



(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

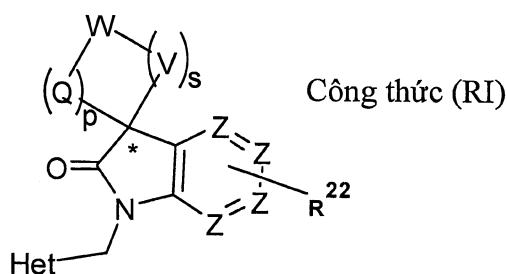
(11) 
1-0021269

(51)⁷ **C07D 403/06, 403/14, 471/04, 471/10, (13) B**
471/20, 487/10, 491/107, 491/20,
495/20, 519/00, A61P 31/00, A61K
31/435, 31/4184, 31/498, 31/501

- | | |
|--|-------------------------------|
| (21) 1-2015-01190 | (22) 15.10.2013 |
| (86) PCT/EP2013/071525 15.10.2013 | (87) WO2014/060411 24.04.2014 |
| (30) 12188694.9 16.10.2012 EP | |
| 13159431.9 15.03.2013 EP | |
| (45) 25.07.2019 376 | (43) 25.09.2015 330 |
| (73) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland | |
| (72) TAHRI, Abdellah (BE), VENDEVILLE, Sandrine Marie Helene (FR), JONCKERS,
Tim Hugo Maria (BE), RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard (FR), HU, Lili
(NL), DEMIN, Samuel Dominique (BE), COOYMANS, Ludwig Paul (BE) | |
| (74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | |

(54) **HỢP CHẤT KHÁNG VIRUT HÔ HẤP HỢP BÀO (RSV) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế sự sao chép của RSV có công thức RI:



bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể, và muối hoặc solvat của nó, trong đó R^{22} , W, Q, V, Z, p, s và Het có nghĩa như được xác định trong bản mô tả sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này, dược phẩm chứa nó để sử dụng ở dạng riêng rẽ hoặc ở dạng tổ hợp với các chất ức chế RSV khác, trong điều trị bệnh nhiễm RSV.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất spiro có hoạt tính kháng virus, cụ thể là có hoạt tính ức chế đối với sự sao chép của virus hô hấp hợp bào (RSV: respiratory syncytial virus). Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này, chế phẩm chứa hợp chất này, và hợp chất này được sử dụng trong điều trị bệnh nhiễm virus hô hấp hợp bào.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

RSV hay virus hô hấp hợp bào ở người là một virus ARN lớn, là thành viên thuộc họ Paramyxoviridae, phân họ Pneumoviridae cùng với virus hô hấp hợp bào ở bò. RSV ở người chịu trách nhiệm cho rất nhiều bệnh về đường hô hấp ở người ở tất cả các độ tuổi trên khắp thế giới. Nó là nguyên nhân chính gây bệnh ở đường hô hấp dưới trong giai đoạn trẻ em và trẻ nhỏ. Trên một nửa số trẻ em phải đối mặt với RSV trong năm đầu đời, và gần như tất cả trẻ em đều phải đối mặt với RSV trong hai năm đầu đời. Sự nhiễm bệnh ở trẻ em có thể gây hủy hoại phổi dai dẳng trong nhiều năm và có thể góp phần gây bệnh phổi mạn tính trong cuộc sống sau này (bệnh hen, thở khò khè mạn tính). Trẻ lớn hơn và người lớn thường mắc cảm lạnh thông thường (nặng) khi bị nhiễm RSV. Ở tuổi già, độ miễn dịch lại tăng lên, và RSV có liên quan đến nhiều đợt bùng phát dịch bệnh viêm phổi ở độ tuổi này, gây ra tỷ lệ tử vong đáng kể.

Sự nhiễm virus từ một phân nhóm đã biết không bảo vệ chống lại được sự nhiễm thể phân lập RSV tiếp theo từ cùng phân nhóm đó trong mùa đông sau. Do đó, sự tái nhiễm RSV là phổ biến, dù chỉ có hai typ phụ, A và B.

Hiện nay, chỉ có ba thuốc đã được phê chuẩn để sử dụng chống lại bệnh nhiễm RSV. Thuốc thứ nhất là ribavirin, là thể tương tự nucleosit tạo ra thuốc điều trị dạng sol khí dùng cho bệnh nhiễm RSV nghiêm trọng ở trẻ phải nằm viện. Đường sử dụng sol khí, độc tính (nguy cơ gây quái thai), giá thành và hiệu quả có tính biến động cao đã làm hạn chế việc sử dụng nó. Hai thuốc còn lại, RespiGam® (RSV-IG) và Synagis® (palivizumab), là các chất kích thích miễn dịch kháng thể đơn dòng và đa dòng, được dự

định để sử dụng theo cách phòng bệnh. Cả hai thuốc này đều rất đắt, và cần phải sử dụng ngoài đường tiêu hóa.

Cho đến nay, tất cả các nỗ lực khác nhằm phát triển vacxin RSV an toàn và hiệu quả đều thất bại. Các vacxin đã được làm bất hoạt không thể bảo vệ chống lại bệnh, và thực tế là trong một số trường hợp còn tăng cường bệnh trong lần nhiễm bệnh tiếp theo. Các vacxin sống đã làm giảm tính độc đã được thử nghiệm nhưng sự thành công rất hạn chế. Rõ ràng là có nhu cầu về thuốc có hiệu quả, không độc và dễ sử dụng nhằm chống lại sự sao chép của RSV. Việc tạo ra thuốc chống lại sự sao chép của RSV mà có thể sử dụng được qua đường miệng sẽ được ưu tiên đặc biệt.

Một tài liệu tham khảo về mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính, liên quan đến sự ức chế RSV, của hợp chất benzimidazol được thể ở vị trí 5 là ấn phẩm X.A. Wang et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 4592-4598.

Các hợp chất thể hiện hoạt tính kháng RSV được bộc lộ trong WO2012/080446, WO2012/080447, WO2012/080449, WO2012/080450 và WO2012/080451.

WO-2004/069256 bộc lộ 2-xyanopyrolopyrimidin và WO-2004/076455 bộc lộ 2-xyanopyrolopyrimidin được thể ở vị trí spiro với vai trò là chất ức chế cathepsin K hoặc S hữu dụng trong điều trị các rối loạn đau. Teno N. et al. in *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 17, 6096 - 6100 (2007) và Teno N. et al. in *J. Med. Chem.*, vol. 51, 5459 - 5462 (2008) bộc lộ 2-xyanopyrolopyrimidin với vai trò là chất ức chế cathepsin K.

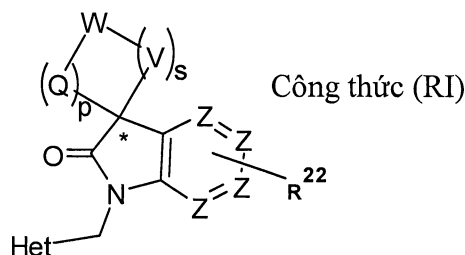
Các vấn đề tiềm ẩn mà chất kháng virus RSV có thể phải đối mặt là độc tính, khả năng gây đột biến, không có tính chọn lọc, hiệu quả kém, độ sinh khả dụng kém và khó tổng hợp.

Mong muốn tạo ra hợp chất mới có hoạt tính kháng virus. Cụ thể là, mong muốn tạo ra thuốc mới có hoạt tính ức chế sự sao chép của RSV. Ngoài ra, mong muốn tìm ra được cấu trúc hợp chất cho phép thu được hoạt tính sinh học kháng virus với bậc độ lớn (tính theo lũy thừa của 10) trong các vùng mạnh hơn của tình trạng kỹ thuật, và tốt hơn là có mức độ hoạt tính cao nhất, tốt hơn nữa là thậm chí cao hơn nữa, so với các hợp chất đã được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật. Mong muốn khác nữa là tìm ra được hợp chất có hoạt tính kháng virus dùng qua đường miệng.

Có nhu cầu về chất ức chế RSV khác mà có thể khắc phục được ít nhất một trong số các nhược điểm nêu trên hoặc có một trong số các tác dụng mong muốn.

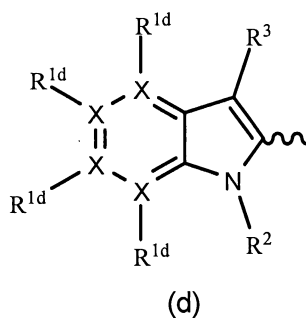
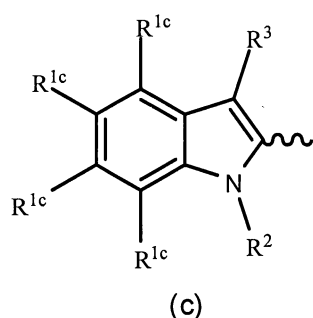
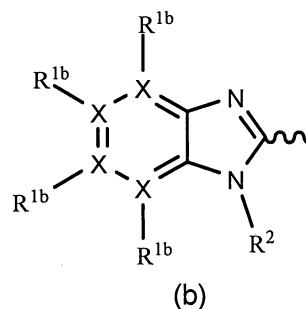
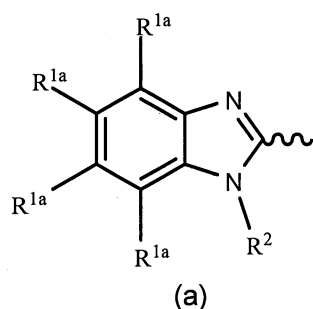
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để giải quyết một hoặc nhiều mong muốn trong số các mong muốn nêu trên một cách tốt hơn, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất kháng virus được thể hiện bằng công thức (RI):



hoặc dạng đồng phân lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

Het là dị vòng có công thức bất kỳ trong số các công thức (a), (b), (c), (d) nêu dưới đây:



mỗi X độc lập là C hoặc N; với điều kiện là ít nhất hai X là C;

mỗi nhóm trong số các nhóm R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} hoặc R^{1d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, C₁-C₆alkyloxy, N(R⁶)₂, CO(R⁷), CH₂NH₂, CH₂OH, CN, C(=NOH)NH₂, C(=NOCH₃)NH₂, C(=NH)NH₂, CF₃ và OCF₃;

R^{1b} hoặc R^{1d} không có mặt khi X mà nó gắn kết vào là N;

mỗi nhóm R² là -(CR⁸R⁹)_m-R¹⁰;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, aryl, heteroaryl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyloxy và $CO(R^7)$;

