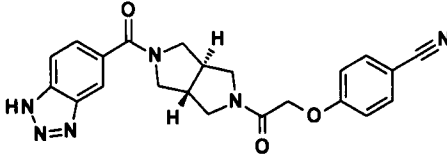
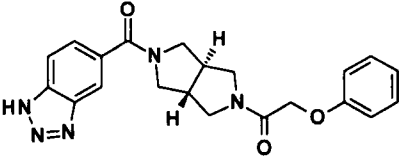
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.78	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-triflometyl-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.04)	Axit (E)-3-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)acrylic (CAS-RN 910654-24-9)	457,5 (M+H)⁺
15.79	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-acrylic (sản phẩm trung gian 23.07)	465,6 (M+H)⁺
15.80	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-acrylic (sản phẩm trung gian 23.08)	465,6 (M+H)⁺

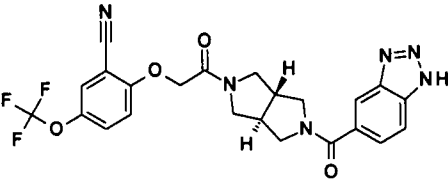
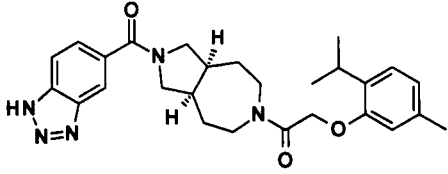
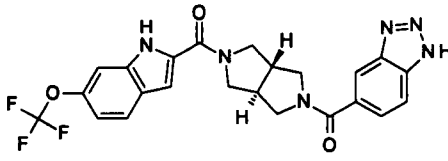
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.81	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(4-(pyridin-2-yl)phenyl)-acrylic (sản phẩm trung gian 23.09)	465,5 (M+H) ⁺
15.82	1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-3-metylphenoxy)-etanon 	2-(4-clo-3-metylphenoxy)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)etanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 31.1)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	440,7 (M+H) ⁺
15.83	1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-2-metylphenoxy)-etanon 	2-(4-clo-2-metylphenoxy)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)etanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 31)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	440,7 (M+H) ⁺

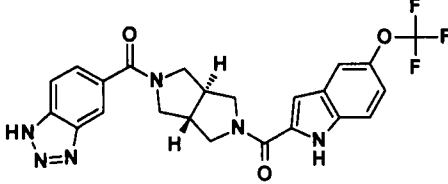
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.84	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit (E)-3-(5-phenylpyridin-2-yl)acrylic (sản phẩm trung gian 23.06)	465,5 (M+H) ⁺
15.85	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(6-phenylpyridin-3-yl)propanoic (sản phẩm trung gian 35.1)	467,6 (M+H) ⁺
15.86	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(2-isopropyl-phenoxy)-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-isopropyl-phenoxy)axetic	434,6 (M+H) ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.87	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(2-triflometyl-phenoxy)-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-(triflo-metyl)-phenoxy)axetic	460,5 (M+H) ⁺
15.88	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(biphenyl-2-yloxy)-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(biphenyl-2-yloxy)axetic	468,5 (M+H) ⁺
15.89	(E)-1-[(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propenon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	476,6 (M+H) ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.90	1-((3aR,6aR)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 3-(4-(triflometoxy)-phenyl)-propanoic	478,5 (M+H) ⁺
15.91	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(2-(4-chloro-3-(triflometoxy)phenoxy)-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-(4-(triflometoxy)-phenoxy)axetic (sản phẩm trung gian 33.3)	510,6 (M+H) ⁺
15.92	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(2-(1H-pyrrol-1-yl)-phenoxy)-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-(1H-pyrrol-1-yl)phenoxy)-axetic (sản phẩm trung gian 33.2)	457,6 (M+H) ⁺

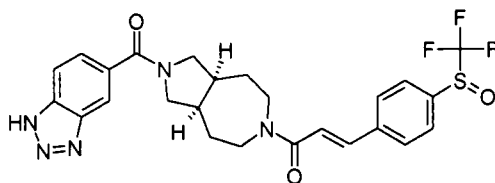
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.93	4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-3-metoxy-benzonitril 	(1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(4-xyano-2-metoxy-phenoxy)axetic (CAS-RN 115109-49-4)	447,5 (M+H)⁺
15.94	4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-benzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(4-xyano-phenoxy)axetic	417,5 (M+H)⁺
15.95	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-phenoxy-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-phenoxyaxetic	392,6 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.96	2-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-5-triflometoxy-benzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-xyano-4-(triflometoxy)-phenoxy)axetic (sản phẩm trung gian 34,2)	501,5 (M+H) ⁺
15.97	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(2-isopropyl-5-methylphenoxy)etanon 	2-(2-isopropyl-5-methylphenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon (sản phẩm trung gian 36.02)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	476,7 (M+H) ⁺
15.98	(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(6-triflometoxy-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 6-(triflometoxy)-1H-indol-2-carboxylic	485,4 (M+H) ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
15.99	(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(5-triflometoxy-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 5-(triflometoxy)-1H-indol-2-carboxylic	485,4 (M+H) ⁺

Ví dụ 16

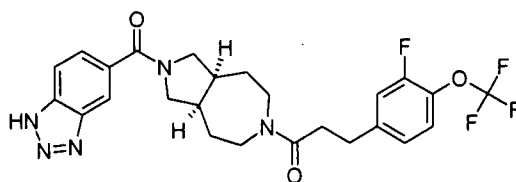
(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometylsulfinyl)phenyl)prop-2-en-1-on



Bổ sung dung dịch nước hydro peroxit 35% (9,43 mg, 97,0 μmol) vào dung dịch của (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometylthio)phenyl)prop-2-en-1-on (ví dụ 15.69; 25 mg, 48,5 μmol) trong axit axetic (1 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 95°C, sau đó sau 3 giờ, bổ sung một phần khác nữa của dung dịch nước hydro peroxit 35% (18,9 mg, 194 μmol). Sau 15 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11 mg, 43%). Bột màu trắng, MS: 532,4 (M+H)⁺.

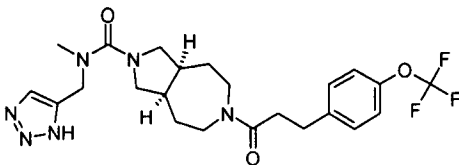
Ví dụ 17

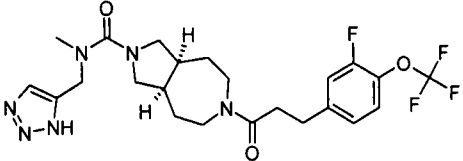
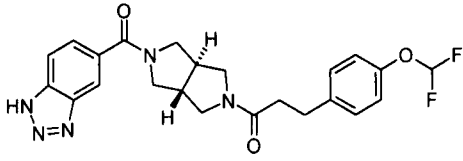
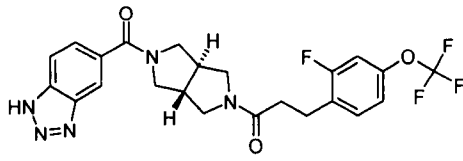
1-((3aR,8aS)-2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)propan-1-one

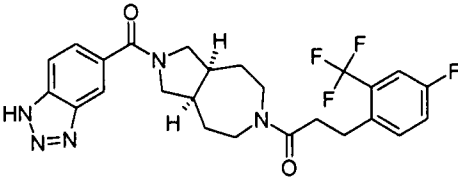
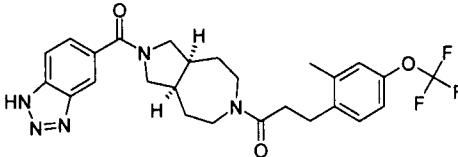
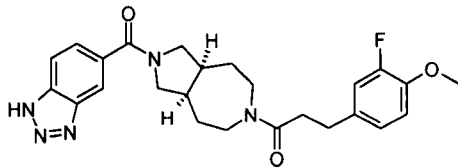


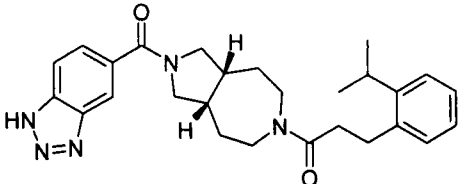
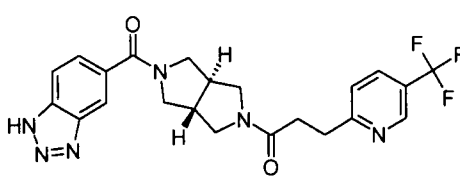
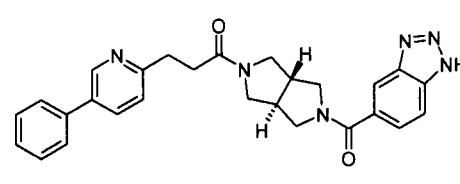
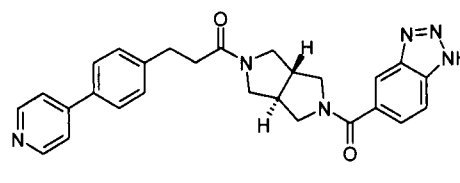
Dung dịch của (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one (ví dụ 1.15; 63 mg, 122 μ mol) trong metanol (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro (1 bar) với sự có mặt của paladi (10% trên than hoạt tính, 39 mg, 0,37 mmol), sau đó sau 18 giờ, nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua đất diatomit. Phần dịch lọc được bay hơi và được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – ethyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (48 mg, 74%). Bọt màu trắng, MS: 520,7 (M+H)⁺.

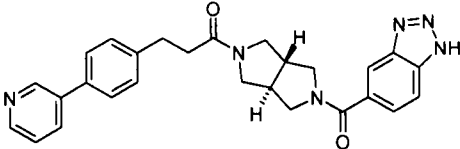
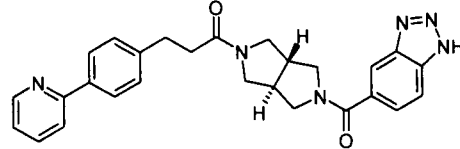
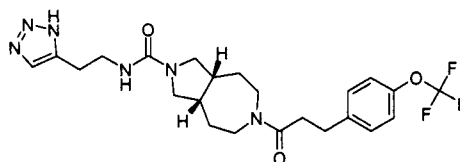
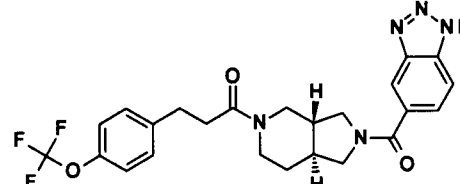
Các hợp chất nêu trong ví dụ dưới đây được tạo ra tương tự với hợp chất nêu trong ví dụ 17, thay (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one bằng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

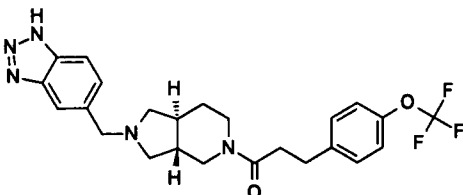
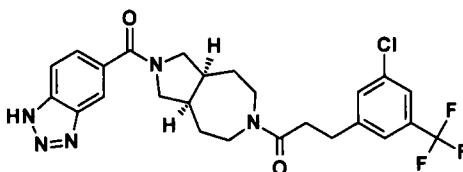
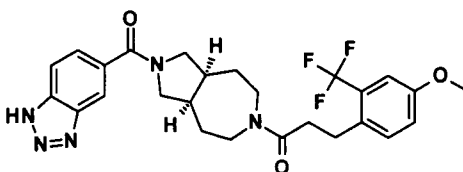
Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS
17.01	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-N-methyl-6-(3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)propanoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamid 	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-N-methyl-6-((E)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamid (ví dụ 9.07)	495,6 (M+H) ⁺

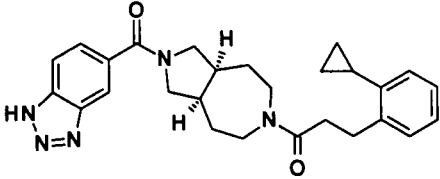
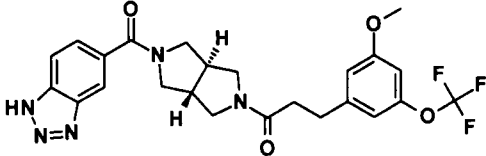
Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS
17.02	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-6-(3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)-propanoyl)-N-metyloctahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit 	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-6-((E)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)-acryloyl)-N-metyloctahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit (ví dụ 15.61)	513,6 (M+H)⁺
17.03	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-diflometoxy-phenyl)-propan-1-on 	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(diflometoxy)phenyl)-prop-2-en-1-on (ví dụ 15.36)	456,5 (M+H)⁺
17.04	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(2-flo-4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on 	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)-prop-2-en-1-on (ví dụ 15.40)	492,7 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS
17.05	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-on (ví dụ 15.66)	504,6 (M+H)⁺
17.06	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl)propan-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-on (ví dụ 1.18)	516,7 (M+H)⁺
17.07	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)propan-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (ví dụ 1.19)	466,7 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS
17.08	1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-propan-1-on 	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-prop-2-en-1-on (ví dụ 1.22)	460,7 $(M+H)^+$
17.09	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-triflometyl-pyridin-2-yl)-propan-1-on 	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-triflometyl-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-on (ví dụ 15.78)	459,5 $(M+H)^+$
17.10	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-propan-1-on 	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-on (ví dụ 15.84)	467,6 $(M+H)^+$
17.11	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propan-1-on 	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on (ví dụ 15.79)	467,5 $(M+H)^+$

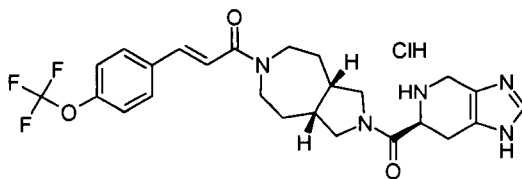
Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS
17.12	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-propan-1-on 	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on (ví dụ 15.80)	467,6 (M+H)⁺
17.13	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propan-1-on 	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on (ví dụ 15.81)	467,5 (M+H)⁺
17.14	[2-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-etyl]-amit của axit (3aS,8aR)-6-[3-(4-triflometoxy-phenyl)-propionyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic 	(3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)etyl)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit (ví dụ 9.09)	495,2 (M+H)⁺
17.15	1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on 	(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propenon (ví dụ 1.26)	488,7 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS
17.16	1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on 	(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propanon (ví dụ 6.07)	474,4 (M+H) ⁺
17.17	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)propan-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)prop-2-en-1-on (ví dụ 1.27)	520,6 (M+H) ⁺
17.18	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-metoxi-2-(triflometyl)phenyl)propan-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-metoxi-2-(triflometyl)phenyl)prop-2-en-1-on (ví dụ 1.28)	516,7 (M+H) ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS
17.19	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-xyclopropylphenyl)propan-1-on 	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-xyclopropylphenyl)prop-2-en-1-on (ví dụ 1.29)	458,7 (M+H) ⁺
17.20	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-[3-metoxi-5-(triflometoxi)phenyl]propan-1-on 	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-metoxi-5-triflometoxi-phenyl)-prop-2-en-1-on (ví dụ 15.51)	504,4 (M+H) ⁺

Ví dụ 18

(E)-3-[4-(triflo-metoxi)-phenyl]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-prop-2-en-1-on hydroclorua



Bước 1: (S)-Di-tert-butyl 6-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(triflometoxi)phenyl)acryloyl)-decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-carbonyl)-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1,5(4H)-dicarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với hợp chất nêu trong ví dụ 15 từ (E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxi)phenyl)prop-2-

en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5) và axit (S)-1,5-bis(tert-butoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic (CAS-RN 175289-42-6). Bọt màu trắng, MS: 704,3 (M+H)⁺.

Bước 2: (E)-3-[4-(triflo-metoxi)-phenyl]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-prop-2-en-1-on hydroclorua

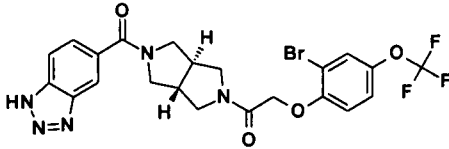
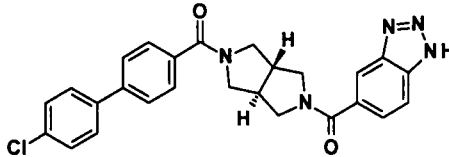
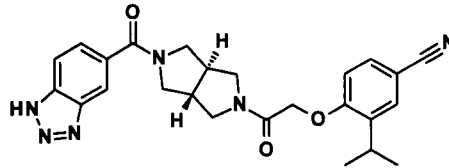
Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 2 từ (S)-di-tert-butyl 6-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-carbonyl)-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1,5(4H)-dicarboxylat. Chất rắn màu trắng, MS: 504,2 (M+H)⁺.