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, $COOCH_3$ và $CONHSO_2CH_3$;

mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, OH, C_1 - C_6 alkyloxy, NH_2 , $NHSO_2N(C_1-C_6alkyl)_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2(C_1-C_6alkyl)$, $NHSO_2(C_3-C_7xycloalkyl)$ và NR^9R^{10} ;

mỗi nhóm R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_{10} alkyl và C_3 - C_7 xycloalkyl; hoặc R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành vòng no có 4 đến 6 cạnh mà tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, CN, CF_2H , CF_3 , C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1-C_6alkyl$, $C(=O)C_3-C_7xycloalkyl$, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)OR^8$, SO_2R^8 , $C(=O)N(R^8)SO_2R^9$, $C(=O)N(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9 , $NR^8C(=O)OR^9$, $OC(=O)R^8$, O-benzyl, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 , $OC(=O)NR^8R^9$, $OC(=O)NR^8R^{12}$, $N(R^8)C(=O)N(R^8R^9)$, R^{11} , $N(R^8)C(=O)OR^{12}$, OR^{11} , $C(=O)R^{11}$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy;

R^{11} là phenyl, pyridinyl hoặc pyrazolyl; mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

R^{12} là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_7 xycloalkyl; mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

mỗi Z độc lập là C hoặc N, với điều kiện là ít nhất hai Z là C;

mỗi Q và V độc lập là $C=O$, SO_2 hoặc $CR^{20}R^{21}$;

p và s độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, trong đó tổng của p và s tối thiểu phải bằng 2, và khi $p = 0$ hoặc $s = 0$ thì nguyên tử cacbon được đánh dấu * được gắn kết trực tiếp với W;

R^{20} và R^{21} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

R^{22} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

W được chọn từ nhóm bao gồm SO , SO_2 , S , C , O và N , trong đó C hoặc N này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{23} ;

R^{23} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $SO_2N(R^{24})_2$, aryl, heteroaryl, $C(=O)OR^{24}$, OR^{24} , $C(=O)R^{24}$, $C(=O)N(R^{24})_2$, $OC(=O)N(R^{24})_2$, $P(=O)-(O-C_1-C_6-alkyl)_2$, $N(R^{24})_2$, $NR^{25}C(=O)OR^{24}$, $NR^{25}C(=O)N(R^{24})_2$, $NR^{25}SO_2R^{24}$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế trong số các phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH , CN , OCH_3 ;

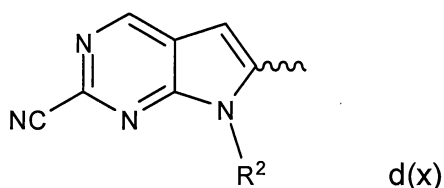
R^{24} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH , halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CF_3 , OH , CN , OCH_3 , $OC(=O)CH_3$ và C_1 - C_3 alkyl được thế bằng ít nhất một CN ;

R^{25} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_3 alkyl;

aryl là phenyl hoặc naphtalenyl;

heteroaryl là dị vòng thơm dạng một vòng có 5 đến 6 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O , S và N ; hoặc dị vòng thơm dạng hai vòng có 8 đến 12 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O , S và N ;

với điều kiện là Het không thỏa mãn công thức d(x):



với điều kiện là khi Het có công thức (a) thì ít nhất một trong số các phần tử thế R^{1a} là halo, hoặc khi Het có công thức (b) thì ít nhất một trong số các phần tử thế R^{1b} là halo, hoặc muối cộng được dụng hoặc solvat của nó.

Tốt hơn là, R^{23} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $SO_2N(R^{24})_2$, aryl, heteroaryl, $C(=O)OR^{24}$, OR^{24} , $C(=O)R^{24}$, $C(=O)N(R^{24})_2$, $OC(=O)N(R^{24})_2$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế trong số các phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, CN, OCH_3 ;

R^{24} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CF_3 , OH, CN, OCH_3 và $OC(=O)CH_3$.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả hợp chất như nêu trên để sử dụng trong điều trị bệnh nhiễm RSV ở động vật máu nóng, tốt hơn là người. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả hợp chất như nêu trên với lượng có hiệu quả để sử dụng trong điều trị bệnh nhiễm virus RSV ở đối tượng có nhu cầu điều trị. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả hợp chất như nêu trên để sử dụng trong sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh nhiễm RSV.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất nêu trên và tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo nghĩa rộng, sáng chế dựa trên sự công nhận đúng đắn rằng hợp chất có công thức (RI) nói chung là có hoạt tính ức chế RSV đáng quan tâm.

Sáng chế sẽ được mô tả thêm về các phương án cụ thể và các ví dụ nhất định, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó mà chỉ bị giới hạn bởi các yêu cầu bảo hộ. Khi

thuật ngữ "chứa" được sử dụng trong phần mô tả và các yêu cầu bảo hộ, thì thuật ngữ này không loại trừ các dấu hiệu hoặc các bước khác. Khi mạo từ xác định hoặc không xác định được sử dụng để đề cập đến danh từ số ít, ví dụ "một", thì mạo từ này còn bao gồm cả dạng số nhiều của danh từ đó, trừ khi có quy định cụ thể khác.

Khi thuật ngữ “được thế” được sử dụng trong sáng chế, thì trừ khi có quy định khác hoặc được văn cảnh thể hiện rõ ràng theo cách khác, thuật ngữ này nhằm chỉ việc một hoặc nhiều hydro, cụ thể là 1 đến 4 hydro, tốt hơn là 1 đến 3 hydro, tốt hơn nữa là 1 hydro, trên nguyên tử hoặc gốc được thể hiện trong biểu thức có sử dụng thuật ngữ “được thế” được thay thế bằng một lựa chọn từ một nhóm được thể hiện, với điều kiện là không vượt quá hóa trị bình thường, và việc thay thế này tạo ra hợp chất ổn định về mặt hóa học, tức là hợp chất đủ khả năng tồn tại qua quá trình tách đến mức độ tinh khiết hữu dụng từ một hỗn hợp phản ứng, và qua quá trình bào chế thành chất điều trị bệnh.

Trong bản mô tả này, “C₁-C₆alkyl”, ở dạng nhóm hoặc một phần của nhóm, chỉ gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 (1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6) nguyên tử cacbon, như metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, pentyl, hexyl, 2-metylbutyl và gốc tương tự.

“C₁-C₁₀alkyl”, ở dạng nhóm hoặc một phần của nhóm, chỉ gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, như các nhóm được xác định cho C₁-C₆alkyl và heptyl, octyl, nonyl, 2-metylhexyl, 2-metylheptyl, dexyl, 2-metylnonyl và gốc tương tự.

“C₁-C₄alkyloxy” hoặc “C₁-C₄alkoxy”, ở dạng nhóm hoặc một phần của nhóm, chỉ gốc O-C₁-C₄alkyl, trong đó C₁-C₄alkyl độc lập có nghĩa như nêu trên.

“C₁-C₆alkyloxy” hoặc “C₁-C₆alkoxy”, ở dạng nhóm hoặc một phần của nhóm, chỉ gốc O-C₁-C₆alkyl, trong đó C₁-C₆alkyl độc lập có nghĩa như nêu trên.

Thuật ngữ “C₃-C₇cycloalkyl”, ở dạng riêng rẽ hoặc ở dạng tổ hợp, chỉ gốc hydrocacbon vòng no có 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Ví dụ không nhằm giới hạn sáng chế về C₃-C₇cycloalkyl thích hợp bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Thuật ngữ “ $-(CR^8R^9)_m-$ ” được sử dụng trong bản mô tả này chỉ m lần lặp lại của phân nhóm CR^8R^9 , trong đó mỗi phân nhóm trong số các phân nhóm này được xác định một cách độc lập.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen”, ở dạng nhóm hoặc một phần của nhóm, là thuật ngữ dùng chung cho flo, clo, brom, iot, trừ khi có quy định khác hoặc được văn cảnh thể hiện rõ ràng theo cách khác.

Thuật ngữ có dạng $NRCOOR$ là giống với $N(R)COOR$.

Ví dụ được ưu tiên về vòng béo có 4 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O là xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, piperidinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, azetidiny, thiolanyl, piperazinyl và pyrrolidinyl.

Heteroaryl là dị vòng thơm dạng một vòng có 5 đến 6 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc dị vòng thơm dạng hai vòng có 8 đến 12 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N. Ví dụ về heteroaryl này là furanyl, thiophenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinoxalinyl và benzimidazolyl.

Cần phải lưu ý rằng vị trí gốc trên gốc phân tử bất kỳ được sử dụng trong phần định nghĩa có thể là ở bất kỳ nơi nào trên gốc đó, miễn là nó ổn định về mặt hóa học. Gốc được sử dụng trong phần xác định giá trị thay đổi bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có, trừ khi có quy định khác. Ví dụ, pentyl bao gồm 1-pentyl, 2-pentyl và 3-pentyl.

Khi giá trị thay đổi bất kỳ xuất hiện nhiều hơn một lần trong cấu tử bất kỳ, thì mỗi lần xác định đó là độc lập.

Trên đây và dưới đây, thuật ngữ “hợp chất có công thức (RI)” hoặc “các hợp chất có công thức (RI)” có nghĩa là bao gồm tautome và dạng đồng phân lập thể của nó, và muối cộng được dụng và solvat của nó.

Các thuật ngữ “chất đồng phân lập thể”, “dạng đồng phân lập thể” hoặc “dạng đồng phân hóa học lập thể” trên đây hoặc dưới đây được sử dụng theo cách thay thế cho nhau.

Thuật ngữ “dạng đồng phân hóa học lập thể” được sử dụng ở trên chỉ tất cả các hợp chất có thể có mà được tạo thành từ cùng các nguyên tử được liên kết bằng cùng trình tự liên kết nhưng có cấu trúc ba chiều khác nhau mà không thể thay thế cho nhau mà hợp chất có công thức (RI) có thể có.

Cần phải hiểu rằng một số hợp chất trong số các hợp chất có công thức (RI) có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và tồn tại ở dạng đồng phân hóa học lập thể.

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức (RI) và tautome của nó, dù là ở dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết hay ở dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể.

Các chất đồng phân đối ảnh là các chất đồng phân lập thể mà là các ảnh gương không thể đặt chồng khít lên nhau được của nhau. Hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat. Các chất đồng phân không đối quang (hoặc chất đồng phân phi đối hình) là các chất đồng phân lập thể mà không phải là chất đồng phân đối ảnh, tức là chúng không có liên quan xét theo khía cạnh là các ảnh gương. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, thì các phần tử thế có thể ở dạng cấu hình E hoặc Z. Các phần tử thế trên các gốc no (một phần) dạng vòng hóa trị hai có thể có cấu hình cis hoặc trans; ví dụ nếu hợp chất chứa nhóm xycloalkyl được thế hai lần, thì các phần tử thế có thể ở cấu hình cis hoặc trans. Do đó, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans và hỗn hợp của nó, khi có thể về mặt hóa học.

Cấu hình tuyệt đối được quy định theo hệ thống Cahn-Ingold-Prelog. Cấu hình tại nguyên tử bất đối xứng được quy định bằng R hoặc S. Các hợp chất đã được phân giải mà cấu hình tuyệt đối của nó là chưa biết có thể được quy định bằng (+) hoặc (-) tùy thuộc vào chiều mà chúng quay ánh sáng phân cực phẳng theo đó.

Khi chất đồng phân lập thể cụ thể được nhận dạng, điều này có nghĩa là chất đồng phân lập thể này về cơ bản không chứa, tức là được kết hợp với nhỏ hơn 50%, tốt hơn là nhỏ hơn 20%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10%, thậm chí tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5%, đặc biệt là nhỏ hơn 2% và tốt nhất là nhỏ hơn 1%, các chất đồng phân khác. Do đó, khi hợp chất có công thức (RI) được quy định, ví dụ, là (R), điều này có nghĩa là hợp chất này về cơ bản không chứa chất đồng phân (S); khi hợp chất có công thức (RI) được quy định, ví dụ, là E, điều này có nghĩa là hợp chất này về cơ bản không chứa chất đồng phân Z; khi hợp

chất có công thức (RI) được quy định, ví dụ, là cis, điều này có nghĩa là hợp chất này về cơ bản không chứa chất đồng phân trans.

Một số hợp chất trong số các hợp chất theo công thức (RI) cũng có thể tồn tại ở dạng tautome của nó. Dạng này, dù không được thể hiện rõ trong công thức nêu trên, được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Trừ khi được thể hiện hoặc đề cập đến theo cách khác, sự định danh hóa học của hợp chất bao gồm hỗn hợp của tất cả các dạng đồng phân hóa học lập thể có thể có mà hợp chất này có thể có. Hỗn hợp này có thể chứa tất cả các chất đồng phân không đối quang và/hoặc chất đồng phân đối ảnh của cấu trúc phân tử cơ bản của hợp chất này. Tất cả các dạng đồng phân hóa học lập thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh khiết hoặc ở dạng trộn lẫn với nhau đều được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Dạng đồng phân lập thể tinh khiết của hợp chất và hợp chất trung gian theo sáng chế có thể được thu nhận bằng cách ứng dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Raxemat đồng phân không đối quang có công thức (RI) có thể được thu nhận một cách riêng rẽ bằng các phương pháp thông thường.

Đối với một số hợp chất trong số các hợp chất có công thức (RI), tautome và dạng đồng phân lập thể của nó, và muối cộng được dung và solvat của nó; và các hợp chất trung gian được sử dụng trong quy trình điều chế chúng, cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối không xác định được bằng thực nghiệm. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật có khả năng xác định cấu hình tuyệt đối của các hợp chất này bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như, ví dụ, nhiễu xạ tia X.

Bản mô tả này dự định là bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử xuất hiện trên hợp chất theo sáng chế. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số thứ tự nguyên tử nhưng có số khối khác nhau. Ví dụ chung và không nhằm giới hạn sáng chế là các chất đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri. Các chất đồng vị của cacbon bao gồm C-13 và C-14.

Do đó, hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất chứa một hoặc nhiều chất đồng vị của một hoặc nhiều nguyên tố, và hỗn hợp của nó, bao gồm hợp chất phóng xạ, còn được gọi là hợp chất được đánh dấu phóng xạ, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử không có tính phóng xạ được thay thế bằng một trong số các chất đồng vị phóng xạ của nó. Thuật ngữ “hợp chất được đánh dấu phóng xạ” có nghĩa là hợp chất theo công thức (RI)

bất kỳ mà chứa ít nhất một nguyên tử phóng xạ. Ví dụ, hợp chất có thể được đánh dấu bằng positron hoặc bằng các chất đồng vị phóng xạ phát xạ gamma. Đối với các kỹ thuật liên kết phối tử phóng xạ, nguyên tử ^3H hoặc nguyên tử ^{125}I là nguyên tử được chọn để thay thế. Để làm hiện ảnh, các chất đồng vị phóng xạ phát xạ positron (PET) được sử dụng phổ biến nhất là ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , tất cả đều được tạo ra bằng thiết bị gia tốc và có chu kỳ bán rã là 20, 100, 2 và 10 phút một cách tương ứng. Vì chu kỳ bán rã của các chất đồng vị phóng xạ này rất ngắn, nên chỉ có thể sử dụng chúng tại các cơ sở có thiết bị gia tốc tại chỗ để tạo ra chúng, do đó làm hạn chế việc sử dụng chúng. Được sử dụng rộng rãi nhất trong số này là ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl và ^{123}I . Việc thao tác trên các chất đồng vị phóng xạ này, việc tạo ra, tách và kết hợp chúng vào phân tử là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật.

Cụ thể là, nguyên tử phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, cacbon, nitơ, lưu huỳnh, oxy và halogen. Cụ thể là, chất đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br và ^{82}Br .

Để sử dụng trong điều trị bệnh, muối của hợp chất có công thức (RI) là muối trong đó đối ion là được dụng. Tuy nhiên, muối của axit và bazơ không được dụng cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong quy trình điều chế hoặc tinh chế hợp chất được dụng. Tất cả các muối, dù là có được dụng hay không, đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Muối cộng bazơ và axit được dụng như nêu trên có nghĩa là bao gồm dạng muối cộng bazơ và axit không độc có hoạt tính điều trị bệnh mà hợp chất có công thức (RI) có thể tạo ra. Muối cộng axit được dụng có thể được thu nhận theo cách thông thường bằng cách xử lý dạng bazơ bằng axit thích hợp. Axit thích hợp bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hydrohalic, ví dụ axit clohydric hoặc bromhydric, axit sulfuric, nitric, phosphoric và axit tương tự; hoặc axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, propanoic, hydroxyaxetic, lactic, pyruvic, oxalic (tức là etandioic), malonic, succinic (tức là axit butandioic), maleic, fumaric, malic (tức là axit hydroxybutandioic), tartaric, citric, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, *p*-toluensulfonic, xyclamic, salixylic, *p*-aminosalixylic, pamoic và axit tương tự.

Dạng muối được nêu theo cách ngược lại có thể được chuyển hóa bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp thành dạng bazơ tự do.

Hợp chất có công thức (RI) chứa proton có tính axit cũng có thể được chuyển hóa thành dạng muối cộng amin hoặc kim loại không độc bằng cách xử lý bằng bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ thích hợp. Dạng muối bazơ thích hợp bao gồm, ví dụ, muối amoni, muối kim loại kiềm và kiềm thổ, ví dụ muối lithi, natri, kali, magie, canxi và muối tương tự, muối với bazơ hữu cơ, ví dụ muối benzathin, *N*-metyl-D-glucamin, hydrabamin, và muối với axit amin như, ví dụ, arginin, lysin và muối tương tự.

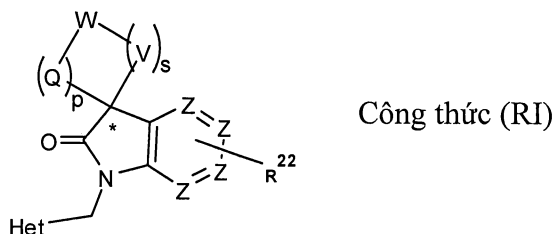
Thuật ngữ solvat bao gồm hydrat và dạng cộng dung môi mà hợp chất có công thức (RI) có thể tạo ra, cũng như muối của nó. Ví dụ về dạng này là, ví dụ, hydrat, alcoholat và dạng tương tự.

Một số phương án nhất định được mô tả chi tiết hơn dưới đây nhưng không tách rời khỏi toàn bộ phạm vi của sáng chế.

Các thuật ngữ nêu trên và các thuật ngữ khác được sử dụng trong bản mô tả này là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

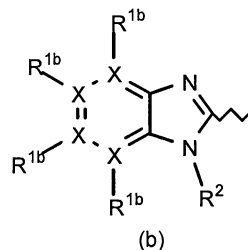
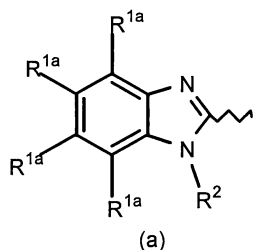
Các dấu hiệu được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế được nêu dưới đây.

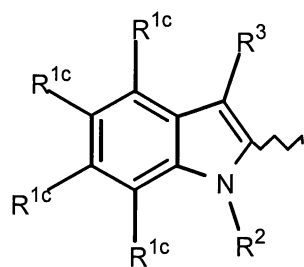
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (RI):



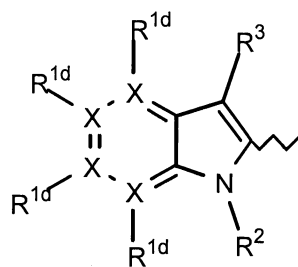
hoặc dạng đồng phân lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

Het là dị vòng có công thức bất kỳ trong số các công thức (a), (b), (c), (d) nêu dưới đây:





(c)



(d)

mỗi X độc lập là C hoặc N; với điều kiện là ít nhất hai X là C;

mỗi nhóm trong số các nhóm R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} hoặc R^{1d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyloxy, $N(R^6)_2$, $CO(R^7)$, CH_2NH_2 , CH_2OH , CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3 và OCF_3 ;

R^{1b} hoặc R^{1d} không có mặt khi X mà nó gắn kết vào là N;

mỗi nhóm R^2 là $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, aryl, heteroaryl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyloxy và $CO(R^7)$;