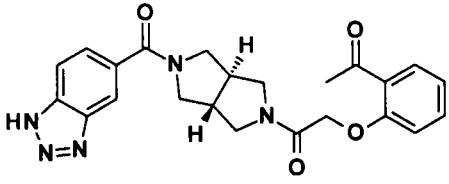
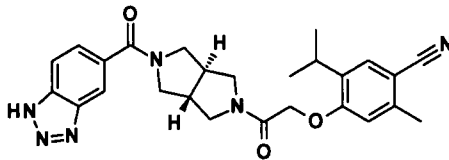
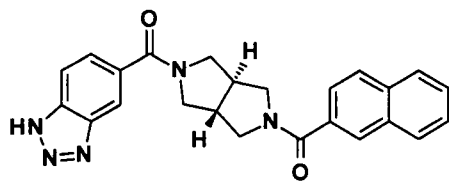
Ví dụ 19

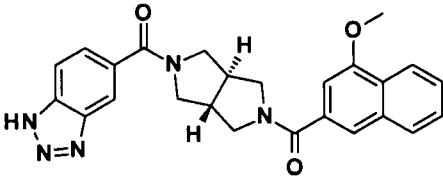
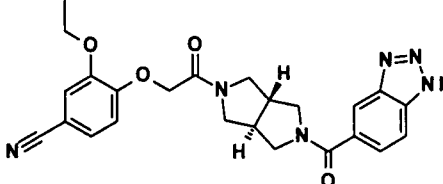
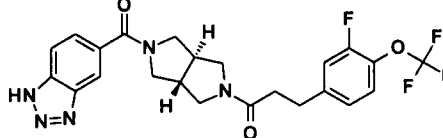
1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)-etanon

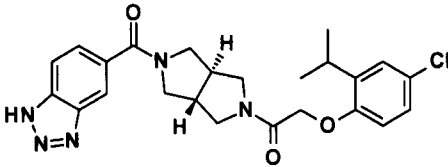
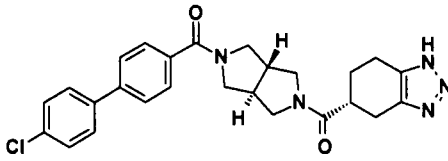
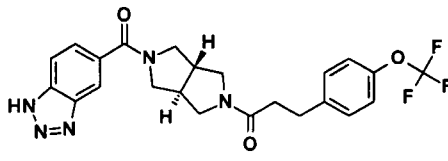
Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat (32,4 mg, 85,1 μmol) vào huyền phù của (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.04; 25 mg, 85,1 μmol, đương lượng: 1,00), N-metylmorpholin (43,0 mg, 426 μmol) và axit 2-(2-isopropyl-5-metylphenoxy)axetic (17,7 mg, 85,1 μmol) trong N,N-dimetylformamit (4 mL) ở 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Sau khi phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (37 mg, 97%). Bọt màu trắng, MS: 448,6 (M+H)⁺.

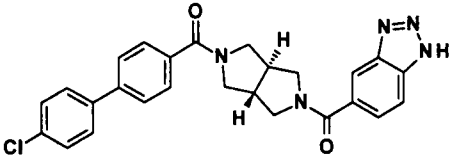
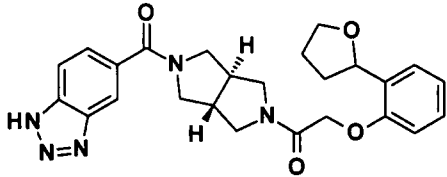
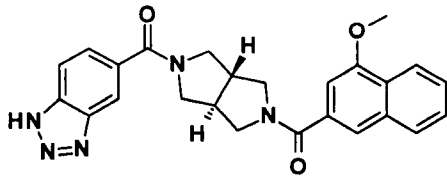
Các hợp chất nêu dưới đây được tạo ra tương tự với hợp chất nêu trong ví dụ 19, thay (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua và axit 2-(2-isopropyl-5-metylphenoxy)axetic lần lượt bằng amin và axit carboxylic thích hợp.

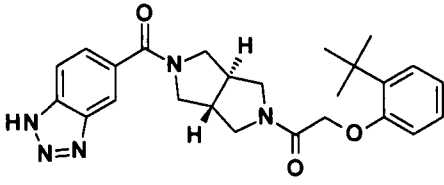
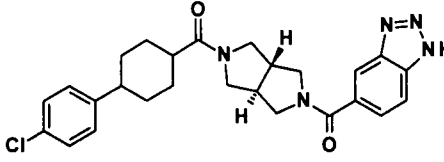
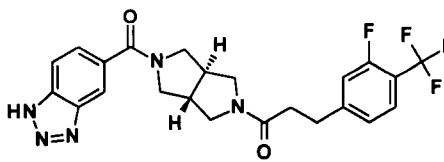
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.01	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(2-bromo-4-triflometoxy-phenoxy)-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-bromo-4-(triflometoxy)-phenoxy)axetic (sản phẩm trung gian 33.1)	554,3 (M+H) ⁺
19.02	(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aR)-5-(4'-clo-biphenyl-4-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 4'-clobiphenyl-4-carboxylic	472,5 (M+H) ⁺
19.03	4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-3-isopropyl-benzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(4-xyano-2-isopropyl-phenoxy)axetic (sản phẩm trung gian 34.1)	459,6 (M+H) ⁺

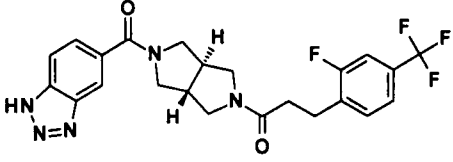
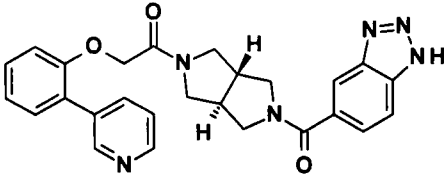
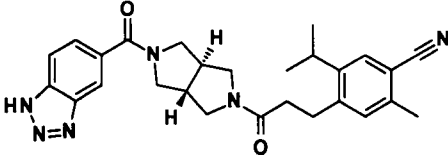
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.04	2-(2-axetyl -phenoxy)-1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-axetyl -phenoxy)axetic (CAS-RN 1878-62-2)	434,6 (M+H)⁺
19.05	4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-5-isopropyl-2-metyl-benzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(4-xyano-2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)axetic (sản phẩm trung gian 34)	473,7 (M+H)⁺
19.06	(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aR)-5-(naphtalen-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-naphthoic	410,6 (M-H)⁻

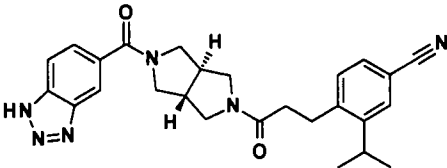
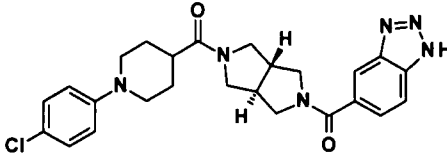
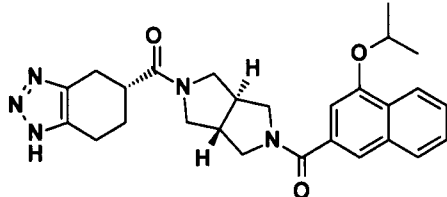
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.07	(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(4-metoxi-naphtalen-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 4-metoxi-2-naphthoic (CAS-RN 5773-93-3)	442,6 (M+H)⁺
19.08	4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-3-etoxy-benzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(4-cyano-2-etoxy-phenoxy)axetic (CAS-RN 835888-68-1)	461,7 (M+H)⁺
19.09	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(3-flu-4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(3-flu-4-(triflometoxy)-phenyl)-propanoic (sản phẩm trung gian 35)	492,4 (M+H)⁺

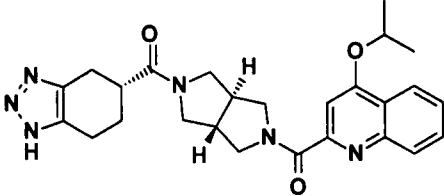
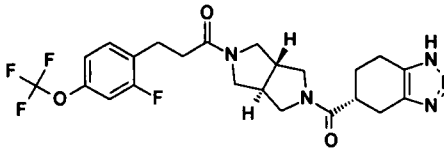
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.10	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(4-clo-2-isopropyl-phenoxy)-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(4-clo-2-isopropyl-phenoxy)axetic (CAS-RN 109042-01-5)	468,5 (M+H)⁺
19.11	[(3aS,6aS)-5-(4'-clo-biphenyl-4-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-(R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl-metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 4'-clobiphenyl-4-carboxylic	476,5 (M+H)⁺
19.12	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 8)	Axit 3-(4-(triflo-metoxi)-phenyl)-propanoic	474,4 (M+H)⁺

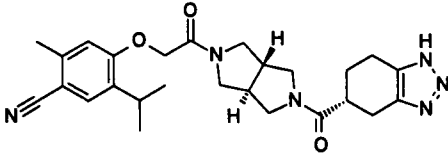
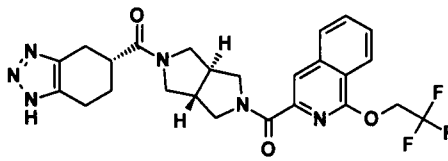
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.13	(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(4'-clo-biphenyl-4-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 8)	Axit 4'-clobiphenyl-4-carboxylic	472,6 (M+H) ⁺
19.14	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)-phenoxy]-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-(tetrahydrofuran-2-yl)-phenoxy)axetic (sản phẩm trung gian 33)	462,5 (M+H) ⁺
19.15	(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aR)-5-(4-metoxynaphtalen-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 8)	Axit 4-metoxynaphtalenoic (CAS-RN 5773-93-3)	442,6 (M+H) ⁺

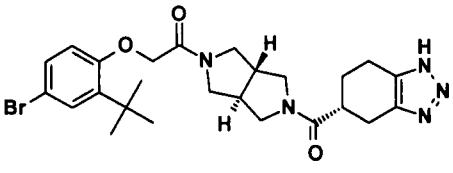
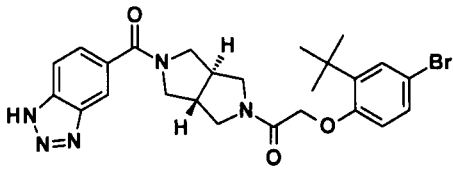
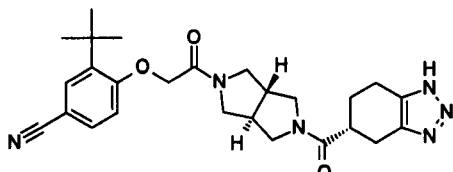
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.16	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(2-tert-butylphenoxy)-etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-tert-butylphenoxy)axetic (CAS-RN 19271-90-0)	448,5 (M+H) ⁺
19.17	[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-[trans-4-(4-chlorophenyl)-xyclohexyl]-metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit trans-4-(4-chlorophenyl)-xyclohexan-carboxylic	478,2 (M+H) ⁺
19.18	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(3-fluoro-4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(3-fluoro-4-(triflometyl)-phenyl)-propanoic	474,5 (M-H) ⁻

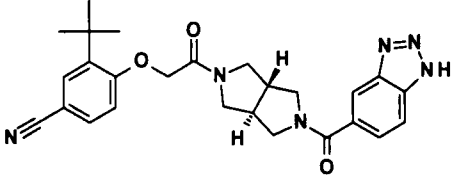
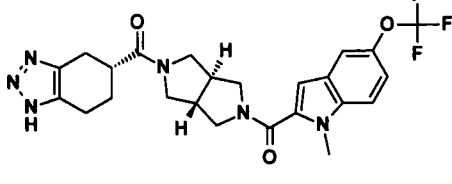
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.19	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl)-propanoic	474,5 (M-H) ⁻
19.20	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(2-pyridin-3-ylphenoxy)etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)-axetic (sản phẩm trung gian 34.3)	467,6 (M-H) ⁻
19.21	4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-oxopropyl]-2-methyl-5-propan-2-ylbenzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(4-cyano-2-isopropyl-5-methylphenyl)-propanoic (sản phẩm trung gian 42.1)	471,7 (M+H) ⁺

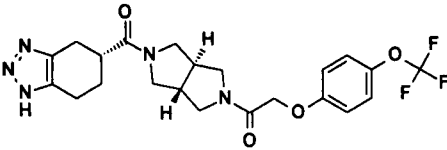
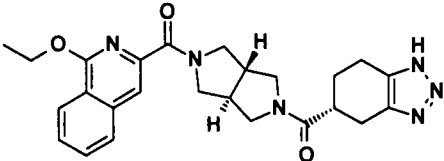
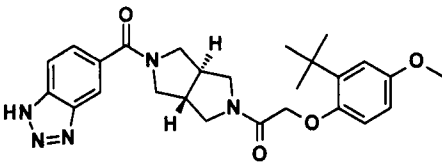
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.22	4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-oxopropyl]-3-propan-2-ylbenzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(4-xyano-2-isopropyl-phenyl)-propanoic (sản phẩm trung gian 42)	457,7 (M+H)⁺
19.23	[(3aR,6aR)-5-[1-(4-clophenyl)piperidin-4-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-(1H-benzotriazol-5-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 1-(4-clophenyl)-piperidin-4-carboxylic (CAS-RN 845645-46-7)	479,6 (M+H)⁺
19.24	[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-(4-propan-2-yloxynaphtalen-2-yl)metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 4-isopropoxy-2-naphthoic (CAS-RN 1368865-02-4)	474,5 (M+H)⁺

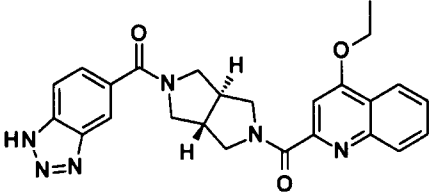
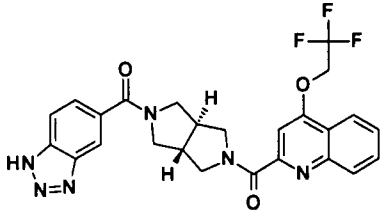
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.25	[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-(4-propan-2-yloxyquinolin-2-yl)metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 4-isopropoxyquinolin-2-carboxylic (CAS-RN 1406553-19-2)	475,5 (M+H)⁺
19.26	1-[(3aR,6aR)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-[2-fluoro-4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 3-(2-fluoro-4-(triflometoxy)phenyl)propanoic (sản phẩm trung gian 35.4)	496,4 (M+H)⁺

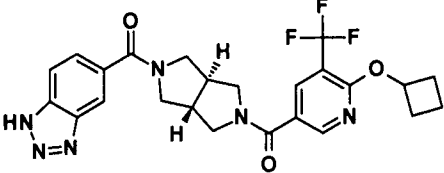
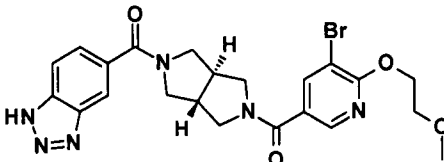
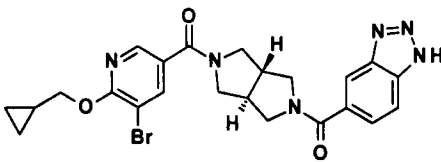
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.27	4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-oxoethoxy]-2-methyl-5-propan-2-ylbenzonitril 	((3aR,6aR)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 2-(4-xyano-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)axetic (sản phẩm trung gian 34)	477,5 (M+H)⁺
19.28	[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-[1-(2,2,2-trifloethoxy)isoquinolin-3-yl]metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 1-(2,2,2-trifloethoxy)-isoquinolin-3-carboxylic (CAS-RN 1096982-79-4)	515,4 (M+H)⁺

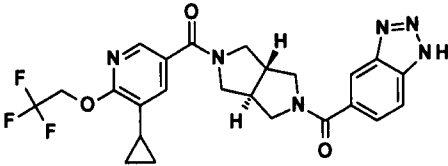
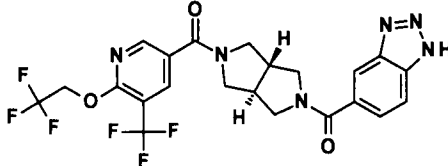
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.29	1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(4-bromo-2-tert-butylphenoxy)etanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 2-(4-bromo-2-tert-butylphenoxy)axetic (CAS-RN 425372-86-7)	530,4 (M+H)⁺
19.30	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(4-bromo-2-tert-butylphenoxy)etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(4-bromo-2-tert-butylphenoxy)axetic (CAS-RN 425372-86-7)	526,6 (M+H)⁺
19.31	4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-oxoethoxy]-3-tert-butylbenzonitril 	((3aR,6aR)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 2-(2-tert-butyl-4-xyanophenoxy) axetic (sản phẩm trung gian 40)	477,7 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.32	4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-oxoethoxy]-3-tert-butylbenzonitril 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-tert-butyl-4-xyanophenoxy)axetic (sản phẩm trung gian 40)	471,7 (M-H)⁻
19.33	[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-[1-metyl-5-(triflometoxy)indol-2-yl]metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 1-metyl-5-(triflo-metoxi)-1H-indol-2-carboxylic (CAS-RN 1257122-42-1)	501,5 (M-H)⁻