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, $COOCH_3$ và $CONHSO_2CH_3$;

mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, OH, C_1 - C_6 alkyloxy, NH_2 , $NHSO_2N(C_1-C_6alkyl)_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2(C_1-C_6alkyl)$, $NHSO_2(C_3-C_7xycloalkyl)$ và NR^9R^{10} ;

mỗi nhóm R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_{10} alkyl và C_3 - C_7 xycloalkyl; hoặc R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành vòng no có 4 đến 6 cạnh mà tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, CN, CF_2H , CF_3 , C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1-C_6alkyl$, $C(=O)C_3-C_7xycloalkyl$, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)OR^8$, SO_2R^8 , $C(=O)N(R^8)SO_2R^9$, $C(=O)N(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9 , $NR^8C(=O)OR^9$, $OC(=O)R^8$, O-benzyl, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 , $OC(=O)NR^8R^9$, $OC(=O)NR^8R^{12}$, $N(R^8)C(=O)N(R^8R^9)$, R^{11} , $N(R^8)C(=O)OR^{12}$, OR^{11} , $C(=O)R^{11}$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy;

R^{11} là phenyl, pyridinyl hoặc pyrazolyl; mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

R^{12} là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_7 xycloalkyl; mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

mỗi Z độc lập là C hoặc N, với điều kiện là ít nhất hai Z là C;

mỗi Q và V độc lập là $C=O$, SO_2 hoặc $CR^{20}R^{21}$;

p và s độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, trong đó tổng của p và s tối thiểu phải bằng 2, và khi $p = 0$ hoặc $s = 0$ thì nguyên tử cacbon được đánh dấu * được gắn kết trực tiếp với W;

R^{20} và R^{21} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

R^{22} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen; R^{22} được gắn vào một Z mà không phải N;

W được chọn từ nhóm bao gồm SO , SO_2 , S, C, O và N, trong đó C hoặc N này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{23} ;

R^{23} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $SO_2N(R^{24})_2$, aryl, heteroaryl, $C(=O)OR^{24}$, OR^{24} , $C(=O)R^{24}$, $C(=O)N(R^{24})_2$, $OC(=O)N(R^{24})_2$, $P(=O)-(O-C_1-C_6-alkyl)_2$, $N(R^{24})_2$, $NR^{25}C(=O)OR^{24}$, $NR^{25}C(=O)N(R^{24})_2$, $NR^{25}SO_2R^{24}$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế trong số các phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, CN, OCH_3 ;

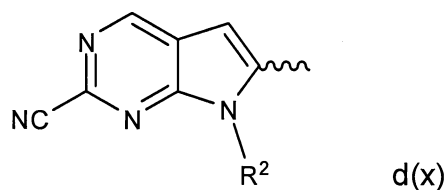
R^{24} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CF_3 , OH, CN, OCH_3 , $OC(=O)CH_3$ và C_1 - C_3 alkyl được thế bằng ít nhất một CN;

R^{25} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_3 alkyl;

aryl là phenyl hoặc naphtalenyl;

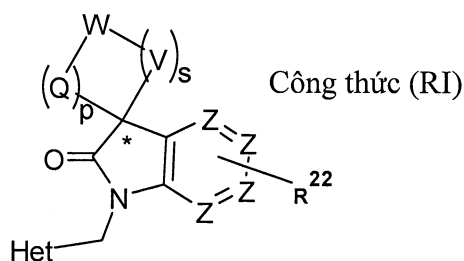
heteroaryl là dị vòng thơm dạng một vòng có 5 đến 6 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N; hoặc dị vòng thơm dạng hai vòng có 8 đến 12 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N;

với điều kiện là Het không thỏa mãn công thức d(x):



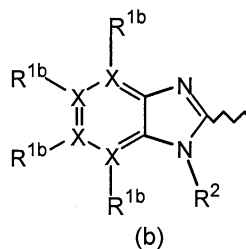
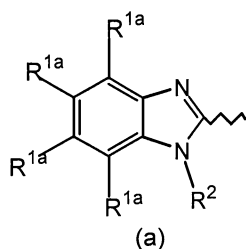
với điều kiện là khi Het có công thức (a) thì ít nhất một trong số các phần tử thế R^{1a} là halo, hoặc khi Het có công thức (b) thì ít nhất một trong số các phần tử thế R^{1b} là halo, hoặc muối cộng được dụng hoặc solvat của nó.

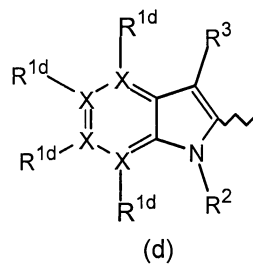
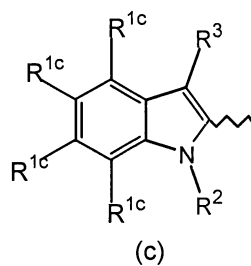
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (RI):



hoặc dạng đồng phân lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

Het là dị vòng có công thức bất kỳ trong số các công thức (a), (b), (c), (d) nêu dưới đây:





mỗi X độc lập là C hoặc N; với điều kiện là ít nhất hai X là C;

mỗi nhóm trong số các nhóm R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} hoặc R^{1d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyloxy, CF_3 và OCF_3 ;

R^{1b} hoặc R^{1d} không có mặt khi X mà nó gắn kết vào là N;

mỗi nhóm R^2 là $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 6;

mỗi nhóm R^3 là H, halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl;

mỗi nhóm R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_{10} alkyl;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, CN, CF_2H , CF_3 , C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)OR^8$ và SO_2R^8 ;

mỗi Z độc lập là C hoặc N, với điều kiện là ít nhất hai Z là C;

mỗi Q và V độc lập là $CR^{20}R^{21}$;

p và s độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, trong đó tổng của p và s tối thiểu phải bằng 2, và khi $p = 0$ hoặc $s = 0$ thì nguyên tử cacbon được đánh dấu * được gắn kết trực tiếp với W;

R^{20} và R^{21} là hydro;

R^{22} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

W được chọn từ nhóm bao gồm SO_2 , C, O và N, trong đó C hoặc N này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{23} ;

R^{23} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $SO_2N(R^{24})_2$, aryl, heteroaryl, $C(=O)OR^{24}$, OR^{24} , $C(=O)R^{24}$, $C(=O)N(R^{24})_2$, $OC(=O)N(R^{24})_2$, $P(=O)-(O-C_1-C_6-alkyl)_2$, $N(R^{24})_2$, $NR^{25}C(=O)OR^{24}$,

$\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})_2$, $\text{NR}^{25}\text{SO}_2\text{R}^{24}$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{xycloalkyl}$, aryl hoặc heteroaryl này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể trong số các phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, CN, OCH_3 ;

R^{24} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{xycloalkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_3\text{-C}_7\text{xycloalkyl}$, aryl, heteroaryl, benzyl và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{xycloalkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_3\text{-C}_7\text{xycloalkyl}$, aryl, heteroaryl, benzyl này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CF_3 , OH, CN, OCH_3 , $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ và $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$ được thể bằng ít nhất một CN;

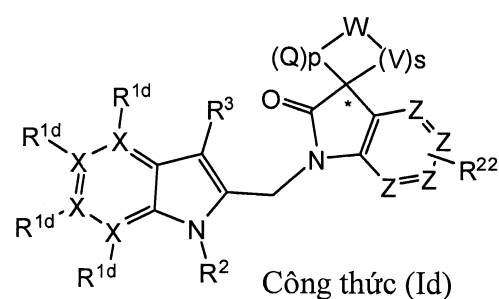
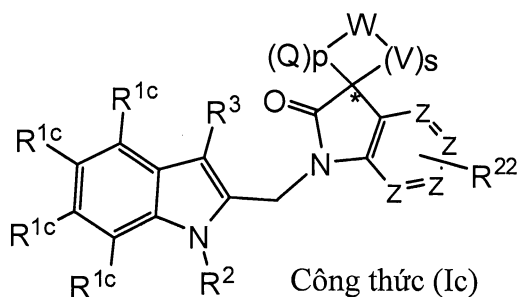
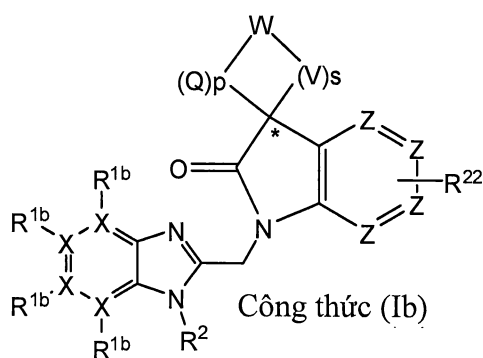
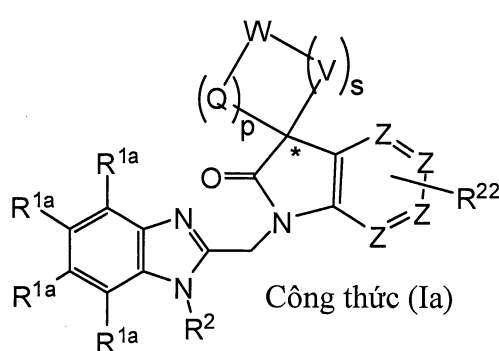
R^{25} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$;

aryl là phenyl hoặc naphtalenyl;

heteroaryl là furanyl, thiophenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinoxalinyl hoặc benzimidazolyl;

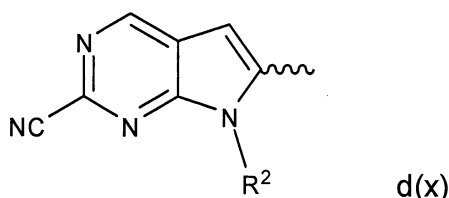
hoặc muối cộng được dụng hoặc solvat của nó.

Các phương án của hợp chất có công thức (RI) theo sáng chế được thể hiện bằng công thức Ia, Ib, Ic và Id một cách tương ứng.



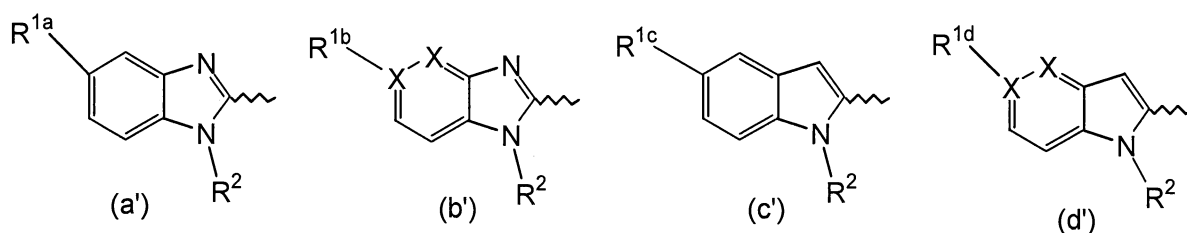
Theo một phương án, R^{1d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyloxy, $N(R^6)_2$, $CO(R^7)$, CH_2NH_2 , CH_2OH , $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3 và OCF_3 .