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.34	1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-[4-(triflometoxy)phenoxy]etanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 2-(4-(triflo-metoxi)-phenoxy)axetic	478,5 (M-H) ⁻
19.35	[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-(1-etoxyisoquinolin-3-yl)metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.5)	Axit 1-etoxy-isoquinolin-3-carboxylic (CAS-RN 1094758-39-0)	461,5 (M+H) ⁺
19.36	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(2-tert-butyl-4-metoxypenoxy)etanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 2-(2-tert-butyl-4-metoxi-phenoxy)axetic	476,5 (M+H) ⁺

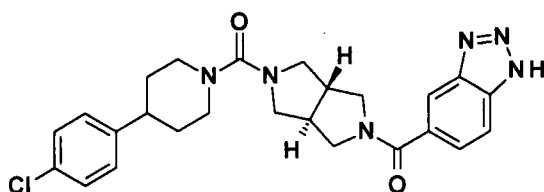
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.37	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(4-etoxyquinolin-2-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 4-etoxyquinolin-2-carboxylic (CAS-RN 40609-78-7)	457,6 (M+H)⁺
19.38	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(4-(2,2,2-trifloetoxy)quinolin-2-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 4-(2,2,2-trifloetoxy)quinolin-2-carboxylic (CAS-RN 1281584-65-3)	511,6 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.39	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(6-(cyclobutoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 6-(cyclobutoxy)-5-(trifluoromethyl)-nicotinic	501,2 (M+H) ⁺
19.40	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-bromo-6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 5-bromo-6-(2-methoxyethoxy)-nicotinic (CAS-RN 912454-34-3)	515,2 (M+H) ⁺
19.41	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-bromo-6-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 5-bromo-6-(cyclopropylmethoxy)nicotinic (CAS-RN 912454-38-7)	511,1 (M+H) ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
19.42	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-xylopropyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit 5-xylopropyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinic (CAS-RN 1427064-90-1)	501,5 (M+H)⁺
19.43	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4)	Axit -(2,2,2-trifluoroethoxy)-5-(trifluoromethyl)nicotinic	529,5 (M+H)⁺

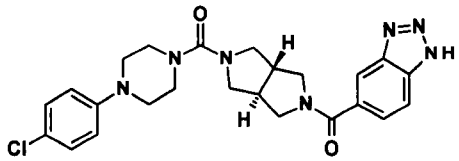
Ví dụ 20

(1H-benzotriazol-5-yl)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-clo-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl}-metanon



Bổ sung dung dịch của 4-(4-clophenyl)piperidin-1-carbonyl clorua (sản phẩm trung gian 9.3; 44,9 mg, 163 μmol) trong diclometan (2 mL) vào huyền phù màu trắng của (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (sản phẩm trung gian 2.4; 40 mg, 136 μmol) và trietylamin (68.9 mg, 681 μmol) trong diclometan (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 19 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa và diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, 77%). Bọt màu trắng, MS: 479,6 (M+H)⁺.

Hợp chất nêu ở ví dụ dưới đây được tạo ra tương tự với hợp chất nêu ở ví dụ 20, thay 4-(4-clophenyl)piperidin-1-carbonyl clorua bằng chất phản ứng thích hợp.

Ví dụ	Tên hợp chất	Chất phản ứng	MS
20.01	(1H-benzotriazol-5-yl)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-clo-phenyl)-piperazin-1-carbonyl]-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl}-metanon 	4-(4-clophenyl)piperazin-1-carbonyl clorua (CAS-RN 64985-84-8)	480,4 (M+H) ⁺

Sản phẩm trung gian

Sản phẩm trung gian 1

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua

Bước 1: (3aR,6aS)-2-tert-Butyl 5-(3,5-diclobenzyl) tetrahydropyrol[3,4-c]pyrol-2,5(1H,3H)-dicarboxylat

Bổ sung N,N'-carbonyldiimidazol (401 mg, 2,47 mmol) vào dung dịch màu nâu nhạt của (3,5-diclophenyl)metanol (425 mg, 2,35 mmol) trong diclometan (7 mL). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó bổ sung (3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 250275-15-1; 526 mg, 2,35 mmol), sau đó sau 15 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch nước axit clohydric 1M và diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (972 mg, 99%). Dầu nhớt màu nâu nhạt, MS: 359,2 (M+H-isobuten)⁺.

Bước 2: (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua

Bổ sung axit clohydric (5–6 M trong 2-propanol) (11,6 mL, 57,9 mmol) vào dung dịch của (3aR,6aS)-2-tert-butyl 5-(3,5-diclobenzyl) tetrahydropyrol[3,4-c]pyrol-2,5(1H,3H)-dicarboxylat (962 mg, 2,32 mmol) trong 2-propanol (4 mL), sau đó sau 3 giờ hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi. Phần cặn được hấp phụ trong etyl axetat và vài giọt ethanol, sau đó chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (738 mg, 91%). Chất rắn màu trắng, MS: 315,3 (M+H)⁺.

Các sản phẩm trung gian dưới đây được điều chế theo sản phẩm trung gian 1, thay (3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat và (3,5-diclophenyl)metanol lần lượt bằng amin và rượu thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
1.1	(3aS,7aS)-3,5-diclobenzyl hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat hydroclorua	trans-tert-butyl hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (CAS-RN 1251014-37-5)	(3,5-diclophenyl)metanol	329,4 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
1.2	cis-3,5-diclobenzyl hexahydro-1H- pyrolo[3,4-c]pyridin- 5(6H)-carboxylat hydroclorua	cis-tert-butyl hexahydro-1H- pyrolo[3,4- c]pyridin-2(3H)- carboxylat (sản phẩm trung gian 14)	(3,5-diclo- phenyl)metanol	329,4 (M+H) ⁺
1.3	(3aR,8aS)-3,5- diclobenzyl octahydropyrolo[3,4- d]azepin-6(7H)- carboxylat hydroclorua	tert-butyl este của axit cis-octahydro- pyrolo[3,4- d]azepin-2- carboxylic (CAS- RN 1251013-07-6)	(3,5-diclo- phenyl)metanol	343,4 (M+H) ⁺
1.4	4-triflometoxy-benzyl este của axit trans- octahydro-pyrolo[3,4- c]pyridin-5-carboxylic hydroclorua	trans-tert-butyl hexahydro-1H- pyrolo[3,4- c]pyridin-2(3H)- carboxylat (CAS- RN 1251014-37-5)	(4-(triflo- metoxy)phenyl)- metanol	345,6 (M+H) ⁺
1.5	3-clo-5-metansulfonyl- benzyl este của axit trans-octahydro- pyrolo[3,4-c]pyridin-5- carboxylic hydroclorua	trans-tert-butyl hexahydro-1H- pyrolo[3,4- c]pyridin-2(3H)- carboxylat (CAS- RN 1251014-37-5)	(3-clo-5- (metylsulfonyl)- phenyl)metanol (sản phẩm trung gian 17)	373,6 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
1.6	(3aR,8aS)-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat hydroclorua	tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic (CAS-RN 1251013-07-6)	(4-(2,2,2-trifloetoxy)-phenyl)metanol (CAS-RN 1020949-12-5)	n.a.
1.7	(3aR,8aS)-2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat hydroclorua	tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic (CAS-RN 1251013-07-6)	(2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)-phenyl)metanol (sản phẩm trung gian 38)	n.a.
1.8	(3aS,6aS)-4-(triflometoxy)benzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua	(3aR,6aR)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 15.1)	(4-(triflometoxy)-phenyl)metanol	331.5 (M+H) ⁺

Sản phẩm trung gian 2

(1H-benzotriazol-5-yl)-cis-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua

Bước 1: cis-tert-Butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat

Bổ sung 4-metylmorpholin (84,9 mg, 840 µmol), axit 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (36,0 mg, 220 µmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat (120 mg, 315 µmol) vào dung dịch của cis-tert-butyl

hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 14; 50 mg, 210 μ mol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 16 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (52 mg, 67%). Gôm màu vàng nhạt, MS: 370,5 (M-H)⁻.

Bước 2: (1H-benzotriazol-5-yl)-cis-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 2 từ (3aS,7aS)-tert-butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat. Chất rắn màu trắng, MS: 272,5 (M+H)⁺.

Các sản phẩm trung gian được điều chế theo sản phẩm trung gian 2. Thay (3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat và axit 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic lần lượt bằng amin và axit carboxylic thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
2.1	(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua	trans-tert-butyl hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (CAS-RN 1251014-37-5)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	272,5 (M+H) ⁺
2.2	(1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-yl)(trans-hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua	(3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 250275-15-1)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	258,5 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
2.3	(1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-yl)-((3aR,8aS)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua	tert-butyl este của axit cis-octahydropyrido[3,4-d]azepin-2-carboxylic (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	286,5 (M+H) ⁺
2.4	(1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua	(3aS,6aS)-tert-butyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 15)	Axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic	258,5 (M+H) ⁺
2.5	((3aR,6aR)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-yl)-metanon hydroclorua	(3aS,6aS)-tert-butyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 15)	Axit (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (sản phẩm trung gian 30A)	262,6 (M+H) ⁺
2.6	(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua	(3aS,6aS)-tert-butyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 15)	Axit 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic (CAS-RN 1216149-55-1)	257,5 (M-H) ⁻

Sản phẩm trung gian 3

3-(3,5-Diclophenyl)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)propan-1-on hydroclorua

Bước 1: (3aR,6aS)-tert-Butyl 5-(3-(3,5-diclophenyl)propanoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat (268 mg, 705 μ mol) vào dung dịch của axit 3-(3,5-diclophenyl)propanoic (103 mg, 470 μ mol), (3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 250275-15-1; 100 mg, 471 μ mol) và 4-metylmorpholin (238 mg, 2,35 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 16 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất ở đề mục này (161 mg, 83%). Dầu không màu, MS: 357,1 (M-isobuten+H)⁺.

Bước 2: 3-(3,5-Diclophenyl)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)propan-1-on hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 2 từ (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(3-(3,5-diclophenyl)propanoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat. Chất rắn màu trắng, MS: 313,1 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 4

(3aR,5s,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

Bước 1: (3aR,5s,6aS)-tert-butyl 5-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metylcarbamoyl)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung diisopropyletylamin (127 mg, 979 μ mol) và benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimetylamino)-phosphoni hexaflophosphat (182 mg, 411 μ mol) vào dung dịch của axit (3aR,5s,6aS)-2-(tert-butoxycarbonyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-carboxylic (WuXi AppTec (Wuhan) Co., Ltd.; catalogue No. WX110047; 100 mg, 392 μ mol) và (1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanamin hydroclorua (52,7 mg, 392 μ mol) trong diclometan (2 mL) ở 0°C,

sau đó sau 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi và phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lốp hữu cơ này được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel, gradien của etyl axetat–metanol) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, 75%). Bột màu trắng, MS: 334,5 (M–H)[–].

Bước 2: (3aR,5s,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

Bổ sung axit trifloaxetic (340 mg, 2,98 mmol) vào dung dịch của (3aR,5s,6aS)-tert-butyl 5-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metylcarbamoyl)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (100 mg, 298 μmol) trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được dùng trực tiếp trong bước tiếp theo. Dầu màu vàng nhạt, MS: 236,5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 5

(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua

Bước 1: (3aR,8aS)-tert-Butyl 6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat

Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat (2,06 g, 5,42 mmol) vào dung dịch của (3aR,8aS)-tert-butyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6; 1,50 g, 5,42 mmol), 4-metylmorpholin (2,19 g, 21,7 mmol) và axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic (1,26 g, 5,42 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 mL) ở 0°C. Sau 60 phút, bể đá được dỡ bỏ, sau đó sau 16 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, nước, và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được nghiền mịn trong heptan/etyl axetat theo tỷ lệ 9:1 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,20 g, 89%). Chất rắn màu trắng, MS: 399,5 (M+H–isobuten)⁺.

Bước 2: (E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 2 từ (3aR,8aS)-tert-butyl 6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat. Chất rắn màu trắng, MS: 355,5 (M+H)⁺.

Các sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 5, thay (3aR,8aS)-tert-butyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat hydroclorua và axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic lần lượt bằng bằng amin và các tiền chất axit carboxylic thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS
5.1	4-((E)-3-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril hydroclorua	(3aR,8aS)-tert-butyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit (E)-3-(4-xyanophenyl)-acrylic	296,5 (M+H) ⁺
5.2	2-(4-clo-2-isopropyl-5-metylphenoxy)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)etanon hydroclorua	(3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 250275-15-1)	Axit 2-[4-clo-5-metyl-2-(1-metyletyl)-phenoxy]-axetic (CAS-RN 5411-11-0)	337,6 (M+H) ⁺
5.3	(E)-1-(trans-octahydropyrol[3,4-c]pyridin-5-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua	trans-tert-butyl hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (CAS-RN 1251014-37-5)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	341,6 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS
5.4	1-(trans-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl)-2-(4-(triflometoxy)-phenoxy)etanon hydroclorua	trans-tert-butyl hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (CAS-RN 1251014-37-5)	Axit 2-(4-(triflo-metoxy)-phenoxy)axetic	345,6 (M+H) ⁺
5.5	1-((3aS,6aS)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)-phenyl)propan-1-on dihydroclorua	(3aR,6aR)-tert-butyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 15.1)	Axit 3-(4-(triflo-metoxy)-phenyl)propanoic	329,5 (M+H) ⁺
5.6	(4-etoxyquinolin-2-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua	(3aR,6aR)-tert-butyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 15.1)	Axit 4-etoxyquinolin-2-carboxylic (CAS-RN 40609-78-7)	329,5 (M+H) ⁺

Sản phẩm trung gian 6

cis-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat

Dung dịch của cis-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat (ví dụ 1.02; 100 mg, 211 μ mol) trong metanol (3 mL) được khuấy trong 20 giờ ở 100°C trong môi trường hydro (10 bar) với sự có mặt của paladi (10% trên cacbon, 10 mg), sau đó nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua đất diatomit và phần dịch lọc được bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (62 mg), hợp chất này được dùng trực tiếp trong bước tiếp theo. Bọt màu vàng nhạt, MS: 272,5 (M+H)⁺.

Các sản phẩm trung gian được điều chế theo sản phẩm trung gian 6, thay cis-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat bằng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
6.1	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)metanon	(3aR,8aS)-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat (ví dụ 1.04)	286,5 (M+H) ⁺
6.2	(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (ví dụ 8)	263,5 (M+H) ⁺
6.3	((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon	(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (ví dụ 1,01)	262,4 (M+H) ⁺

Sản phẩm trung gian 7A

(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua, chất đồng phân đối ảnh A

Bước 1: trans-tert-Butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 2, bước 1 từ trans-tert-butyl hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (CAS-RN 1251014-37-5) và axit 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic. Bột màu vàng nhạt, MS: 370,4 (M-H)⁻.

Bước 2: (-)-trans-tert-Butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat và (+)-trans-tert-butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat

Tách HPLC của racemic trans-tert-butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (668 mg, 1,80 mmol) sử dụng cột Reprosil Chiral-NR làm pha tĩnh và heptan/etanol 3:2 dưới dạng chất rửa giải tạo ra (-)-chất đồng phân đối ảnh rửa giải nhanh hơn (251 mg, 37%; gồm không màu, MS: 370,6 (M-H)⁻), tiếp theo là (+)-chất đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn (212 mg, 32%; gồm không màu, MS: 370,6 (M-H)⁻).

Bước 3: (1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua chất đồng phân đối ảnh A

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 2 từ (-)-trans-tert-butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat. Chất rắn màu trắng, MS: 272,5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 7B

(1H-benzotriazol-5-yl)-trans-octahydro-pyrido[3,4-c]pyridin-5-yl-metanon hydroclorua, chất đồng phân đối ảnh B

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 7A, bước 3 từ (+)-trans-tert-butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 7A, bước 2). Chất rắn màu trắng, MS: 272,5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 8

(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua

Bước 1: trans-tert-Butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 2, bước 1 từ trans-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 16) và axit 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic. Bột màu vàng nhạt, MS: 358,5 (M+H)⁺.

Bước 2: (+)-(3aR,6aR)-tert-Butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat và (-)-(3aS,6aS)-tert-butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Việc tách HPLC của raxemic trans-tert-butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (790 mg, 2,21 mmol) sử dụng cột Chiralpak AD làm pha tĩnh và heptan/etanol theo tỷ lệ 7:3 dưới dạng chất rửa giải tạo ra (+)-(R,R)-chất đồng phân đối ảnh rửa giải nhanh hơn (350 mg, 44%; bột màu vàng nhạt, MS: 358,5 (M+H)⁺; tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh 100:0), tiếp theo là (-)-(S,S)-chất đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn (388 mg, 49%; bột màu vàng nhạt, MS: 358,5 (M+H)⁺; tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh 4:96).

Bước 3: (1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 2 từ (3aR,6aR)-tert-butyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat. Chất rắn màu trắng, MS: 258,5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 9

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(clocarbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung từng giọt dung dịch của triphosgen (57,7 mg, 195 μmol) trong diclometan (2 mL) vào dung dịch không màu của (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (sản phẩm trung gian 1; 152 mg, 432 μmol) và pyridin (106 mg, 1,34 mmol) trong diclometan (2 mL) ở 0°C, sau đó sau 30 phút, bể đá được dỡ bỏ. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch nước axit clohydric 1M và diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (172 mg), hợp chất này được dùng trực tiếp trong bước tiếp theo. Dầu không màu, MS: 401,3 (M+Na)⁺.

Các sản phẩm trung gian nêu dưới đây được điều chế theo sản phẩm trung gian 9, thay (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua bằng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
9.1	(3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carbonyl clorua	(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 5)	416 (M) ⁺
9.2	(3aR,6aR)-tert-butyl 5-(clocarbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat	(3aS,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 15)	274 (M) ⁺
9.3	4-(4-clophenyl)piperidin-1-carbonyl clorua	4-(4-clophenyl)piperidin hydroclorua	257,0 (M) ⁺

Sản phẩm trung gian 10

(3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bước 1: (3aR,5r,6aS)-tert-Butyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung natri bohđrua (1,44 g, 38,2 mmol) vào dung dịch của (3aR,6aS)-tert-butyl 5-oxohexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 146231-54-1; 4,3 g, 19,1 mmol) trong metanol (100 mL) ở 0°C, sau đó sau 1 giờ hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng nước đá và metanol được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Lớp hữu cơ này được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,38 g, 100%). Chất rắn màu trắng nhạt, MS: 228,3 (M+H)⁺.

Bước 2: (3aR,5r,6aS)-octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-ol hydroclorua

(3aR,5r,6aS)-tert-butyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (4,37 g, 19,0 mmol) được kết hợp với dung dịch axit clohydric (5–6 M trong 2-propanol) (49 mL, 245 mmol), sau đó sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi và phần cặn được nghiền mịn trong etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,84 g, 91%).

Bước 3: (3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (520 mg, 3,21 mmol) vào dung dịch của (3,5-diclophenyl)metanol (541 mg, 3,06 mmol) trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó sau 3 giờ, bổ sung (3aR,5r,6aS)-octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-ol hydroclorua (500 mg, 3,06 mmol) và triethylamin (309 mg, 3,06 mmol), sau đó sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (847 mg, 84%). Dầu không màu, MS: 330,1 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 11

(3aR,5s,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bước 1: (3aR,5s,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(4-nitrobenzoyloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Dung dịch diethyl azodicarboxylat (40% trong toluen; 168 µL, 424 µmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch của (3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 10; 140 mg, 424 µmol), axit 4-nitrobenzoic (85,0 mg, 509 µmol), và triphenylphosphin (111 mg, 424 µmol) trong toluen (10 mL), sau đó sau 16 giờ, một phần khác nữa của triphenylphosphin (33,4 mg, 127 µmol) và dung dịch diethyl azodicarboxylat (40% trong toluen; 50 µL, 127 µmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (167mg, 82%). Dầu không màu, MS 479,0 (M+H)⁺.

Bước 2: (3aR,5s,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Hỗn hợp của (3aR,5s,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(4-nitrobenzoyloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (163 mg, 340 μ mol) và dung dịch nước natri hydroxit (1 mL, 2 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau khi bay hơi nguyên liệu dễ bay hơi, phần cặn được phân bố giữa dung dịch nước axit clohydric 1M và etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (109 mg, 97%). Dầu không màu, MS: 330,1 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 12

Axit 4-((3aR,5r,6aS)-2-((3,5-diclobenzoyloxy)carbonyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yloxy)-2-hydroxybenzoic

Bước 1: (3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(3-hydroxy-4-(metoxycarbonyl)phenoxy)-hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Dung dịch diethyl azodicarboxylat (40% trong toluen, 157 μ L, 398 μ mol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch của (3aR,5s,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (101 mg, 306 μ mol), metyl 2,4-dihydroxybenzoat (68,9 mg, 398 μ mol), và triphenylphosphin (104 mg, 398 μ mol) trong toluen (2 mL). Sau đó sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (144 mg, 98%). Gôm không màu, MS: 480,1 (M+H)⁺.

Bước 2: Axit 4-((3aR,5r,6aS)-2-((3,5-diclobenzyl oxy)carbonyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yloxy)-2-hydroxybenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 11, bước 2 từ (3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(3-hydroxy-4-(metoxycarbonyl)phenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat. Gôm không màu, MS: 466,2 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 12.1

Axit 4-((3aR,5s,6aS)-2-((3,5-diclobenzoyloxy)carbonyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol-5-yloxy)-2-hydroxybenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 12 từ (3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-hydroxyhexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 10). Gôm không màu, MS: 466,2 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 13

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-oxohexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung dung dịch 1,1,1-triaxetoxo-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (15% trong diclometan; 1,48 g, 523 µmol) vào dung dịch đã khuấy của (3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-hydroxyhexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 10; 144 mg, 436 µmol) trong diclometan (3 mL) ở 0°C. Sau đó sau 2,5 giờ, natri bicarbonat rắn (256 mg, 3,05 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút nữa và sau đó được lọc qua đất điatomit. Phần dịch lọc được bay hơi và được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (132 mg, 88%). Dầu không màu, MS⁺: 328,2 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 14

cis-tert-Butyl hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat

Bước 1: cis-tert-Butyl 6-oxohexahydropyrano[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat

(3aR,6aS)-tert-Butyl 5-oxohexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 146231-54-1; 5,00 g, 17,8 mmol) được hòa tan trong diclometan khô (250 mL) và sau đó bổ sung dinatri hydro phosphat (63,0 g, 444 mmol) và axit 3-cloperbenzoic (10,9 g, 44,4 mmol). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ, sau đó bổ sung dung dịch nước natri sulfit 2 M (200 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút nữa, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hỗn hợp (4,66 g) chứa hợp chất ở đề mục này (MS: 264,5 (M+Na)⁺) dưới dạng sản phẩm chính, cùng với một số nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng.

Bước 2: cis-tert-Butyl 3-(2-hydroxyetyl)-4-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat

cis-tert-Butyl 6-oxohexahydropyrano[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (hỗn hợp thô từ bước 1; 4,46 g) được hòa tan trong etanol (300 mL), sau đó bổ sung canxi clorua khan dạng bột (3,69 g, 33,3 mmol) một lần, sau đó bổ sung từng phần natri bohđrua (2,52 g, 66,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước

đá (800 mL) và etyl axetat (800 mL). Hai pha được tạo môi trường bão hòa bằng natri clorua rắn và khuấy trong 15 phút, sau đó tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,57 g, hiệu suất khoảng 60% trong 2 bước). Dầu không màu, MS: 268,5 (M+Na)⁺.

Bước 3: cis-tert-Butyl 3-(2-(metylsulfonyloxy)etyl)-4-((metylsulfonyloxy)metyl)-pyrrolidin-1-carboxylat

Dung dịch của metansulfonyl clorua (3,60 g, 31,4 mmol) trong diclometan (5 mL) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch của cis-tert-butyl 3-(2-hydroxyetyl)-4-(hydroxymetyl)-pyrrolidin-1-carboxylat (2,57 g, 10,5 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (8,12 g, 62,9 mmol) trong diclometan (70 mL), sau đó sau 1 giờ, hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel, gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất ở đề mục này (3,47 g, 83%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 424,5 (M+Na)⁺.

Bước 4: cis-tert-Butyl 5-benzylhexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat

Phenylmetanamin (2,44 g, 22,8 mmol) và kali carbonat (5,25 g, 38,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch của cis-tert-butyl 3-(2-(metylsulfonyloxy)etyl)-4-((metylsulfonyloxy)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat (3,05 g, 7,60 mmol) trong axetonitril (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 95°C trong 22 giờ và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel, gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 95:5:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,63 g, 64%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 317,6 (M+H)⁺.

Bước 5: cis-tert-Butyl hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat

Bổ sung paladi (10% trên cacbon; 260 mg, 245 µmol) vào dung dịch của cis-tert-butyl 5-benzylhexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (1,63 g, 4,89 mmol) trong metanol (33 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro (1 bar) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua đất diatomit. Phần dịch lọc được cô và phần cặn được chạy sắc ký (silica gel,

gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 95:5:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (895 mg, 81%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 227,5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 15

(3aS,6aS)-tert-Butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bước 1: (3R,4R)-tert-Butyl 3,4-bis((metylsulfonyloxy)metyl)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 14, bước 3 từ tert-butyl este của axit (3R,4R)-3,4-bis-hydroxymetyl-pyrolidin-1-carboxylic (CAS-RN 895245-32-6). Dầu màu vàng nhạt, MS: 332,4 (M-isobuten+H)⁺.

Bước 2: (3aS,6aS)-tert-Butyl 5-benzylhexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 14, bước 4 từ (3R,4R)-tert-butyl 3,4-bis((metylsulfonyloxy)metyl)pyrolidin-1-carboxylat. Chất rắn màu vàng nhạt, MS: 303,5 (M+H)⁺.

Bước 3: (3aS,6aS)-tert-Butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung paladi (10% trên cacbon, 220 mg, 7,34 mmol) vào dung dịch của (3aS,6aS)-tert-butyl 5-benzylhexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (2,22 g, 7,34 mmol) trong metanol (20 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro (1 bar) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua đất diatomit. Phần dịch lọc được cô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,60 g, 100%). Chất rắn dạng sáp màu trắng, MS: 213,5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 15.1

(3aR,6aR)-tert-Butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 15, thay tert-butyl este của axit (3R,4R)-3,4-bis-hydroxymetyl-pyrolidin-1-carboxylic bằng tert-butyl este của axit (3S,4S)-3,4-bis-hydroxymetyl-pyrolidin-1-carboxylic (CAS-RN 895245-30-4). Chất rắn dạng sáp màu trắng, MS: 213,3 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 16

trans-tert-Butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 15 từ tert-butyl este của axit trans-3,4-bis(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylic (CAS-RN 895245-31-5). Chất rắn dạng sáp màu trắng, MS: 213.5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 17

(3-Clo-5-(metylsulfonyl)phenyl)metanol

Bổ sung từ từ dung dịch phức boran-tetrahydrofuran (dung dịch 1M trong tetrahydrofuran, 5,33 mL, 5,33 mmol) vào dung dịch của axit 3-clo-5-(metylsulfonyl)benzoic (CAS-RN 151104-63-1; 500 mg, 2,13 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) ở 0°C, sau đó sau 3 giờ, bề đã được dỡ bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý một cách cẩn thận bằng metanol (3 mL) và làm bay hơi. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục này (428 mg, 91%). Chất rắn màu trắng, MS: 221.3 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 17, thay axit 3-clo-5-(metylsulfonyl)benzoic bằng axit carboxylic thích hợp

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
17.1	(2-xyclopropyl-4-(triflometyl)phenyl)metanol	Axit 2-xyclopropyl-4-triflometyl-benzoic (CAS-RN 1236303-04-0)	216,0 (M) ⁺

Sản phẩm trung gian 18

2,2,2-triflo-1-(3-(hydroxymetyl)phenyl)etanol

Dung dịch lithi bohrydua (2 M trong tetrahydrofuran, 1,15 mL, 2,31 mmol) được bổ sung từng giọt ở 0°C vào dung dịch của metyl 3-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)benzoat (CAS-RN 1188323-28-5; 180 mg, 769 µmol) trong tetrahydrofuran (6 mL), sau đó sau 15 phút, bề đã được dỡ bỏ và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 21 giờ. Sau đó, một phần khác nữa của dung dịch lithi bohrydua (2 M trong tetrahydrofuran, 0,77

mL, 1,54 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ nữa. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch nước axit clohydric 1M và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat tạo ra hợp chất ở đề mục này (86 mg, 53%). Chất rắn màu trắng, MS: 206,0 (M^+).

Sản phẩm trung gian 19

(3-(2,2,2-triflo-1-metoxetyl)phenyl)metanol

Bước 1: Metyl 3-(2,2,2-triflo-1-metoxetyl)benzoat

Bổ sung chất làm phân tán natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 93,2 mg, 2,33 mmol) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C vào dung dịch của metyl 3-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)benzoat (303 mg, 1,29 mmol) trong tetrahydrofuran (8 mL), sau đó sau 30 phút bổ sung từng giọt iodometan (643 mg, 4,53 mmol) trong khoảng thời gian 5 phút. Sau 1 giờ, bẻ đá được dỡ bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 90 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (độ tinh khiết khoảng 90%; 263 mg, 74%). Chất lỏng màu vàng nhạt, MS: 248,0 (M^+).

Bước 2: (3-(2,2,2-triflo-1-metoxetyl)phenyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 18 từ metyl 3-(2,2,2-triflo-1-metoxetyl)benzoat. Chất lỏng không màu, MS: 220,0 (M^+).

Sản phẩm trung gian 20

(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

Bước 1: (3aR,6aS)-tert-butyl 5-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metylcarbamoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Dung dịch của triphosgen (140 mg, 471 μmol) trong etyl axetat (12 mL) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch của (3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 250275-15-1; 200 mg, 942 μmol) trong tetrahydrofuran (5 mL). Bẻ đá được dỡ bỏ, sau đó sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hấp phụ trong

tetrahydrofuran (20 mL), sau đó sau khi bổ sung triethylamin (286 mg, 2,83 mmol) và (1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanamin hydroclorua (127 mg, 942 μ mol) hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan – metanol) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, 34%). Bột màu trắng, MS: MS: 337,5 (M+H)⁺.

Bước 2: (3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 4, bước 2 từ (3aR,6aS)-tert-butyl 5-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)metylcarbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat. Dầu màu vàng nhạt, MS: 237,5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 20, thay (1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanamin hydroclorua bằng amin thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
20.1	(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-N-metylhexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat	N-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-metanamin (CAS-RN 1248059-33-7)	251,5 (M+H) ⁺

Sản phẩm trung gian 21

(3aR,6aS)-2-(3-clophenetylsulfonyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol

Bước 1: (3aR,6aS)-tert-Butyl 5-(3-clophenetylsulfonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung 2-(3-clophenyl)etansulfonyl clorua (321 mg, 1,34 mmol) triethylamin (291 mg, 2,87 mmol), và 4-(dimetylamino)pyridin vào dung dịch của (3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 250275-15-1; 300 mg, 1,34 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL), sau đó sau 16 giờ hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa dung dịch nước natri

hydrocarbonat bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (520 mg, 93%), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: (3aR,6aS)-2-(3-clophenetylsulfonyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol

Bổ sung dung dịch hydro clorua (4 M trong 1,4-dioxan, 6.3 mL) vào dung dịch của (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(3-clophenetylsulfonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (520 mg, 1,25 mmol) trong metanol (10 mL), sau đó sau 1 giờ, bổ sung vài giọt dung dịch nước axit clohydric 37%, sau đó sau 2 giờ nữa hỗn hợp phản ứng này được cô xuống còn 1/3 dung lượng. Hỗn hợp này được bazơ hóa đến độ pH=7 bằng dung dịch nước natri hydroxit và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng magie sulfat tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (320 mg, 81%). Dầu không màu, MS: 315,4 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 22

3-Clo-5-(metylsulfonyl)benzaldehyt

Bổ sung dung dịch 1,1,1-triaxetoxi-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (15% trong diclometan; 5,7 mL, 2,75 mmol) vào dung dịch trong không màu của (3-clo-5-(metylsulfonyl)phenyl)metanol (sản phẩm trung gian 17; 505 mg, 2,29 mmol) trong diclometan (10 mL) ở 0°C, sau đó sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 1 giờ. Sau khi phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri thiosulfat 1M, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; diclometan) tạo ra hợp chất ở đề mục này (376 mg, 75%). Chất rắn màu trắng, MS: 218 (M⁺).