Tốt hơn là, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được nêu trong bản mô tả này, Het không thỏa mãn công thức d(x):



trong đó R^2 là như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, Het được thể hiện bằng công thức (a'), (b'), (c') hoặc (d'):



trong đó ít nhất một X là N. Tốt hơn nữa là, đối với công thức (b') và (d'), chỉ một X là N.

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} hoặc R^{1d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halogen, tốt hơn nữa là từ clo, brom và flo. Được ưu tiên nhất là clo.

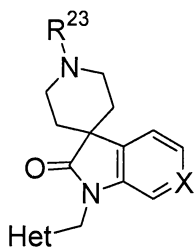
Hợp chất theo sáng chế có gốc R^2 là $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ và trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6, từ 1 đến 4 hoặc 3 hoặc 4.

Tốt hơn là, mỗi nhóm R^8 và R^9 độc lập được chọn từ H hoặc C_1 - C_6 alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^2 là C_1 - C_6 alkyl- R^{10} . Theo một phương án khác, R^2 là C_3 - C_4 alkyl- R^{10} .

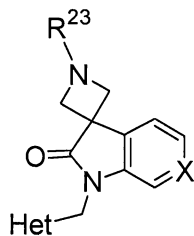
Mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, CN, CF_2H , CF_3 , C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)OR^8$, SO_2R^8 , $C(=O)N(R^8)SO_2R^9$, $C(=O)N(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9 , $NR^8C(=O)OR^9$, $OC(=O)R^8$, O-benzyl, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 , $OC(=O)NR^8R^9$, $OC(=O)NR^8R^{12}$, $N(R^8)C(=O)N(R^8R^9)$, R^{11} , $N(R^8)C(=O)OR^{12}$, OR^{11} , $C(=O)R^{11}$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy.

Theo phương án cụ thể, R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_3 alkyl, H, OH, CN, F, CF_2H , CF_3 , SO_2 - C_1 - C_3 alkyl, SO_2C_3 - C_6 xcycloalkyl.

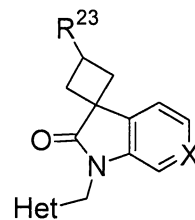
Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức RII, RIII, RIV, RV, RVI hoặc RVII:



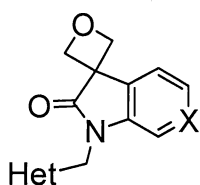
Công thức RII



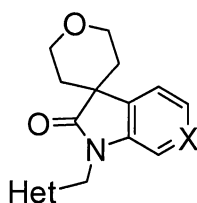
Công thức RIII



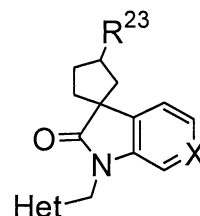
Công thức RIV



Công thức RV



Công thức RVI



Công thức RVII

hoặc dạng đồng phân lập thể bất kỳ của nó, trong đó Het, X và R^{23} được xác định như trong phương án bất kỳ trong số các phương án đã được mô tả.

Theo phương án khác của hợp chất có công thức RI, RII, RIII, RIV, RV hoặc RVI, R^{23} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $O-R^{24}$, phenyl, pyridinyl, pyrimidyl, pyrazolyl, $C(=O)OR^{24}$, $C(=O)R^{24}$, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridinyl, pyrimidyl, pyrazolyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế trong số các phần tử thế sau: OCH_3 , halogen, OH và CN.

Sơ đồ tổng hợp tổng quát

Hợp chất có công thức RI, hoặc muối được dụng của nó, có thể được điều chế theo các sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây bằng các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ hoặc các phương pháp biến đổi và các phương pháp tạo dẫn xuất quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật. Các nguyên liệu đầu được sử dụng trong bản mô tả này có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp thông dụng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như các phương

pháp được mô tả trong các sách tham khảo tiêu chuẩn. Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây.

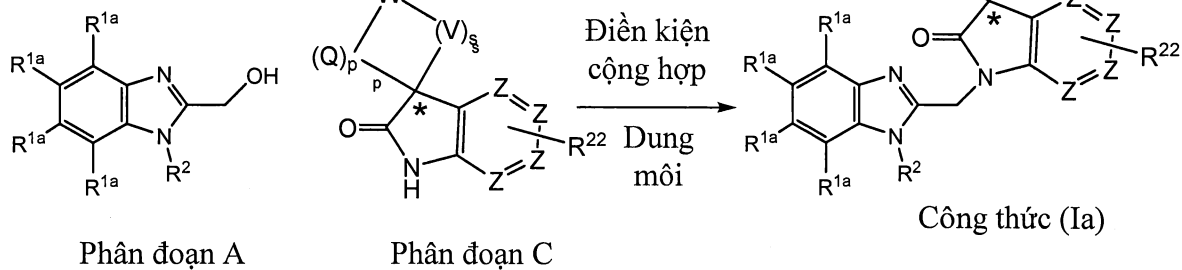
Trong trình tự tổng hợp bất kỳ trong số các trình tự tổng hợp nêu dưới đây, có thể cần thiết phải và/hoặc mong muốn bảo vệ các nhóm mẫn cảm hoặc có khả năng phản ứng trên phân tử bất kỳ trong số các phân tử đang quan tâm. Có thể thực hiện việc này bằng các nhóm bảo vệ thông thường, như các nhóm bảo vệ được mô tả trong ấn phẩm T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999, ấn phẩm này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Trừ khi có quy định khác, phân tử thể trong các sơ đồ này được xác định như nêu trên. Việc tách và tinh chế sản phẩm được thực hiện theo các quy trình tiêu chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực hóa học.

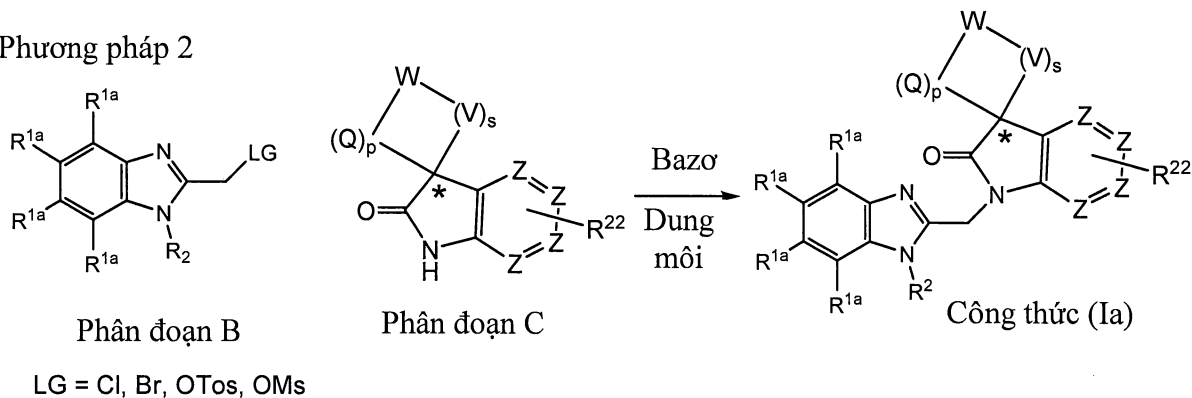
Các sơ đồ nêu dưới đây là ví dụ về quy trình tạo ra hợp chất có công thức RI. Trong các sơ đồ nêu dưới đây, các chữ số được sử dụng, bao gồm các chữ số từ I đến XXVIII, được sử dụng để thuận tiện cho việc định danh các công thức trong các sơ đồ này.

Hợp chất có công thức (Ia) có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng cách sử dụng một trong số các phương pháp được thể hiện trong sơ đồ 1. Thông thường, phân đoạn A hoặc B được cộng hợp với phân đoạn C, tạo thành dẫn xuất có công thức (Ia).

Phương pháp 1



Phương pháp 2

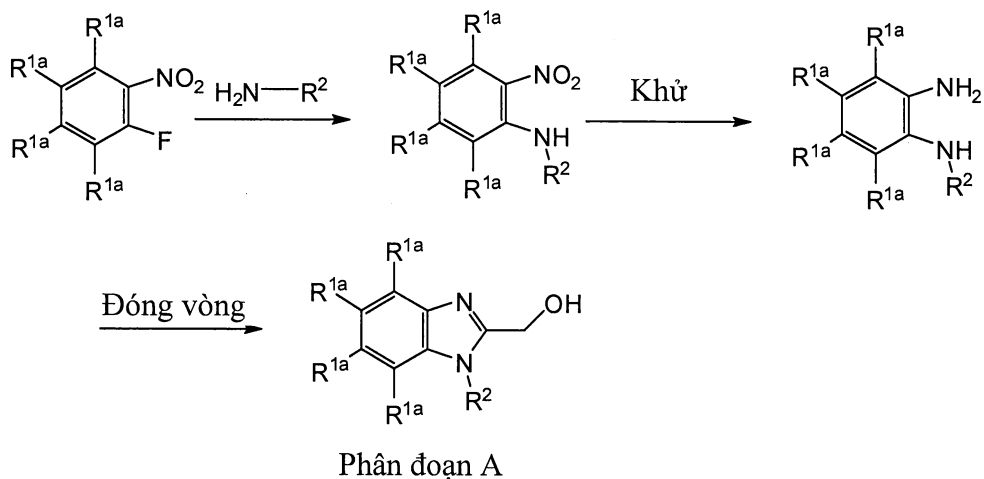


Sơ đồ 1. Quy trình tổng quát để tổng hợp hợp chất có công thức (Ia)

Đối với phương pháp 1, một ví dụ về “điều kiện cộng hợp” thích hợp để cho phân đoạn A phản ứng với phân đoạn C để tạo ra hợp chất có công thức (Ia) là phản ứng Mitsunobu. Dung môi thích hợp cho phản ứng này là THF (tetrahydrofuran).

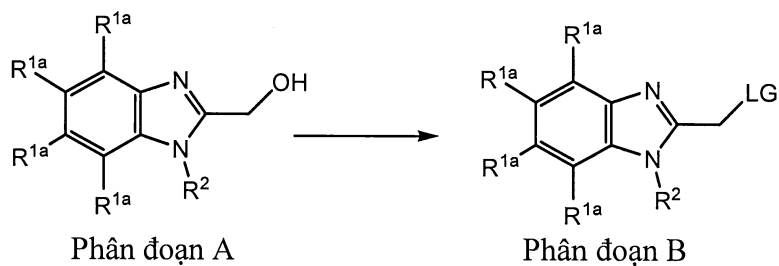
Theo cách khác (nhưng không giới hạn ở), hợp chất loại phân đoạn B, trong đó LG là nhóm rời chuyển, như halogenua, tốt hơn là clo, hoặc sulfonat, có thể được cho phản ứng với hợp chất loại phân đoạn C thông qua phản ứng cộng hợp được điều tiết bởi bazơ. (Phương pháp 2) Các bazơ có khả năng thực hiện phản ứng này (nhưng không giới hạn ở) là K_2CO_3 , CS_2CO_3 , triethylamin, natri hydrua. Dung môi thích hợp (nhưng không giới hạn ở) cho phản ứng cộng hợp được điều tiết bởi bazơ này là DMF (dimetylformamit) hoặc THF (tetrahydrofuran).

Hợp chất loại phân đoạn A có thể được điều chế theo cách tổng quát như được thể hiện trong sơ đồ 2.



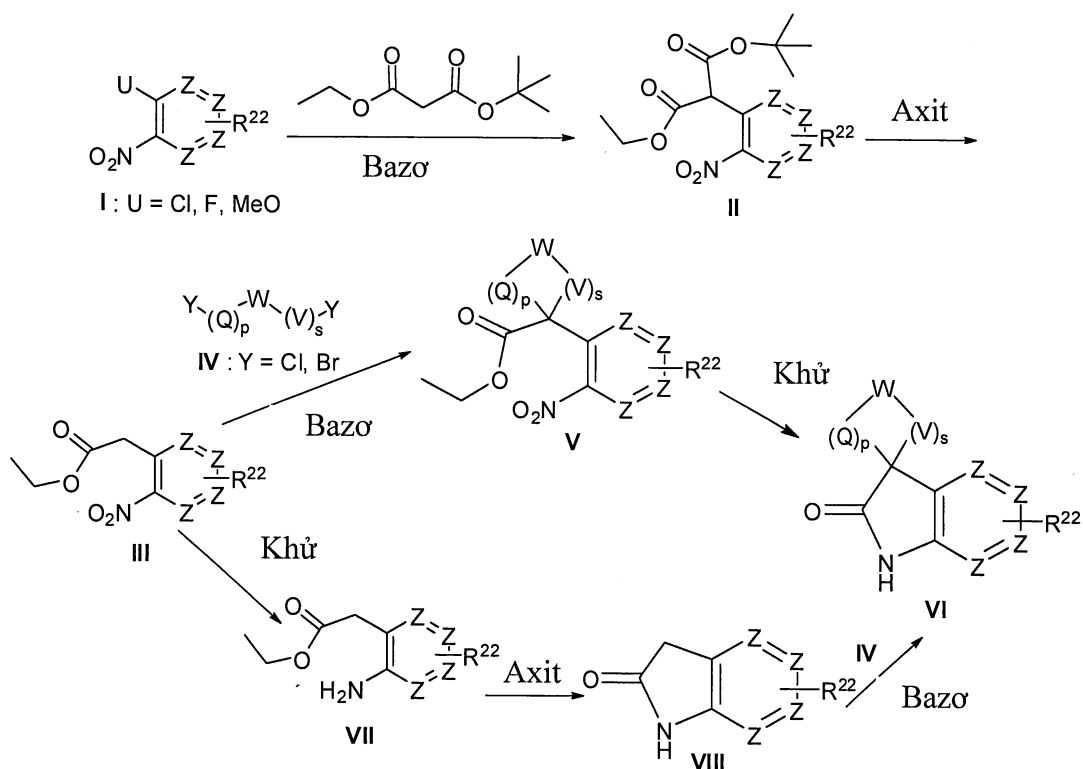
Sơ đồ 2. Quy trình tổng quát để tổng hợp hợp chất loại phân đoạn A

Thông thường, hợp chất loại phân đoạn B có thể được điều chế từ hợp chất loại phân đoạn A thông qua phản ứng với các chất phản ứng như (nhưng không giới hạn ở) SOCl_2 , PBr_3 , $p\text{-TsCl}$, MsCl .



Sơ đồ 3. Quy trình tổng quát để tổng hợp hợp chất loại phân đoạn B

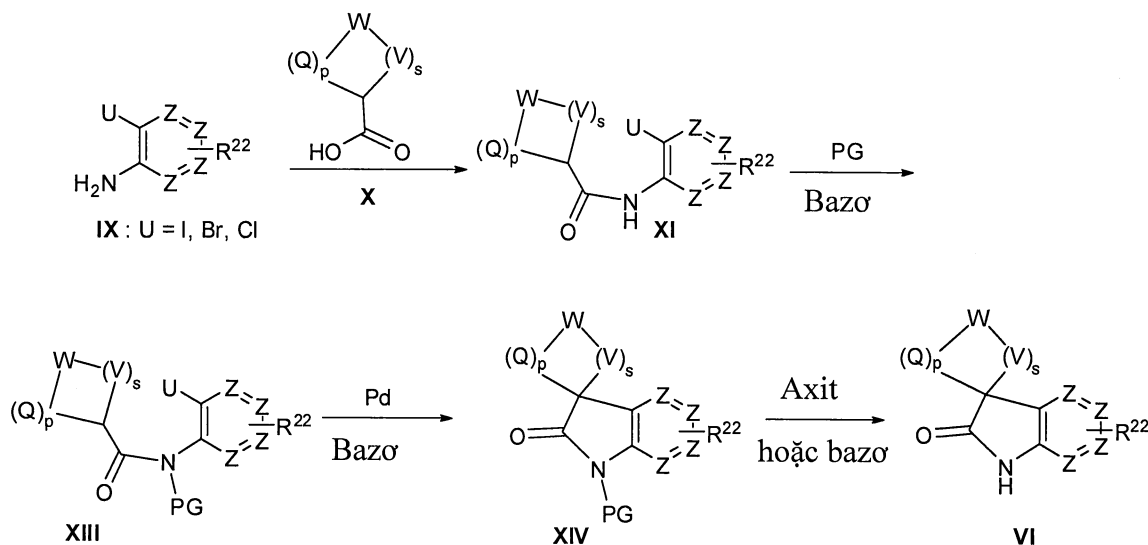
Hợp chất trung gian loại phân đoạn C có công thức (VI) có thể được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 4.



Sơ đồ 4. Quy trình tổng quát để tổng hợp hợp chất loại phân đoạn C (VI)

Quy trình tổng hợp dẫn xuất spiro-2-oxo-indol và dẫn xuất spiro-2-oxo-azaindol được thể hiện trong sơ đồ 4. Hợp chất trung gian có công thức VI có thể được tổng hợp bằng quy trình được thể hiện trong sơ đồ 4. Việc thay thế (U), là halogenua, tốt hơn là flo, hoặc nhóm alkyloxy, tốt hơn là metoxy, của nitro pyridin hoặc của nitro aryl có công thức I bằng *tert*-butyl etyl malonat, trong dung môi thích hợp như THF hoặc DMF, trong điều kiện có mặt của bazơ như natri hydrua hoặc kali cacbonat, tạo ra hợp chất trung gian có công thức (II). Việc xử lý hợp chất trung gian II bằng axit như axit trifloaxetic hoặc axit clohydric khô tạo ra hợp chất trung gian III. Hợp chất trung gian III có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian V bằng phản ứng ngưng tụ với hợp chất bis halo IV, tốt hơn là bromo, trong điều kiện có mặt của bazơ thích hợp như kali cacbonat, natri cacbonat, natri hydrua và dạng tương tự trong dung môi thích hợp như DMF, THF hoặc dạng tương tự. Việc khử nhóm nitro của hợp chất trung gian V khi nó được hoàn thành theo cách tỷ lệ bằng cách sử dụng sắt trong điều kiện có mặt của amoni clorua hoặc thiếc clorua trong điều kiện có mặt của axit clohydric đặc trực tiếp tạo ra hợp chất VI. Theo cách khác, hợp chất trung gian có công thức III có thể được khử trước tiên theo cách xúc tác bằng cách sử dụng hydro trong điều kiện có mặt của chất xúc tác như paladi hoặc platin, trong dung môi thích hợp như metanol, để tạo ra hợp chất trung gian VII. Hợp chất trung gian VII có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian VIII trong

điều kiện axit bằng cách sử dụng axit clohydric hoặc dạng tương tự trong dung môi thích hợp như rượu, ví dụ isopropanol. Việc ngưng tụ hợp chất trung gian VIII với hợp chất bis halo IV, tốt hơn là cloro hoặc bromo, được thực hiện trong điều kiện có mặt của bazơ vô cơ thích hợp như kali cacbonat, natri cacbonat, natri hydrua hoặc dạng tương tự trong dung môi thích hợp như DMF, THF hoặc dạng tương tự hoặc bằng cách sử dụng bazơ hữu cơ như natri hexametyldisilazit (NaHMDS) hoặc bazơ alkyl lithi, ví dụ, nBuLi trong dung môi thích hợp như THF hoặc ete để tạo ra hợp chất trung gian VI.



Sơ đồ 5. Quy trình tổng quát để tổng hợp hợp chất loại phân đoạn C (VI)

Theo cách khác, hợp chất có công thức VI có thể được điều chế, nhưng không giới hạn ở, bằng các quy trình tổng quát được minh họa bằng sơ đồ 5.

Nguyên liệu đầu IX có thể có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Axit X có thể được hoạt hóa thành amit Weinreb bằng các quy trình cộng hợp peptit tiêu chuẩn, ví dụ EDCI/HOBT, HATU, DCC, v.v.. Khi axit này đã được hoạt hóa thành este hoặc amit Weinreb, anilin IX có thể được thêm vào để chuyển hóa nó thành hợp chất trung gian XI.