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 20, thay (1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanamin hydroclorua bằng amin thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
22.1	4-formyl-3-isopropylbenzonitril	4-(hydroxymetyl)-3-isopropylbenzonitril (sản phẩm trung gian 41)	173 (M) ⁺

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
22.2	4-formyl-5-isopropyl-2-methylbenzonitril	4-(hydroxymetyl)-5-isopropyl-2-metylbenzonitril (sản phẩm trung gian 41.1)	187 (M) ⁺

Sản phẩm trung gian 23

Axit (E)-3-(3-clo-5-(metylsulfonyl)phenyl)acrylic

Bổ sung piperidin (28,8 mg, 338 μ mol) vào dung dịch trong màu vàng của 3-clo-5-(metylsulfonyl)benzaldehyt (sản phẩm trung gian 22; 370 mg, 1,69 mmol) và axit malonic (352 mg, 3,38 mmol) trong pyridin (3 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch nước axit clohydric 4 M. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (352 mg, 78%). Chất rắn màu trắng, MS: 259,5 (M-H)⁻.

Các sản phẩm trung gian được điều chế theo sản phẩm trung gian 23, thay 3-clo-5-(metylsulfonyl)benzaldehyt bằng aldehyt thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Aldehyt	MS, m/e
23.01	Axit (E)-3-(3-clo-5-metoxypheyl)acrylic	3-clo-5-metoxypheylaldehyt (CAS-RN 164650-68-4)	211,1 (M+H) ⁺
23.02	Axit (E)-3-(2-flo-4-(triflometoxy)pheyl)acrylic	2-flo-4-(triflometoxy)pheylaldehyt (CAS-RN 1227628-83-2)	249,1 (M-H) ⁻
23.03	Axit (E)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)pheyl)acrylic	3-flo-4-(triflometoxy)pheylaldehyt (CAS-RN 473917-15-6)	249,5 (M-H) ⁻

Số	Tên hợp chất	Aldehyt	MS, m/e
23.04	Axit (E)-3-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)acrylic	4-flo-2-(triflometyl)benzaldehyt	224,3 (M-H) ⁻
23.05	Axit (E)-3-(6-phenylpyridin-3-yl)acrylic	6-phenylnicotinaldehyt	224,3 (M-H) ⁻
23.06	Axit (E)-3-(5-phenylpyridin-2-yl)acrylic	5-phenylpicolinaldehyt	224,3 (M-H) ⁻
23.07	Axit (E)-3-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)acrylic	4-(pyridin-4-yl)benzaldehyt	224,3 (M-H) ⁻
23.08	Axit (E)-3-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)acrylic	4-(pyridin-3-yl)benzaldehyt	224,3 (M-H) ⁻
23.09	Axit (E)-3-(4-(pyridin-2-yl)phenyl)acrylic	4-(pyridin-2-yl)benzaldehyt	224,3 (M-H) ⁻
23.10	Axit (E)-3-(2-xyclopropylphenyl)acrylic	2-xyclopropylbenzaldehyt	187,4 (M-H) ⁻
23.11	Axit (E)-3-(2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)acrylic	2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzaldehyt	263,0 (M-H) ⁻

Sản phẩm trung gian 24

Axit (E)-3-(3-Metoxo-5-(triflometoxy)phenyl)acrylic

Bước 1 (E)-tert-Butyl 3-(3-metoxo-5-(triflometoxy)phenyl)acrylat

Bổ sung trietylamin (1,1 g, 10,8 mmol), tert-butyl acrylat (567 mg, 4,34 mmol), paladi(II) axetat (16,2 mg, 72,3 μ mol) và tri-o-tolylphosphin (88 mg, 289 μ mol) vào dung dịch không màu của 1-bromo-3-metoxo-5-(triflometoxy)benzen (CAS-RN 1330750-28-1; 1,00 g, 3,62 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 mL). Hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt được hút chân không và được nạp lại bằng argon, ba lần. Hỗn hợp

phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C, sau đó sau 16 giờ được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất ở đề mục này (984 mg, 85%). Dầu không màu, MS: 318 (M⁺).

Bước 2: Axit (E)-3-(3-Metoxo-5-(triflometoxo)phenyl)acrylic

Bổ sung axit trifloaxetic (3,5 mL) vào dung dịch của (E)-tert-butyl 3-(3-metoxo-5-(triflometoxo)phenyl)acrylat (966 mg, 3,03 mmol) trong diclometan (9 mL), sau đó sau 2 giờ hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền mịn trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (752 mg, 95%). Chất rắn màu trắng, MS: 261,2 (M-H)⁻.

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 24, thay 1-bromo-3-metoxo-5-(triflometoxo)benzen bằng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
24.1	Axit (E)-3-(3-clo-5-metoxoxyphenyl)acrylic	3-clo-5-iodobenzonitril (CAS-RN 289039-30-1)	206,1 (M-H) ⁻

Sản phẩm trung gian 25

(6,7-Dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua

Bước 1: (3aS,6aS)-tert-Butyl 5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung dung dịch của (3aR,6aR)-tert-butyl 5-(clocarbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 9.2; 225 mg, 819 µmol) trong diclometan (8 mL) vào dung dịch không màu của 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin (CAS-RN 706757-05-3; 102 mg, 819 µmol) và N,N-diisopropyletylamin (222 mg, 1,72 mmol) trong N,N-dimetylformamit (4 mL), sau đó sau 70 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa diclometan và dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel;

gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 90:10:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (225 mg, 76%). Bột màu trắng, MS: 363,6 (M+H)⁺.

Bước 2: (6,7-Dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 2 từ (3aS,6aS)-tert-butyl 5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat. Chất rắn màu trắng, MS: 263,5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 25, thay 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin bằng amin thích hợp:

Số	Tên hợp chất	Amin	MS, m/e
25.1	(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-carbonyl)hexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on hydroclorua	(3aR,7aR)-hexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on hydroclorua (sản phẩm trung gian 27)	281,1 (M+H) ⁺

Sản phẩm trung gian 26

(E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-(triflometoxy)-phenyl)prop-2-en-1-on

Bước 1: từ (3aR,8aS)-tert-butyl 6-((E)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat

Bổ sung từng giọt N-etyldiisopropylamin (570 mg, 4,41 mmol) vào dung dịch của (3aR,8aS)-tert-butyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 1251013-07-6; 353 mg, 1,47 mmol) và axit (E)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)acrylic (341 mg, 1,47 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 mL) trong khoảng thời gian 2 phút ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat (563 mg, 1,47 mmol), sau đó sau 1 giờ, bề đã được dỡ bỏ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16

giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (768 mg, 87%). Bột màu trắng, MS: 399,5 (M+H–isobuten)⁺.

Bước 2: (E)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on

Bổ sung axit trifloaxetic (1,1 mL, 15 mmol) trong hơn 5 phút vào dung dịch của (3aR,8aS)-tert-butyl 6-((E)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat (768 mg, 1,49 mmol) trong diclometan (12 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước đá, được bazơ hóa đến độ pH= 10 bằng dung dịch nước natri hydroxit, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; diclometan/metanol theo tỷ lệ 9:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (526 mg, 95%). Gôm màu vàng, MS: 355,5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 26, thay (3aR,8aS)-tert-butyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat bằng amin thích hợp và axit (E)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)acrylic bằng axit carboxylic thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
26.01	(E)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on	(3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 250275-15-1)	Axit (E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acrylic	327,5 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
26.02	3-(3-clophenyl)-2,2-dimetyl-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)propan-1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit 3-(3-clophenyl)-2,2-dimetyl-propanoic (CAS-RN 1225505-29-2)	335,6 (M+H) ⁺
26.03	(E)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit (E)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)acrylic (sản phẩm trung gian 23.3)	373,6 (M+H) ⁺
26.04	(E)-3-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit (E)-3-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)acrylic (sản phẩm trung gian 23,4)	357,6 (M+H) ⁺
26.05	(E)-3-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit (E)-3-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-acrylic (CAS-RN 1262012-31-6)	369,6 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
26.06	(E)-3-(3-flo-4-metoxyphe-nyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropy- rolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro- pyrolo[3,4-d]azepin-2- carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit (E)-3-(3-flo-4-metoxyphe-nyl)-acrylic (CAS- RN 147906-08-9)	319,6 (M+H) ⁺
26.07	(E)-3-(2-isopropyl- phenyl)-1-(3aS,8aR)- octahydro-pyrolo[3,4- d]azepin-6-yl-prop-2-en- 1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro- pyrolo[3,4-d]azepin-2- carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit (E)-3-(2- isopropyl- phenyl)-acrylic (CAS-RN 1379383-70-6)	313.2 (M+H) ⁺
26.08	(E)-3-(2- xyclopropylphenyl)-1- (trans- octahydropy- rolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop- 2-en-1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro- pyrolo[3,4-d]azepin-2- carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit (E)-3-(2- xyclopropylphen yl)acrylic (sản phẩm trung gian 23.10)	311,6 (M+H) ⁺
26.09	(E)-3-(4-metox- y-2-(triflometyl)phenyl)-1- ((3aR,8aS)- octahydropy- rolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)prop- 2-en-1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro- pyrolo[3,4-d]azepin-2- carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit (E)-3-(4- metox- y-2-(triflo- metyl)phenyl)- acrylic (CAS-RN 773131-66-1)	369,6 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin	Axit carboxylic	MS, m/e
26.10	(E)-3-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)propan-2-en-1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit (E)-3-(3-clo-5-(triflometyl)-phenyl)acrylic (CAS-RN 886761-69-9)	373,6 (M+H) ⁺
26.11	3-(3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)propan-1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit 3-(3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)-propanoic	389,2 (M+H) ⁺
26.12	3-(2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)propan-1-on	tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic (CAS-RN 1251013-07-6)	Axit 3-(2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)-phenyl)propanoic (sản phẩm trung gian 35.3)	389,2 (M+H) ⁺

Sản phẩm trung gian 27

(3aR,7aR)-hexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on hydroclorua

Bước 1: (3aR,7aR)-tert-butyl 2-oxohexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat

Bổ sung imidazol (157 mg, 2,31 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (375 mg, 2,31 mmol) vào dung dịch của (3R,4R)-tert-butyl 4-amino-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (CAS-RN 1007596-95-3; 500 mg, 2,31 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5,00 mL) ở nhiệt

độ trong phòng, sau đó sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn này được chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 95:5:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (401 mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: (3aR,7aR)-hexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 2 từ (3aR,7aR)-tert-butyl 2-oxohexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat. Chất rắn màu trắng, MS: 143,2 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian 28

cis-Hexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on hydroclorua

Bước 1: cis-tert-butyl 2-oxohexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat

Bổ sung triethylamin (97 mg, 0,96 mmol) và diphenylphosphoryl azit (269 mg, 959 µmol) vào dung dịch màu vàng nhạt của axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-3-hydroxypiperidin-4-carboxylic (CAS-RN 1260876-51-4; 196 mg, 799 µmol) trong toluen (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của etyl axetat–metanol) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (66 mg, 34%). Chất rắn màu trắng, MS: 241,4 (M–H)[–].

Bước 2: cis-Hexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 2 từ cis-tert-butyl 2-oxohexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat. Chất rắn màu trắng, MS: 142,1 (M⁺).

Sản phẩm trung gian 29

Axit (3aSR,6SR,7aSR)-2-oxooctahydrobenzo[d]oxazol-6-carboxylic

Bước 1: (1SR,3SR,4RS)-metyl 4-bromo-3-(phenoxycarbonyloxy)xyclohexancarboxylat

Bổ sung dung dịch của phenyl carbonocloidat (347 mg, 2,21 mmol) trong diclometan (1 mL) vào dung dịch của (1SR,3SR,4RS)-metyl 4-bromo-3-hydroxycyclohexancarboxylat

(CAS 38361-11-4; 500 mg, 2,11 mmol) và pyridin (175 mg, 2,21 mmol) trong diclometan (8 mL) ở nhiệt độ -5°C , sau đó sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (545 mg, 72%). Dầu không màu, MS: 357,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 2: (1SR,3SR,4SR)-metyl 4-azido-3-(phenoxycarbonyloxy)xyclohexancarboxylat

Bổ sung natri azit (437 mg, 6,71 mmol) vào dung dịch của (1SR,3SR,4RS)-metyl 4-bromo-3-(phenoxycarbonyloxy)xyclohexancarboxylat (533 mg, 1,49 mmol) và 15-crown-5 (23,0 mg, 104 μmol) trong N,N-dimetylformamit (4 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 75°C trong 72 giờ và sau đó được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (60 mg, 13%). Dầu không màu, MS: 337,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Bước 3: (3aSR,6SR,7aSR)-metyl 2-oxooctahydrobenzo[d]oxazol-6-carboxylat

Bổ sung triphenylphosphin (138 mg, 526 μmol) vào dung dịch không màu của (1R,3R,4R)-metyl 4-azido-3-(phenoxycarbonyloxy)xyclohexancarboxylat (56 mg, 175 μmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) và nước (50 μL). Dung dịch này được gia nhiệt đến 50°C trong 3 giờ và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước muối. Lớp hữu cơ này được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 95:5:0,25) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (49 mg), hợp chất này chứa triphenylphosphin oxit dưới dạng tạp chất không thể tách ra được.

Bước 4: Axit (3aSR,6SR,7aSR)-2-oxooctahydrobenzo[d]oxazol-6-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 11, bước 2 từ (3aSR,6SR,7aSR)-metyl 2-oxooctahydrobenzo[d]oxazol-6-carboxylat. Chất rắn màu trắng, MS: 184,3 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Sản phẩm trung gian 30A và 30B

Axit (+)-(R)- 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic và axit (-)-(S)- 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic

Raxemic của axit 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (CAS-RN 33062-47-4; 1,10 g, 6,58 mmol) được tách ra bằng HPLC điều chế sử dụng cột Chiralpak AD làm pha tĩnh và heptan/etanol theo tỷ lệ 3:2 làm pha động. Sản phẩm này tạo (+)-(R)-chất đồng phân đối ảnh ra rửa giải nhanh hơn (452 mg, 41%), tiếp theo là (-)-(S)-chất đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn (381 mg, 35%).

Sản phẩm trung gian 31

2-(4-Clo-2-metylphenoxy)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)etanon hydroclorua

Bước 1: (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(2-bromoaxetyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung 2-bromoaxetyl clorua (297 mg, 1,88 mmol) vào dung dịch của (3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 250275-15-1; 400 mg, 1,88 mmol) và triethylamin (191 mg, 1,88 mmol) ở nhiệt độ -40°C, sau đó sau 2 giờ hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước ở 0°C. Lớp hữu cơ này được làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (628 mg, 100%), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: (3aR,6aS)-tert-Butyl 5-(2-(4-clo-2-metylphenoxy)axetyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung xesi carbonat (197 mg, 604 μ mol) vào dung dịch của (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(2-bromoaxetyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (100,6 mg, 302 μ mol) và 4-clo-2-metylphenol (64,6 mg, 453 μ mol,) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan – etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (57 mg, 48%). Dầu không màu, MS: 339,5 (M+H-isobuten)⁺.

Bước 3: 2-(4-Clo-2-metylphenoxy)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)etanon hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 2 từ (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(2-(4-clo-2-metylphenoxy)axetyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat. Chất rắn màu nâu nhạt, MS: 295,5 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 31, thay 4-clo-2-methylphenol trong bước 2 bằng phenol thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Phenol	MS, m/e
31.1	2-(4-clo-3-metylphenoxy)-1-((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)etanon hydroclorua	4-clo-3-metylphenol	295,5 (M+H) ⁺

Sản phẩm trung gian 32

(3aR,8aS)-2-flo-4-(triflometoxy)benzyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat

Bước 1: (3aR,8aS)-2-tert-Butyl 6-(2-flo-4-(triflometoxy)benzyl) hexahydropyrol[3,4-d]azepin-2,6(1H,7H)-dicarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 1, bước 1 từ tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6) và (2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)metanol (CAS-RN 1240257-07-1).

Bước 2: (3aR,8aS)-2-Flo-4-(triflometoxy)benzyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 4, bước 2 từ (3aR,8aS)-2-tert-butyl 6-(2-flo-4-(triflometoxy)benzyl) hexahydropyrol[3,4-d]azepin-2,6(1H,7H)-dicarboxylat. Gôm màu nâu nhạt, MS: 377,6 (M+H)⁺.