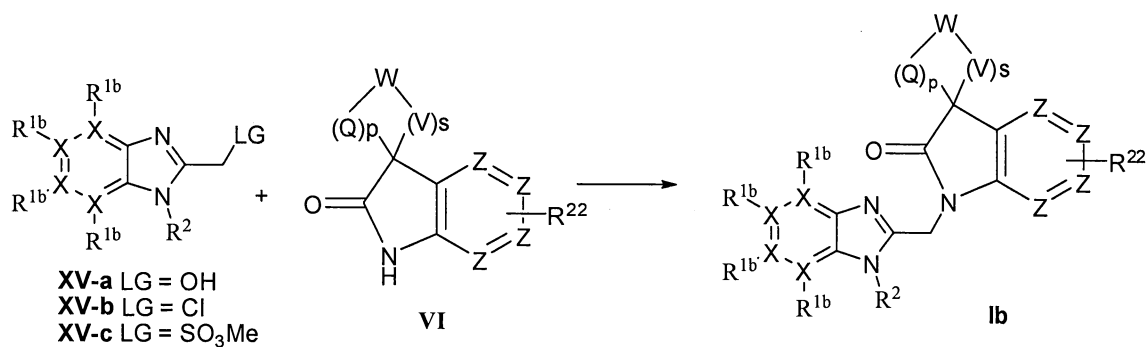
Phản ứng của hợp chất trung gian XI với PG khi PG là nhóm bảo vệ như paramethoxybenzyl, benzyl, *tert*-butoxycarbonyl, mesyl hoặc tosyl, trong điều kiện có mặt của bazơ thích hợp như kali cacbonat, xesi cacbonat hoặc natri hydrua trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF tạo ra hợp chất trung gian XIII. Hợp chất trung gian XIV được điều chế theo quy trình được mô tả trong ấn phẩm Lee, S. and J. F. Hartwig (2001). J. Org. Chem. 66(10): 3402-3415. Việc thay thế (U), là halo, tốt hơn là brom, bằng cách sử dụng paladi (II) axetat làm chất xúc tác trong điều kiện có mặt của bazơ như kali *tert*-

butoxit và phối tử như trixyclohexylphosphen trong dung môi như 1,4-dioxan tạo ra hợp chất trung gian XIV. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ trong hợp chất trung gian XIV có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trong ấn phẩm Green and Wurts, Protecting groups in Organic Synthesis 3rd Edition, để tạo ra hợp chất trung gian VI.

Sơ đồ 6 minh họa phương pháp điều chế hợp chất có công thức Ib, trong đó R^{1b}, R², R²², Q, V, W, X và Z được xác định như nêu trên.

Theo sơ đồ 6, hợp chất có công thức Ib có thể được tổng hợp bằng cách cộng hợp 2-hydroxymetylen imidazopyridin XV-a với spiro oxo-indol hoặc spiro oxo-azaindol VI theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như phản ứng Mitsunobu có sử dụng, ví dụ, azadiisopropyldicarboxylat và triphenyl phosphin trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF. Theo cách khác, hợp chất có công thức Ib có thể được điều chế bằng cách thay thế (LG), trong đó (LG) là nhóm rời chuyển, là halogenua, tốt hơn là clo XV-b, hoặc sulfonat như mesylat XV-c trong điều kiện có mặt của bazơ như natri hydrua, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF.

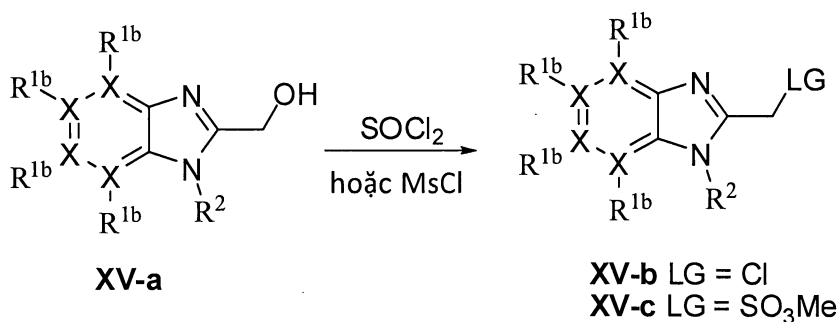
Sơ đồ 6



Điều chế hợp chất XV-b và XV-c

Việc xử lý rượu XV-a bằng thionyl clorua tạo ra 2-clometyl imidazopyridin XV-b. Theo cách khác, rượu XV-a có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian XV-c bằng phản ứng với metan sulfonyl clorua trong điều kiện có mặt của bazơ hữu cơ như trietyl amin hoặc diisopropyl etyl amin trong dung môi thích hợp như diclometan (sơ đồ 7).

Sơ đồ 7



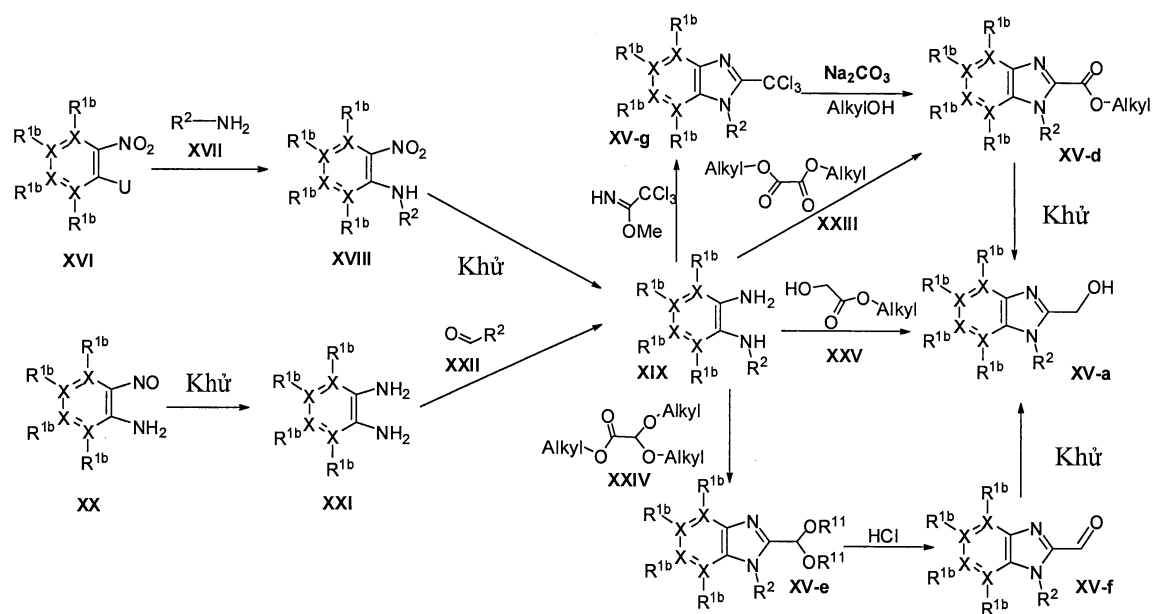
Điều chế hợp chất XV-a

Hợp chất có công thức XV-a có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế, nhưng không giới hạn ở, bằng các quy trình tổng quát được minh họa bằng sơ đồ 8, trong đó R^{1b} , R^2 , X được xác định như nêu trên. Theo sơ đồ 8 nêu dưới đây, haloheteroaryl XVI, trong đó (U) là halogenua, tốt hơn là flo, có thể được xử lý bằng amin bậc một có công thức XVII trong điều kiện có mặt của bazơ thích hợp như kali cacbonat và dạng tương tự, trong dung môi thích hợp như ethanol hoặc diclometan ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C để tạo ra hợp chất có công thức XVIII. Việc hydro hóa nhóm nitro bằng cách sử dụng các điều kiện đã từng được sử dụng như Pd/C, hoặc chất xúc tác khác, trong môi trường hydro hoặc Fe/EtOH/ CaCl_2 có thể thu được diamin có công thức XIX. Theo cách khác, việc hydro hóa nhóm nitro của hợp chất XX bằng cách sử dụng các điều kiện đã từng được sử dụng như Pd/C, hoặc chất xúc tác khác, trong môi trường khí hydro hoặc Fe/EtOH/ CaCl_2 thu được diamin có công thức XXI. Chất này có thể được xử lý bằng aldehyt có công thức XXII trong điều kiện có mặt của chất khử thích hợp như $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ hoặc $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ trong dung môi như metylen clorua, DMF hoặc THF, ở khoảng nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất có công thức XIX. Vòng imidazol có thể được tạo ra bằng cách xử lý diamin XIX bằng axit glycolic hoặc este như XXV trong điều kiện axit mạnh, như dung dịch nước axit clohydric, ở nhiệt độ cao như hồi lưu để thu được rượu có công thức XV-a.

Theo cách khác, diamin XIX có thể được ngưng tụ với dialkoxyaxetat có công thức XXIV trong điều kiện có mặt của axit axetic, trong dung môi thích hợp như metanol tạo ra axetal XV-e. Axetal của hợp chất XV-e có thể được loại bỏ bằng axit như axit clohydric để tạo ra aldehyt có công thức XV-f. Aldehyt thu được có công thức XV-f có thể được khử thành rượu bằng cách sử dụng chất khử thích hợp như NaBH_4 hoặc LiAlH_4 .

trong dung môi thích hợp như etanol hoặc THF để thu được rượu mong muốn có công thức XV-a. Ngoài ra, diamin XIX có thể được đóng vòng bằng dialkyl oxalat có công thức XXIII trong dung môi thích hợp như etanol ở nhiệt độ cao cùng với hoặc không cùng với việc làm nóng bằng vi sóng để tạo ra imidazol có công thức XV-d. Theo cách khác, hợp chất có công thức XV-d có thể được điều chế trong quy trình tổng hợp gồm hai bước bắt đầu từ diamin XIX. Trước tiên, diamin XIX có thể được cho phản ứng với alkyl trihaloaxetimidat, tốt hơn là metyl 2,2,2-tricloaxetimidat, trong môi trường axit, tốt hơn là axit axetic, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 50°C để thu được hợp chất có công thức XV-g. Sau đó, phản ứng của hợp chất có công thức XV-g với metalcacbonat, tốt hơn là natri cacbonat trong dung môi thích hợp như metanol, tạo ra hợp chất có công thức XV-d. Hợp chất XV-d có thể được khử sau đó thành rượu mong muốn có công thức XV-a bằng cách sử dụng chất khử thích hợp như NaBH₄ hoặc LiAlH₄ trong dung môi thích hợp như etanol hoặc THF.