Các sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 32, thay tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic hydroclorua và (2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)metanol lần lượt bằng amin và rượu thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e

Số	Tên hợp chất	Amin	Rượu	MS, m/e
32.1	trans-(2-metoxi-4-(triflometoxy)benzyl) hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat	trans-tert-butyl hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (CAS-RN 1251014-37-5)	(2-metoxi-4-(triflo-metoxi)phenyl)-metanol (CAS-RN 886500-30-7)	375,6 (M+H) ⁺
32.2	trans-(2-xyclopropyl-4-(triflometyl)benzyl) hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat	trans-tert-butyl hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (CAS-RN 1251014-37-5)	(2-xyclopropyl-4-(triflometyl)-phenyl)metanol (sản phẩm trung gian 17.1)	369,3 (M+H) ⁺
32.3	trans-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl) hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat	trans-tert-butyl hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (CAS-RN 1251014-37-5)	(4-flo-2-(triflometyl)-phenyl)metanol	347,6 (M+H) ⁺
32.4	(3aR,8aS)-3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxi)benzyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat	tert-butyl este của axit cis-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic (CAS-RN 1251013-07-6)	[3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxi)-phenyl]metanol (CAS-RN 1039931-47-9)	390,2 (M ⁺)

Sản phẩm trung gian 33

Axit 2-(2-(tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetic

Bước 1: Etyl 2-(2-(tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetat

Bổ sung kali carbonat (859 mg, 6.21 mmol) và etyl 2-bromoaxetat (545 mg, 3,26 mmol) vào dung dịch của 2-(tetrahydrofuran-2-yl)phenol (CAS-RN 40324-49-0; 510 mg,

3,11 mmol) trong axeton (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 3 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (754 mg, 97%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 251,5 (M+H)⁺.

Bước 2: Axit 2-(2-(Tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetic

Bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 1 M (5,12 mL, 5,12 mmol) vào dung dịch của etyl 2-(2-(tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetat (754mg, 3,01 mmol) trong metanol (2,5 mL) và tetrahydrofuran (12 mL), sau đó sau 90 phút hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 2M và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (650 mg, 97%). Chất rắn màu trắng, MS: 221.2 (M-H)⁻.

Các sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 33, thay 2-(tetrahydrofuran-2-yl)phenol bằng phenol thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Phenol	MS, m/e
33.1	Axit 2-(2-bromo-4-(triflometoxy)-phenoxy)axetic	2-bromo-4-(triflometoxy)phenol (CAS-RN 200956-13-4)	313,3 (M-H) ⁻
33.2	Axit 2-(2-(1H-pyrol-1-yl)phenoxy)axetic	2-(1H-pyrol-1-yl)phenol (CAS-RN 32277-91-1)	216,5 (M-H) ⁻
33.3	Axit 2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)axetic	2-clo-4-(triflometoxy)phenol (CAS-RN 70783-75-4)	269,5 (M-H) ⁻

Sản phẩm trung gian 34

Axit 2-(4-xyano-2-isopropyl-5-metylphenoxy)axetic

Bước 1: tert-butyl 2-(4-xyano-2-isopropyl-5-metylphenoxy)axetat

Bổ sung kali carbonat (246 mg, 1,78 mmol) và tert-butyl 2-bromoaxetat (188 mg, 935 μmol) vào dung dịch của 4-hydroxy-5-isopropyl-2-metylbenzonitril (CAS-RN 858026-56-9; 156 mg, 890 μmol) trong axeton (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 3 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa

bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (253 mg 98%). Chất rắn màu trắng, MS: 290,5 (M+H)⁺.

Bước 2: Axit 2-(4-xyano-2-isopropyl-5-metylphenoxy)axetic

Bổ sung axit trifloaxetic (1.95 g, 17.1 mmol) vào dung dịch không màu của tert-butyl 2-(4-xyano-2-isopropyl-5-metylphenoxy)axetat (248 mg, 857 μ mol) trong diclometan (3 mL), sau đó sau 3 giờ hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được nghiền mịn trong heptan. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan–metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (179 mg, 90%). Chất rắn màu trắng, MS: 232,5 (M–H)[–].

Các sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 34, thay 4-hydroxy-5-isopropyl-2-metylbenzonitril bằng phenol thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Phenol	MS, m/e
34.1	Axit 2-(4-xyano-2-isopropylphenoxy)axetic	3-isopropyl-4-hydroxy-benzonitril (CAS-RN 46057-54-9)	218,3 (M–H) [–]
34.2	Axit 2-(2-xyano-4-(triflometoxy)phenoxy)axetic	2-hydroxy-5-(triflometoxy)-benzonitril	260,5 (M–H) [–]
34.3	Axit 2-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetic	2-(3-pyridinyl)-phenol (CAS-RN 54168-07-9)	230,2 (M+H) ⁺

Sản phẩm trung gian 35

Axit 3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)propanoic

Dung dịch của axit (E)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)acrylic (sản phẩm trung gian 23.3; 500 mg, 2,00 mmol) trong metanol (7 mL) được khuấy trong môi trường hydro (1 bar) với sự có mặt của paladi (10% trên than hoạt tính; 50 mg), sau đó sau 20 giờ, nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua đất diatomit. Phần dịch lọc được cô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (485 mg, 96%). Chất rắn màu trắng, MS: 251.2 (M–H)[–].

Các sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 35, thay axit (E)-3-(3-flo-4-(trifloetoxi)phenyl)acrylic bằng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
35.1	Axit 3-(6-phenylpyridin-3-yl)propanoic	Axit (E)-3-(6-phenylpyridin-3-yl)acrylic (sản phẩm trung gian 23.05)	226,3 (M-H) ⁻
35.2	Axit 3-(3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxi)phenyl)propanoic	Axit (E)-3-(3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxi)phenyl)acrylic (CAS-RN 1087780-94-6)	265,1 (M-H) ⁻
35.3	Axit 3-(2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxi)phenyl)propanoic	Axit (E)-3-(2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxi)phenyl)acrylic (sản phẩm trung gian 23.11)	265,1 (M-H) ⁻
35.4	Axit 3-(2-flo-4-(trifloetoxi)-phenyl)propanoic	Axit (E)-3-(2-flo-4-(trifloetoxi)phenyl)acrylic (sản phẩm trung gian 23.02)	251,2 (M-H) ⁻

Sản phẩm trung gian 36

2-(5-Clo-2-(triflometyl)phenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon

Bước 1: (3aR,8aS)-tert-butyl 6-(2-(5-clo-2-(triflometyl)phenoxy)axetyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat.

Xesi carbonat (132 mg, 404 μ mol) được bổ sung vào dung dịch của 5-clo-2-(triflometyl)phenol (47,7 mg, 242 μ mol) và (3aR,8aS)-tert-butyl 6-(2-bromoaxetyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat (sản phẩm trung gian 37; 73 mg, 202 μ mol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước đá và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel;

gradien của heptan-ethyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (82 mg, 83%). Bột màu trắng, MS: 421,5 (M+H-isobuten)⁺.

Bước 2: 2-(5-clo-2-(triflometyl)phenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 26, bước 2 từ (3aR,8aS)-tert-butyl 6-(2-(5-clo-2-(triflometyl)phenoxy)axetyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat. Bột màu vàng nhạt, MS: 377,5 (M+H)⁺.

Các sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 36, thay 5-clo-2-(triflometyl)phenol bằng phenol thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Phenol	MS, m/e
36.01	2-(6-isopropyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yloxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon	6-isopropyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol	385,7 (M+H) ⁺
36.02	2-(2-isopropyl-5-metylphenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon	2-isopropyl-5-metylphenol	331,6 (M+H) ⁺
36.03	2-(2-clo-4-flophenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon	2-clo-4-flophenol	327,1 (M+H) ⁺
36.04	2-(4-metyl-2-(1-metylpyrolidin-3-yl)phenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon	4-metyl-2-(1-metylpyrolidin-3-yl)phenol	372,3 (M+H) ⁺
36.05	4-(2-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-oxoetox)-3-(triflometyl)benzonitril	4-hydroxy-3-(triflometyl)benzonitril	368,1 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Phenol	MS, m/e
36.06	2-(4-clo-2-isopropyl-5-metylphenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon	4-clo-2-isopropyl-5-metylphenol	365,2 (M+H) ⁺
36.07	1-(3aS,8aR)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl-2-(2-triflometoxy-phenoxy)-etanon	2-(triflometoxy)phenol	359,6 (M+H) ⁺
36.08	2-(2-tert-butyl-4-metoxypheoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon	2-tert-butyl-4-metoxypheol	361,6 (M+H) ⁺
36.09	3-isopropyl-4-(2-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-oxoetoxi)benzonitril	4-hydroxy-3-isopropylbenzonitril (CAS-RN CAS-RN 46057-54-9)	342,6 (M+H) ⁺
36.10	2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)-1-((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)etanon	2-clo-4-(triflometyl)phenol	n.a.

Sản phẩm trung gian 37

(3aR,8aS)-tert-Butyl 6-(2-bromoaxetyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat

Bổ sung từng giọt 2-bromoaxetyl clorua (341 mg, 2,17 mmol) vào huyền phù của (3aR,8aS)-tert-butyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6; 600 mg, 2,17 mmol) và trietylamin (439 mg, 4,34 mmol) trong diclometan (40 mL) ở -40°C, sau đó hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 2 giờ và được phân bố giữa nước và diclometan. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (600 mg, 69%; dầu màu nâu), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Sản phẩm trung gian 38

[2-Flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]metanol

Bổ sung từng phần natri bohýdrua vào dung dịch của 2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzaldehyt (sản phẩm trung gian 39; 500 mg, 2,25 mmol) trong metanol (3 mL) ở 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 3 giờ. Sau khi bổ sung nước (5 mL) và bay hơi metanol, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (450 mg, 87%). Dầu không màu, MS: 224 (M^+).

Sản phẩm trung gian 39

2-Flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzaldehyt

Bổ sung kali carbonat (1,48 g, 10,7 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,99 g, 8,56 mmol) vào dung dịch của 2-flo-4-hydroxybenzaldehyt (1,00 g, 7,14 mmol) trong N,N-dimetylformamit (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ, sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,30 g, 80%). Chất rắn màu trắng, MS: 222 (M^+).

Sản phẩm trung gian 40

Axit 2-(2-tert-butyl-4-xyanophenoxy)axetic

Hỗn hợp của axit 2-(4-bromo-2-tert-butylphenoxy)axetic (CAS-RN 425372-86-7; 453mg, 1,58 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (26,2 mg, 47,3 μ mol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (14,4 mg, 15,8 μ mol), kẽm xyanua (102 mg, 868 μ mol), bột kẽm (4,13 mg, 63,1 μ mol) và kẽm axetat (11,6 mg, 63,1 μ mol), N,N-dimetylformamit (4,5 mL) và nước (45 μ l) được gia nhiệt ở 180°C trong 15 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng, sau đó bay hơi trong chân không. Phần cặn được hấp phụ trong etyl axetat, sau đó nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua đất diatomit. Phần dịch lọc được bay hơi và phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel; gradien của etyl axetat–metanol, sau đó là gradien của diclometan–metanol) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (64 mg, 22%). Chất rắn màu nâu sẫm. MS: 232,5 ($M-H$)⁻.

Sản phẩm trung gian 41

4-(Hydroxymetyl)-3-isopropylbenzonitril

Bước 1: 4-Xyano-2-isopropylphenyl triflometansulfonat

Bổ sung anhydrit triflometansulfonic (2,93 g, 10,4 mmol) vào dung dịch của pyridin (895 mg, 11,3 mmol) trong diclometan (70 mL) ở 0°C, sau đó sau 10 phút, bổ sung từng giọt dung dịch của 4-hydroxy-3-isopropylbenzonitril (CAS-RN 46057-54-9; 1,52 g, 9,43 mmol) trong diclometan (40 mL) vào huyền phù màu trắng được tạo thành. Bề đá được dỡ bỏ, sau đó sau 75 phút, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan–diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,63 g, 95%). Chất lỏng màu vàng, MS: 292,1 (M-H)⁻.

Bước 2: Metyl 4-xyano-2-isopropylbenzoat

Dung dịch của 4-xyano-2-isopropylphenyl triflometansulfonat (2,62 g, 8,93 mmol), trietylamin (2,26 g, 22,3 mmol), và phức bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (365 mg, 447 µmol) được khuấy trong 20 giờ trong môi trường cacbon monoxit (50 bar) ở 110°C. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel; diclometan/heptan theo tỷ lệ 1:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,40 g, 77%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 218,5 (M+H)⁺.

Bước 3: 4-(Hydroxymetyl)-3-isopropylbenzonitril

Bổ sung dung dịch lithi bohđrua (2 M trong tetrahydrofuran, 9,06 mL, 18,1 mmol) vào dung dịch của metyl 4-xyano-2-isopropylbenzoat (1,227 g, 6,04 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng, Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ, sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan với diclometan/metanol/dung dịch nước amoniac 25% theo tỷ lệ 95:5:0,25) tạo ra hợp chất ở đề mục này (802 mg, 76%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 176,2 (M+H)⁺.

Các sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 41, thay 4-hydroxy-3-isopropylbenzonitril bằng phenol thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Phenol	MS, m/e
41.1	4-(hydroxymetyl)-5-isopropyl-2-metylbenzonitril	4-hydroxy-5-isopropyl-2-metylbenzonitril (CAS-RN 858026-56-9)	190,3 (M+H) ⁺
41.2	3-etoxy-4-(hydroxymetyl)benzonitril	3-etoxy-4-hydroxy-benzonitril (CAS-RN 60758-79-4)	177 (M) ⁺

Sản phẩm trung gian 42

Axit 3-(4-xyano-2-isopropylphenyl)propanoic

Bổ sung từng giọt triethylamin (1,22 g, 12,1 mmol) vào axit formic (1,36 g, 29,6 mmol) ở 0°C. Chất này được bổ sung to 4-formyl-3-isopropylbenzonitril (190 mg, 1,1 mmol) và 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (158 mg, 1.1 mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó rót vào nước đá, được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 4 M, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra 4-[(2,2-dimetyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)metyl]-3-isopropyl-benzonitril thô (334 mg) dưới dạng bột màu vàng nhạt, MS: 302,4 (M+H)⁺. Chất này được hòa tan trong axetonitril/nước theo tỷ lệ 100:1 (2 mL) và được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng, sau đó cô trong chân không. Phần cặn này được phân bố giữa dung dịch axit clohydric 2 M và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (240 mg), hợp chất này được dùng trực tiếp trong bước tiếp theo. Dầu màu vàng, MS: 216.3 (M+H)⁺.

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 42, thay 4-formyl-3-isopropylbenzonitril bằng aldehyt thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Phenol	MS, m/e
----	--------------	--------	---------

Số	Tên hợp chất	Phenol	MS, m/e
42.1	Axit 3-(4-xyano-2-isopropyl-5-methylphenyl)propanoic	4-formyl-5-isopropyl-2-methylbenzonitril (sản phẩm trung gian 22.2)	230,2 (M-H) ⁻

Sản phẩm trung gian 43

Axit 6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic

Bước 1: Metyl 6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylat

Dung dịch của 5-bromo-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (CAS-RN 1242336-69-1; 492 mg, 2,28 mmol), triethylamin (576 mg, 5,69 mmol), và phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (74,4 mg, 91,1 μ mol), trong metanol (6 mL) được khuấy ở 110°C trong môi trường cacbon monoxit (70 bar) trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh, nguyên liệu không tan được tách ra bằng cách lọc qua đất diatomit. Phần dịch lọc được bay hơi và được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel; gradien của diclometan–metanol) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (281 mg, 63%). Chất rắn màu đỏ nhạt, MS: 194,2 (M-H)⁻.

Bước 2: Axit 6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic

Bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 1M trong nước (4,24 mL, 4,24 mmol) vào dung dịch của metyl 6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylat (276 mg, 1,41 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL) và metanol (1,5 mL). Sau 5 giờ, hầu hết các dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất giảm, sau đó dung dịch nước được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 1M. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (266 mg, 100 %). Chất rắn màu trắng nhạt, MS: 180,2 (M-H)⁻.

Các sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 43, thay 5-bromo-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol bằng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
43.1	Axit 7-flo- 1H- benzo[d][1,2,3]triazol-5- carboxylic	5-bromo-7-flo-1H- benzo[d][1,2,3]triazol (sản phẩm trung gian 44)	180,2 (M-H) ⁻
43.2	Axit 4-flo- 1H- benzo[d][1,2,3]triazol-5- carboxylic	5-bromo-4-flo-1H- benzo[d][1,2,3]triazol (sản phẩm trung gian 44.1)	180,2 (M-H) ⁻
43.3	Axit 4-metyl- 1H- benzo[d][1,2,3]triazol-5- carboxylic	5-bromo-4-metyl-1H- benzo[d][1,2,3]triazol (CAS-RN 1372795-26-0)	176,2 (M-H) ⁻
43.4	Axit 6-(triflometyl)- 1H- benzo[d][1,2,3]triazol-5- carboxylic	5-bromo-6-(triflometyl)-1H- benzo[d][1,2,3]triazol (CAS-RN 157590-65-3)	230,1 (M-H) ⁻
43.5	Axit 4-clo- 1H- benzo[d][1,2,3]triazol-5- carboxylic	5-bromo-4-clo-1H- benzo[d][1,2,3]triazol (CAS-RN 1388044-33-4)	196,2 (M-H) ⁻
43.6	Axit 6-metyl- 1H- benzo[d][1,2,3]triazol-5- carboxylic	5-bromo-6-metyl-1H- benzo[d][1,2,3]triazol (CAS-RN 1388070-91-4)	176,4 (M-H) ⁻

Ví dụ 44

5-bromo-7-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

Dung dịch của natri nitrit (185 mg, 2,68 mmol) trong nước (0,5 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của 5-bromo-3-flobenzen-1,2-diamin (500 mg, 2,44 mmol) trong nước (5 mL) và axit axetic (1,8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được gia nhiệt ở 85°C trong một giờ

nữa, sau đó được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (498 mg, 94%). Chất rắn màu nâu nhạt, MS: 214,1 (M-H)⁻.

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 44, thay 5-bromo-6-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol bằng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
44.1	5-bromo-4-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol	4-bromo-3-flobenzen-1,2-diamin	214,1 (M-H) ⁻

Sản phẩm trung gian 45

Axit 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic

Bước 1: Metyl 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-carboxylat

Dung dịch của natri nitrit (413 mg, 5,99 mmol) trong nước (1,5 mL) được bổ sung từng giọt ở 0°C vào dung dịch của metyl 4,5-diaminopicolinat (CAS-RN 850689-13-3; 910 mg, 5,44 mmol) trong nước (10 mL) và axit axetic (2 mL) ở 0°C, sau đó sau 1 giờ, axit axetic (2 mL) được bổ sung vào huyền phù tạo thành. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở 85°C và được lọc nóng. Chất kết tủa được nghiền mịn trong metanol tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (758 mg, 78%). Chất rắn màu đỏ, MS: 177,2 (M-H)⁻.

Bước 2: Axit 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 43, bước 2 từ etyl 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-carboxylat. Chất rắn màu nâu nhạt, MS: 163,1 (M-H)⁻.

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 45, thay metyl 4,5-diaminopicolinat bằng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
----	--------------	---------------------	---------

Số	Tên hợp chất	Nguyên liệu ban đầu	MS, m/e
45.1	Axit 4-metoxi- 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic	metyl 3,4-diamino-2-metoxi-benzoat (CAS-RN 538372-37-1)	192,3 (M-H) ⁻

Sản phẩm trung gian 46

3-Xyclobutoxy-4-(hydroxymetyl)benzonitril

Bước 1: Axit 4-xyano-2-xyclobutoxybenzoic

Bổ sung từng giọt xyclobutanol (1,05 g, 13,9 mmol) vào huyền phù của natri hydrua (chất làm phân tán 60% trong dầu khoáng, 545 mg, 13,6 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 mL) dưới 30°C. Dung dịch trong thu được được khuấy trong 2 giờ, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch của axit 4-xyano-2-flobenzoic (1,00 g, 6,06 mmol) trong N,N-dimetylformamit (15 mL) dưới 35°C. Huyền phù màu vàng nhạt được khuấy trong 66 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được phân bố giữa nước và heptan. Lớp nước được tách ra và được axit hóa đến độ pH=2,5 bằng dung dịch nước axit clohydric 3 M đến độ pH= 2,5. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,03 g, 79%). Bột màu trắng, MS: 216.2 (M-H)⁻.

Bước 2: 3-Xyclobutoxy-4-(hydroxymetyl)benzonitril

Phức boran dimetyl sulfua (429 mg, 5,64 mmol) được bổ sung ở 0°C vào dung dịch của axit 4-xyano-2-xyclobutoxybenzoic (613 mg, 2,82 mmol) trong tetrahydrofuran (8 mL). Sau 30 phút bể đá được dỡ bỏ, sau đó sau 3 giờ phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung cẩn thận nước. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; diclometan) tạo ra hợp chất ở đề mục này (452 mg, 79%). Chất rắn màu trắng, MS: 203 (M⁺).

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 46, thay xyclobutanol bằng rượu thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Rượu	MS, m/e
46.1	4-(hydroxymetyl)-3-isopropoxybenzonitril	2-propanol	191 (M ⁺)

Sản phẩm trung gian 47

(4-Clo-2-etoxy-5-flophenyl)metanol

Bước 1: Etyl 4-clo-2-etoxy-5-flobenzoat

Bổ sung dung dịch natri etoxit mới được điều chế (94,4 mg/4,11 mmol natri trong 2 mL etanol) vào dung dịch của metyl 4-clo-2,5-diflobenzoat (CAS-RN 1214361-01-9; 848 mg, 4,11 mmol) trong N,N-dimetylformamit (8 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 30 phút, sau đó được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch axit clohydric 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan–etyl axetat) tạo ra hợp chất ở đề mục này (484 mg, 48%) và metyl 4-clo-2-etoxy-5-flobenzoat (192 mg, 20%). Chất rắn màu trắng, MS: 247,2 (M+H)⁺.

Bước 2: (4-Clo-2-etoxy-5-flophenyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 41, bước 3 từ etyl 4-clo-2-etoxy-5-flobenzoat. Chất rắn màu trắng, MS: 204 (M⁺).

Sản phẩm trung gian dưới đây được tạo ra theo sản phẩm trung gian 47, thay metyl 4-clo-2,5-diflobenzoat tert-butyl este hydroclorua và etanol bằng este và rượu thích hợp, một cách tương ứng.

Số	Tên hợp chất	Este	Rượu	MS, m/e
47.1	4-(hydroxymetyl)-3-(2,2,2-trifloetoxy)benzonitril	metyl 4-xyano-2-flobenzoat	2,2,2-trifloetanol	231 (M ⁺)

Sản phẩm trung gian 48

4-(Hydroxymetyl)-3-(metylsulfonyl)benzonitril

Bước 1: 4-Xyano-2-(metylthio)benzoat

Bổ sung natri thiometoxit (293 mg, 4,19 mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch của methyl 4-xyano-2-flobenzoat (500 mg, 2,79 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) ở 0°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và etyl axetat 3 lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (434 mg, 75%). Chất rắn màu trắng, MS: 207 (M^+).

Bước 2: 4-Xyano-2-(metylsulfonyl)benzoat

Bổ sung từng phần huyền phù của axit 3-cloperoxybenzoic (1,82 g, 8,11 mmol) trong diclometan (15 mL) vào methyl 4-xyano-2-(metylthio)benzoat (420 mg, 2,03 mmol) trong diclometan (10 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 45 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, sau đó được phân bố giữa diclometan và dung dịch natri sulfit 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được nghiền mịn trong heptan/etyl axetat theo tỷ lệ 7:3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (453 g, 93%). Chất rắn màu trắng, MS: 239 (M^+).

Bước 3: 4-(Hydroxymetyl)-3-(metylsulfonyl)benzonitril

Dung dịch của canxi clorua (390 mg, 3.51 mmo) trong etanol (10 mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của methyl 4-xyano-2-(metylsulfonyl)benzoat (420 mg, 1,76 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL). Sau đó natri bohryua (266 mg, 7,02 mmol) được bổ sung từng phần trong hơn 20 phút. Sau 2 giờ hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và làm bay hơi. Chạy sắc ký (silica gel, diclometan/etanol theo tỷ lệ 19:1) tạo ra hợp chất ở đề mục này (123 mg, 33%). Chất rắn màu trắng, MS: 211 (M^+).

Sản phẩm trung gian 49

5-Etoxy-2-flo-4-(hydroxymetyl)benzonitril

Bước 1: Etyl 4-bromo-2-etoxy-5-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 47, bước 1 từ methyl 4-bromo-2,5-diflobenzoat (CAS-RN 1193162-21-8). Chất rắn màu trắng, MS: 290 (M^+).

Bước 2: Ethyl 4-xyano-2-etoxy-5-flobenzoat

Hỗn hợp của ethyl 4-bromo-2-etoxy-5-flobenzoat (50mg, 172 μmol), kẽm xyanua (11,1 mg, 94,5 μmol), bột kẽm (0,4 mg, 7 μmol , đương lượng: 0,04), kẽm axetat (1,3 mg, 7 μmol , đương lượng: 0,04) 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (2,9 mg, 5,2 μmol), và tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (1,6 mg, 1,8 μmol) trong N,N-dimetylformamit (500 μl) và nước (5 μl) được gia nhiệt ở 120°C trong 15 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng, sau đó nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua đất diatomit và phần dịch lọc được bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel; gradien của heptan–diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (41 mg, định lượng). Chất rắn màu trắng. MS: 237 (M^+).

Bước 3: 5-Etoxy-2-flo-4-(hydroxymetyl)benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với sản phẩm trung gian 41, bước 3 từ ethyl 4-xyano-2-etoxy-5-flobenzoat. Chất rắn màu trắng. MS: 195 (M^+).

Ví dụ A

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng theo cách đã biết làm thành phần hoạt tính để bào chế viên nén chứa các thành phần sau:

Cho mỗi viên nén

Thành phần hoạt tính	200 mg
Xenluloza vi tinh thể	155 mg
Tinh bột ngô	25 mg
Bột talc	25 mg
Hydroxypropylmetylxenluloza	20 mg
	425 mg

Ví dụ B

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng theo cách đã biết làm thành phần hoạt tính để bào chế viên nang chứa các thành phần sau:

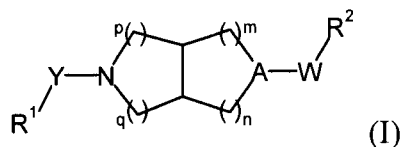
21208

Cho mỗi viên nang

Thành phần hoạt tính	100,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Lactoza	95,0 mg
Bột talc	4,5 mg
Magie stearat	0,5 mg
	220,0 mg

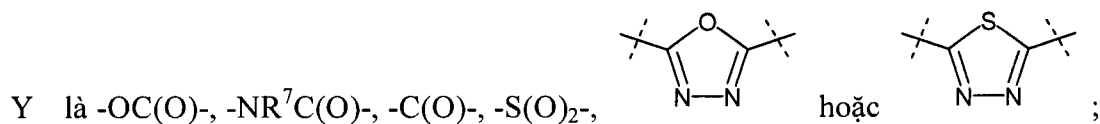
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



trong đó:

R^1 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, piperazinyl được thế, piperidinyll được thế, indanyloxyalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, naphtyl, naphtyl được thế, quinolyl, quinolinyll được thế, isoquinolyl, isoquinolinyll được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế hoặc benzofuran-2-yl được thế trong đó xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, piperazinyl được thế, piperidinyll được thế, indanyloxyalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenylalkynyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, naphtyl được thế, quinolinyll được thế, isoquinolinyll được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế và benzofuran-2-yl được thế được thế bằng R^8 , R^9 và R^{10} ;



A là -N- hoặc CR^5- ;

W là $-O-$, $-S-$, $-NR^6-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-NR^6-$ hoặc $-CR^3R^4-$;

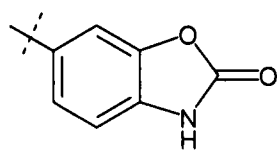
R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, halogen, alkyl và xycloalkyl;

R^5 , R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, alkyl và xycloalkyl;

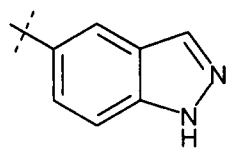
R^8 , R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, phenyl, phenyl được thế, pyridinyl, pyridinyl được thế, pyreryl, pyreryl được thế, pyrerydinyl, pyrerydinyl được thế, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl được thế, halogen, hydroxy, xyano, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, xycloalkylsulfanyl, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, xycloalkylsulfinyl, alkylcarbonyl, haloalkylcarbonyl, xycloalkylcarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, xycloalkylsulfonyl, aminosulfonyl được thế, amino được thế và amino alkyl được thế, trong đó aminosulfonyl được thế, amino được thế và amino alkyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylcarbonyl và xycloalkylcarbonyl, và trong đó phenyl được thế, pyreryl được thế, pyrerydinyl được thế, tetrahydrofuranyl được thế, và pyridinyl được thế được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, haloalkyl, alkoxy và haloalkoxy;

m, n, p và q độc lập được chọn từ 1 hoặc 2;

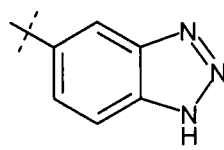
R^2 được chọn từ hệ vòng B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI và AJ;

**B**

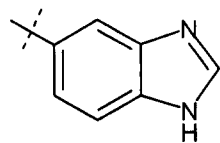
,

**C**

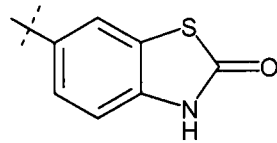
,

**D**

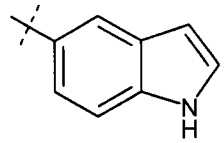
,

**E**

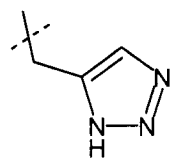
,

**F**

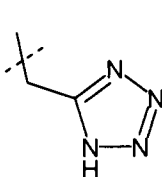
,

**G**

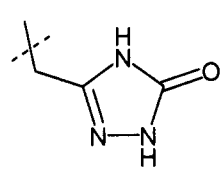
,

**H**

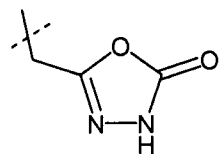
,

**I**

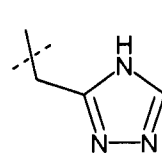
,

**J**

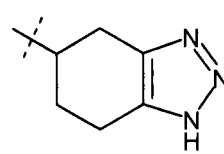
,

**K**

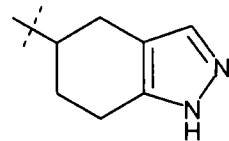
,

**L**

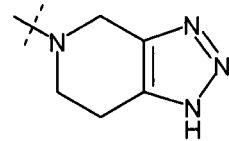
,

**M**

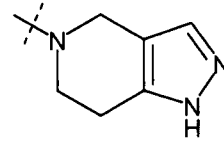
,

**N**

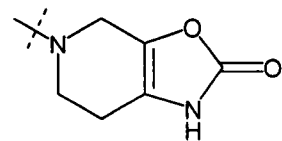
,

**O**

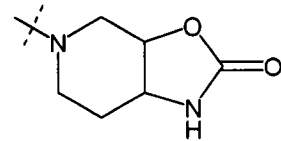
,

**P**

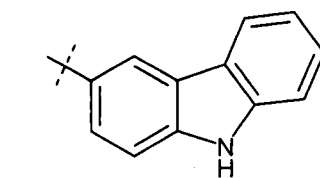
,

**Q**

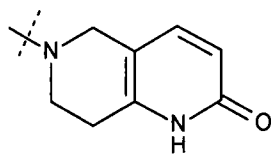
,

**R**

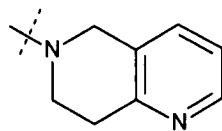
,

**S**

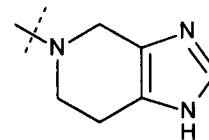
,

**T**

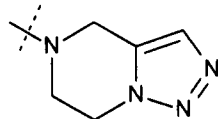
,

**U**

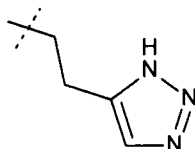
,

**V**

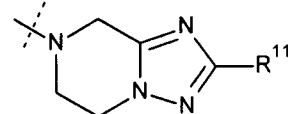
,

**X**

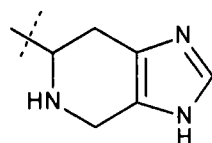
,

**Z**

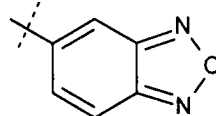
,

**AA**

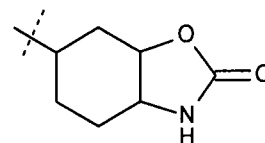
,

**AB**

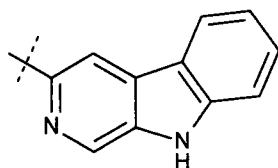
,

**AC**

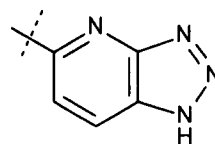
,

**AD**

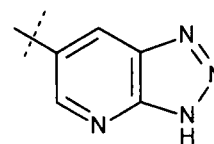
,

**AE**

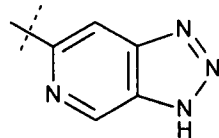
,

**AF**

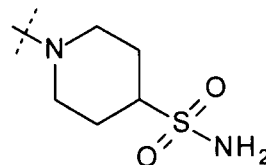
,

**AG**

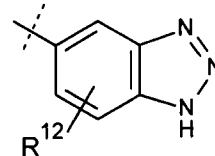
,

**AH**

,

**AI**

,

**AJ**

;

R^{11} là H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

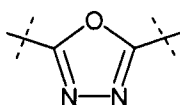
R^{12} là alkyl, halogen, haloalkyl và alkoxy;

và các muối được dụng.

- Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là xycloalkylalkyl được thế, piperazinyl được thế, piperidinyl được thế, indanyloxyalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được

thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, naphtyl, naphtyl được thế, quinolinyl được thế, isoquinolinyl được thế, hoặc 1H-indol-2-yl được thế, trong đó xycloalkylalkyl được thế, piperazinyl được thế, piperidinyl được thế, indanyloxyalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, naphtyl được thế, quinolinyl được thế, isoquinolinyl được thế và 1H-indol-2-yl được thế được thế bằng R^8 , R^9 và R^{10} .

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó Y là $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ hoặc



4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó A là $-N-$.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó W là $-O-$, $-NR^6-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-NR^6-$ hoặc $-CR^3R^4-$.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 2 đến 5, trong đó R^2 được chọn từ hệ vòng B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH và AI.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^8 , R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, phenyl, pyridinyl, halogen, xyano, haloalkylsulfanyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, pyrolyl được thế bằng một alkyl, pyrolydinyl, tetrahydrofuranyl, alkylcarbonyl, và aminosulfonyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylcarbonyl và xycloalkylcarbonyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, được chọn từ
 (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
 1-(((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)propan-1-on;

6-((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclophenyl)propanoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(9H-pyrido[3,4-b]indol-3-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-indol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(9H-carbazol-3-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-indazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d]imidazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

cis-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

(3aR,8aS)-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat;

(1H-benzotriazol-5-yl)-{(3aS,6aR)-5-[2-(3-clo-phenyl)-etansulfonyl]-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl}-metanon;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clophenyl)-2,2-dimetylpropan-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

(3aSR,6SR,7aSR)-6-[(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrrolo[3,4-d]azepin-2-carbonyl]-hexahydro-benzooxazol-2-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahidropyrrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahidropyrrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

trans-3,5-diclobenzyl 2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbonyl)hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbonyl)hexahidropyrrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

6-[(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrrolo[3,4-d]azepin-2-carbonyl]-3H-benzooxazol-2-on;

(3aR,5s,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aS,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahidropyrrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

3-metansulfonyl-5-trifluoromethyl-benzyl este cù axit trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin-2-carboxylic;

(3aR,6aR)-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của akit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của akit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-metansulfonyl-5-triflometyl-benzyl este của akit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của akit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic;

3-metansulfonyl-5-triflometyl-benzyl este của akit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

cis-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của akit (3aS,7aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-carboxylic;

trans-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat;

(3aR,8aS)-3,5-diclobenzyl 6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat;

1-(3-clo-phenyl)-xyclopropyl este của akit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

bixyclo[4.1.0]hept-7-ylmetyl este của akit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

adamantan-2-ylmetyl este của akit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

1-flo-xyclohexylmetyl este của akit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

2-adamantan-2-yl-etyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

2-adamantan-1-yl-etyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

adamantan-1-ylmetyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

xyclohexylmetyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-(2,2,2-triflo-1-metoxi-etyl)-benzyl este c a axit cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-(2,2,2-triflo-1-hidroxi-etyl)-benzyl este c a axit cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(3aR,6aS)-2-xyclohexyletyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahidropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxilat;

3-flo-5-triflometoxi-benzyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(3aR,6aS)-3-clo-5-xyanobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahidropyrol [3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxilat;

3-triflometoxi-benzyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-flo-5-triflometyl-benzyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-clo-5-triflometoxi-benzyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-flo-3-triflometoxi-benzyl este c a axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(3aR,6aS)-3-xyano-5-flobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahidropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxilat;

- (3aR,6aS)-3-clo-5-metoxibenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;
- (1S,4R)-3-metyl-bixyclo[2.2.1]hept-2-ylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- (1R,4S)-1-bixyclo[2.2.1]hept-2-ylmetyl este của axit (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 3,5-diclo-benzyl este của axit (3aR,5S,6aS)-5-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-carbamoil]-hexahydro-xyclopenta[c]pyrol-2-carboxylic;
- 3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 3,5-diclo-benzyl este của axit (3aS,6aR)-5-[(1H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-carbamoil]-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- (3aR,5r,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-ylamino)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat;
- (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-((1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;
- 1-((3aR,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)propan-1-on;
- (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-((1H-indazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;
- (3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;
- 6-(((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclophenyl)propanoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;
- 4-{(E)-3-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-oxo-propenyl}-benzonitril;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-ylsulfonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(3aR,6aS)-3,5-diclobenzyl 5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

cis-5-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-carbonyl)hexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-on;

6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-[1,6]naphtyridin-2-on;

(3aR,7aR)-5-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carbonyl)-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(7,8-Dihydro-5H-[1,6]naphtyridine-6-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-1-[(3aS,8aR)-2-(2-triflometyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-prop-2-en-1-on;

(1H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-amit của axit (3aS,8aR)-6-[(E)-3-(3-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

(1H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-amit của axit (3aS,6aR)-5-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-6-((E)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

(4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-amit của axit (3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(6,7-dihydro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-N-methyl-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

(3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-amit của axit (3aS,8aR)-6-[3-(3-clo-phenyl)-2,2-dimethyl-propionyl]-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylic;

(3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)ethyl)-6-((E)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

3,5-diclo-benzyl este của axit (3aR,7aS)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

3,5-diclo-benzyl este của axit (3aS,7aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

(+)-trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

(-)-trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

(-)-trans-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat;

(+)-trans-3,5-diclobenzyl 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat;

(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(3,5-diclo-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(1H-benzotriazol-5-yl)-{trans-2-[5-(4-clo-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl}-metanon;

(E)-1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aS)-5-(5-clo-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(E)-1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-flo-5-triflometyl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-flo-5-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aS)-5-(6-clo-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometylsulfonyl)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-clophenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-p-tolylprop-2-en-1-on;

4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-N,N-dimetylbenzenesulfonamit;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-metoxyphenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on;

- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-florophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-chlorophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(difluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- 4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril;
- (E)-1-((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- (-)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- (+)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3,5-dichlorophenyl)prop-2-en-1-on;

- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(pyridin-4-yl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2,4-diflophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2,4-diclophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3,4-diclophenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-[(3aS,7aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-diflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- 4-{(E)-3-[(3aS,7aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-oxo-propenyl}-benzonitril;
- 4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-3-flobenzonitril;
- 4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-3-flobenzonitril;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(diflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-[cis-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;
- 3-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-oxoprop-1-enyl)benzonitril;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(2-flo-4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-clo-2-flophenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(3,5-diclophenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

(E)-1-[(3aS,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-clo-5-metansulfonyl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3,5-dimetoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-clo-5-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-clo-5-metoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

3-{(E)-3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-oxo-propenyl}-5-clo-benzonitril;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-metoxy-5-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

(3aR,7aR)-5-{(3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-triflometoxy-phenyl)-acryloyl]-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carbonyl}-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on;

(3aR,7aR)-5-{(3aR,6aR)-5-[3-(4-triflometoxy-phenyl)-propionyl]-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carbonyl}-hexahydro-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-phenyl-prop-2-en-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-phenyl-propan-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometyl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;

(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-N-metyl-5-(3-(4-(triflometoxy)phenyl)propanoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxamit;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-6-((E)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)acryloyl)-N-metyloctahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(6-triflometyl-pyridin-3-yl)-propan-1-on;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-triflometoxy-phenoxy)-etanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)-etanon;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-biphenyl-4-yl-propan-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)-etanon;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(metylsulfonyl)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometylthio)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etanon;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-(triflometoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(3-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(3-clo-5-triflometoxy-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-2-yl]-3-(3,5-diclo-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-triflometyl-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-prop-2-en-1-on;

1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-3-metyl-phenoxy)-etanon;

1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-clo-2-metyl-phenoxy)-etanon;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-(triflometylsulfinyl)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-N-metyl-6-(3-(4-(triflometoxy)phenyl)propanoyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-yl)metyl)-6-(3-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)propanoyl)-N-metyloctahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-diflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(2-flo-4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-flo-2-(triflometyl)phenyl)propan-1-on;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-flo-4-metoxyphenyl)propan-1-on;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-(2-isopropyl-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-triflometyl-pyridin-2-yl)-propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-pyridin-4-yl-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propan-1-on;

[2-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-etyl]-amit của axit (3aS,8aR)-6-[3-(4-triflometoxy-phenyl)-propionyl]-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-2-carboxylic;

(E)-3-[4-(triflo-metoxi)-phenyl]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-prop-2-en-1-on hydroclorua;

và các muối được dùng của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, được chọn từ

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-yl]-2-(4-triflometoxy-phenoxy)-etanon;

(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propenon;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahidropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahidropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-metoxi-2-(triflometyl)phenyl)prop-2-en-1-on;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahidropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-xyclopropylphenyl)prop-2-en-1-on;

4-flo-2-triflometyl-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

2-xyclopropyl-4-triflometyl-benzyl este của axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;

- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(2-triflometoxy-phenoxy)-etanon;
- 2-metoxi-4-triflometoxi-benzil este cù axit trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-carboxylic;
- 4-{2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-oxo-etoxy}-3-triflometil-benzonitril;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(4-clo-2-isopropil-5-metil-phenoxy)-etanon;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-[4-metil-2-(1-metil-pyrolidin-3-yl)-phenoxy]-etanon;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(2-clo-4-flo-phenoxy)-etanon;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahidropirolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(2-clo-4-(triflometil)phenoxy)etanon;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahidropirolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(6-isopropil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-yloxy)etanon;
- 2-flo-4-triflometoxi-benzil este cù axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrolo[3,4-d]azepin-6-carboxylic;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahidropirolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(5-clo-2-(triflometil)phenoxy)etanon;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-(2-tert-butil-4-metoxiphenoxy)etanon;
- 4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirolo[3,4-d]azepin-6-yl]-2-oxoetoxy]-3-propan-2-ylbenzonitril;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-[3-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenil]propan-1-on;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirolo[3,4-d]azepin-6-yl]-3-[2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenil]propan-1-on;

- 3-flo-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic;
- 2-flo-4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic;
- 4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-d]azepin-6-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-triazolo[4,5-b]pyridin-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-6-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(4-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(7-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(6-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(4-clo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(6-triflometyl-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(4-metyl-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(6-metyl-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(4-flo-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;

- (4-etoxyquinolin-2-yl)((3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;
- (4-etoxyquinolin-2-yl)((3aS,6aS)-5-(4-flo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon;
- 6-[(3aR,6aR)-2-[3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-5-carbonyl]-3H-1,3-benzoxazol-2-on;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-xyano-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-(1,1,2,2-tetraflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-diflometoxy-3-flo-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 3-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-diflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 3-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 5-triflometoxy-pyridin-2-ylmetyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-xyano-2-isopropyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-isopropyl-5-metyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

2-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

2-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-etoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-flo-4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-isopropyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-xyano-2-isopropyl-5-metyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

2-flo-4-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-triflometyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

3-clo-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

- 4-xyano-2-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-xyano-2-etoxy-5-flo-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(4-metoxy-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-xyano-2-xyclobutoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-xyano-2-isopropoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-xyano-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 4-clo-2-etoxy-5-flo-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- (E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propenon;
- 4-triflometoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoyl-piperidin-1-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(6-phenyl-pyridin-3-yl)-propan-1-on;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-isopropyl-phenoxy)-etanon;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-triflometyl-phenoxy)-etanon;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(biphenyl-2-yloxy)-etanon;
- (E)-1-[(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propenon;

- 1-((3aR,6aR)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(triflometoxy)phenyl)propan-1-on;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-clo-4-triflometoxy-phenoxy)-etanon;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-pyrol-1-yl-phenoxy)-etanon;
- 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-3-metoxy-benzonitril;
- 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-benzonitril;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-phenoxy-etanon;
- 2-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-5-triflometoxy-benzonitril;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-2-(2-isopropyl-5-metylphenoxy)etanon;
- (1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(6-triflometoxy-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;
- (1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(5-triflometoxy-1H-indol-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;
- 1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;
- 1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ylmetyl)-octahydro-pyrol[3,4-c]pyridin-5-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(3-clo-5-(triflometyl)phenyl)propan-1-on;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)propan-1-on;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)-3-(2-cyclopropylphenyl)propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-[3-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]propan-1-on;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-etanon;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-bromo-4-trifluoromethoxy-phenoxy)-etanon;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aR)-5-(4'-chlorobiphenyl-4-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-3-isopropyl-benzonitril;

2-(2-Acetyl-phenoxy)-1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-etanon;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-5-isopropyl-2-methyl-benzonitril;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aR)-5-(naphthalen-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

(1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(4-methoxy-naphthalen-2-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxo-etoxy}-3-etoxy-benzonitril;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-fluoro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-chloro-2-isopropyl-phenoxy)-etanon;

[(3aS,6aS)-5-(4'-Chlorobiphenyl-4-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-(R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-yl-metanon;

- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-triflometoxy-phenyl)-propan-1-on;
- (1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aS,6aS)-5-(4'-clo-biphenyl-4-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-[2-(tetrahydro-furan-2-yl)-phenoxy]-etanon;
- (1H-benzotriazol-5-yl)-[(3aR,6aR)-5-(4-metoxo-naphtalen-2-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-metanon;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-tert-butyl-phenoxy)-etanon;
- [(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-[trans-4-(4-clo-phenyl)-xyclohexyl]-metanon;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(3-flo-4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-pyridin-3-ylphenoxy)etanon;
- 4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-oxopropyl]-2-metyl-5-propan-2-ylbenzonitril;
- 4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-oxopropyl]-3-propan-2-ylbenzonitril;
- [(3aR,6aR)-5-[1-(4-clophenyl)piperidin-4-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(1H-benzotriazol-5-yl)metanon;
- [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(4-propan-2-yloxynaphtalen-2-yl)metanon;
- [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]-(4-propan-2-yloxyquinolin-2-yl)metanon;

1-[(3aR,6aR)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-[2-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]propan-1-ol;

4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxoethoxy]-2-methyl-5-propan-2-ylbenzonitrile;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-[1-(2,2,2-trifluoroethoxy)isoquinolin-3-yl]methanol;

1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-bromo-2-tert-butylphenoxy)ethanol;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(4-bromo-2-tert-butylphenoxy)ethanol;

4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxoethoxy]-3-tert-butylbenzonitrile;

4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-oxoethoxy]-3-tert-butylbenzonitrile;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-[1-methyl-5-(trifluoromethoxy)indol-2-yl]methanol;

1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]ethanol;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-(1-ethoxyisoquinolin-3-yl)methanol;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-2-(2-tert-butyl-4-methoxyphenoxy)ethanol;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-ethoxyquinolin-2-yl)methanol;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)quinolin-2-yl)methanol;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-cyclobutoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methanol;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-bromo-6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-bromo-6-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-cyclopropyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)metanon;

(1H-benzotriazol-5-yl)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-chlorophenyl)-piperidin-1-carbonyl]-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl}-metanon;

(1H-benzotriazol-5-yl)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-chlorophenyl)-piperazine-1-carbonyl]-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-yl}-metanon;

và các muối được dùng của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, được chọn từ

trans-3,5-diclobenzyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

trans-3,5-diclobenzyl 2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbonyl)hexahydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-5(6H)-carboxylat;

3-chloro-5-metansulfonyl-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

4-trifluoromethoxy-benzyl este của axit (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-on;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)propan-1-on;

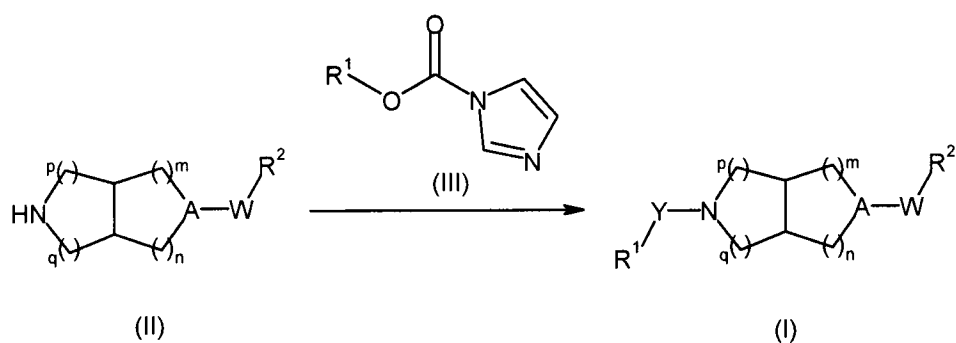
1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrol[3,4-c]pyrol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-3-(4-triflometyl-phenyl)-propan-1-on;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-hexahydro-pyrido[3,4-c]pyrrol-2-yl]-2-(4-clo-2-isopropyl-5-metyl-phenoxy)-etanon;

và các muối được dụng của nó.

11. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, quy trình này bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (II) với sự có mặt của hợp chất có công thức (III), trong đó R^1 , R^2 , A, W, m, n, p và q là như được xác định ở trên, Y là -OC(O)-.



12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.