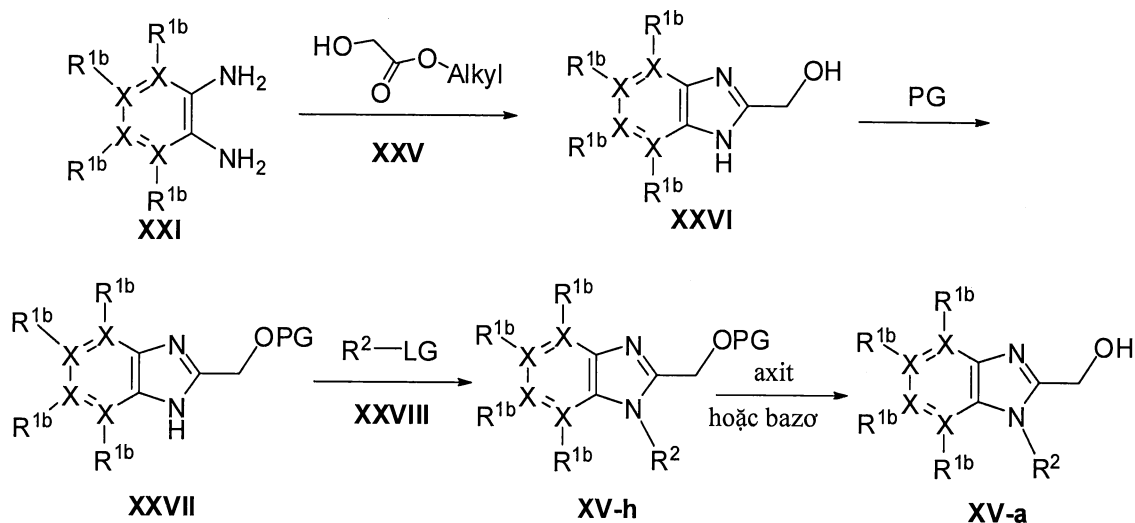
Sơ đồ 8



Một quy trình khác để điều chế hợp chất loại XV-a được thể hiện trong sơ đồ 9. Diamin XXI có thể được cộng hợp trước tiên với axit alkyl glycolic hoặc este như XXV trong điều kiện axit mạnh, như dung dịch nước axit clohydric, ở nhiệt độ cao như hồi lưu để thu được rượu có công thức XXVI. Rượu này có thể được bảo vệ bằng PG, trong đó PG là nhóm bảo vệ như, nhưng không giới hạn ở, trityl mà sau đó tạo ra hợp chất XXVII. Dung môi thích hợp cho phản ứng này có thể là, nhưng không giới hạn ở, diclometan. Việc xử lý hợp chất XXVII bằng hợp chất XXVIII, trong đó LG là nhóm rời chuyển, như

halogenua, tốt hơn là brom, hoặc sulfonat, trong điều kiện có mặt của bazơ như natri hydrua, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF, tạo ra hợp chất XV-h. Việc loại bỏ PG trong hợp chất XV-h có thể được thực hiện trong điều kiện có mặt của axit như axit clohydric trong điều kiện có mặt của dung môi, nhưng không giới hạn ở, như dioxan để thu được hợp chất XV-a.

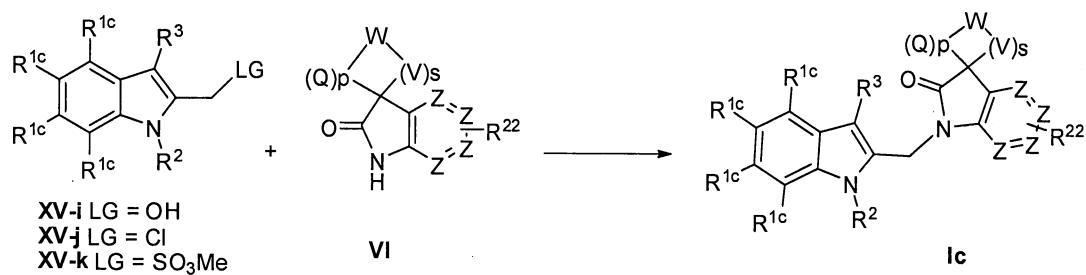
Sơ đồ 9



Hợp chất có công thức Ic, hoặc muối được dụng của nó, có thể được điều chế theo các sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây. Trừ khi có quy định khác, các phần tử thế trong các sơ đồ này được xác định như nêu trên. Việc tách và tinh chế sản phẩm được thực hiện theo các quy trình tiêu chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực hóa học.

Theo sơ đồ 10, hợp chất có công thức Ic, trong đó R^{1c} , R^2 , R^3 , R^{22} , Q, V, W và Z được xác định như nêu trên, có thể được tổng hợp bằng cách cộng hợp 2-hydroxymetylen indol (XV-i) với (VI) bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như phản ứng Mitsunobu có sử dụng azadiisopropyldicarboxylat và triphenyl phosphin trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF. Theo cách khác, hợp chất có công thức Ic có thể được điều chế bằng cách thay thế LG (nhóm rời chuyển), là halogenua, tốt hơn là clo (XV-j), hoặc sulfonat như mesylat (XV-k) trong điều kiện có mặt của bazơ như natri hydrua, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF.

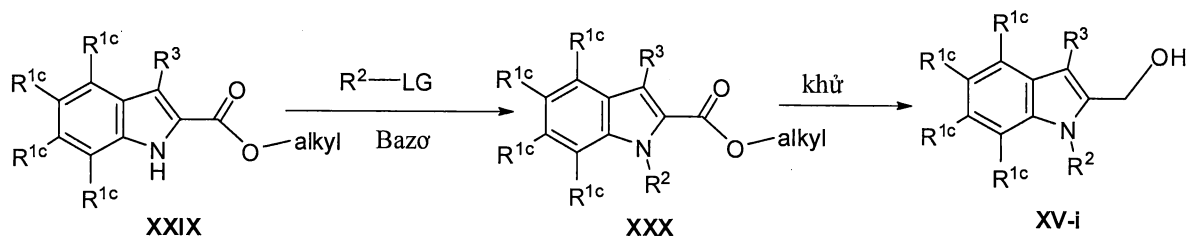
Sơ đồ 10



Điều chế hợp chất XV-i

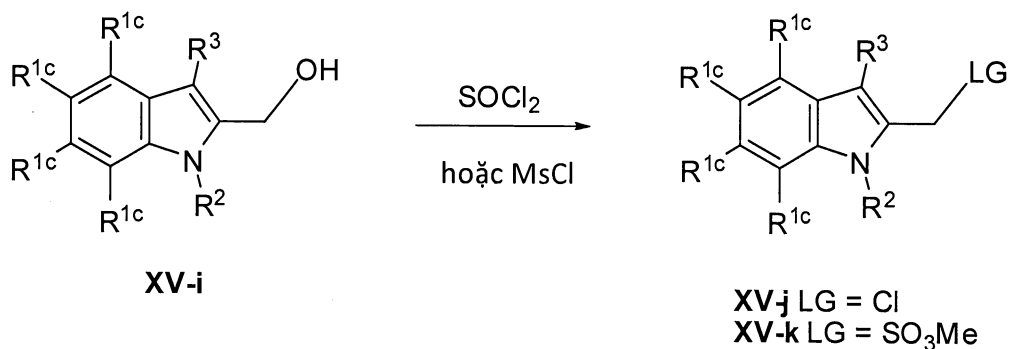
Nguyên liệu đầu XXIX được sử dụng trong sáng chế có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp, nhưng không giới hạn ở, bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như quy trình tổng hợp Reissert hoặc quy trình tổng hợp Fischer, phản ứng của indol này với $\text{R}^2\text{-LG}$, trong đó LG là nhóm rời chuyển như halogenua, tốt hơn là brom, hoặc sulfonat, trong điều kiện có mặt của bazơ như natri hydrua, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF, tạo ra hợp chất XXX (sơ đồ 11). Việc chuyển hóa alkyl este của hợp chất XXX thành rượu XV-i có thể được thực hiện với hydrua kim loại như lithi nhôm hydrua hoặc natri borohydrua trong dung môi thích hợp như THF, metanol hoặc etanol.

Sơ đồ 11

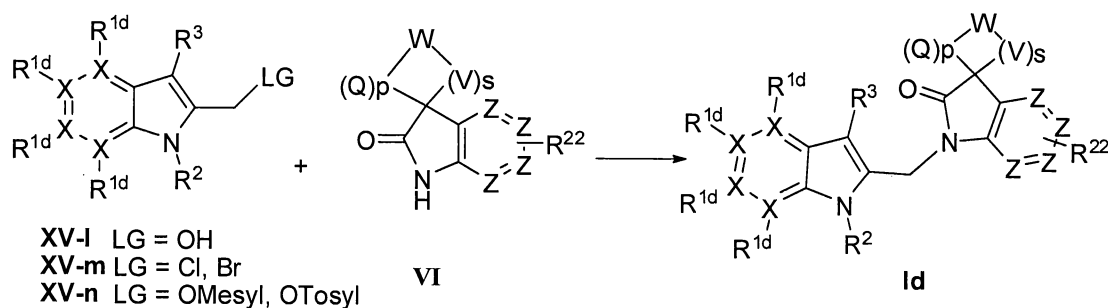


Việc xử lý rượu XV-i bằng thionyl clorua tạo ra 2-clometyl indol XV-j. Theo cách khác, rượu XV-i có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian XV-k bằng phản ứng với metan sulfonyl clorua trong điều kiện có mặt của bazơ hữu cơ như trietyl amin hoặc diisopropyl etyl amin trong dung môi thích hợp như diclometan (sơ đồ 12).

Sơ đồ 12



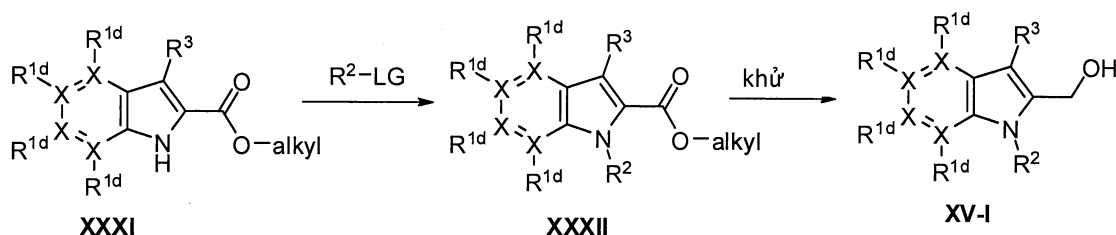
Sơ đồ 13 minh họa phương pháp điều chế hợp chất có công thức (Id), trong đó R^{1d} , R^2 , R^3 , R^{22} , Q, V, W, X và Z được xác định như nêu trên.



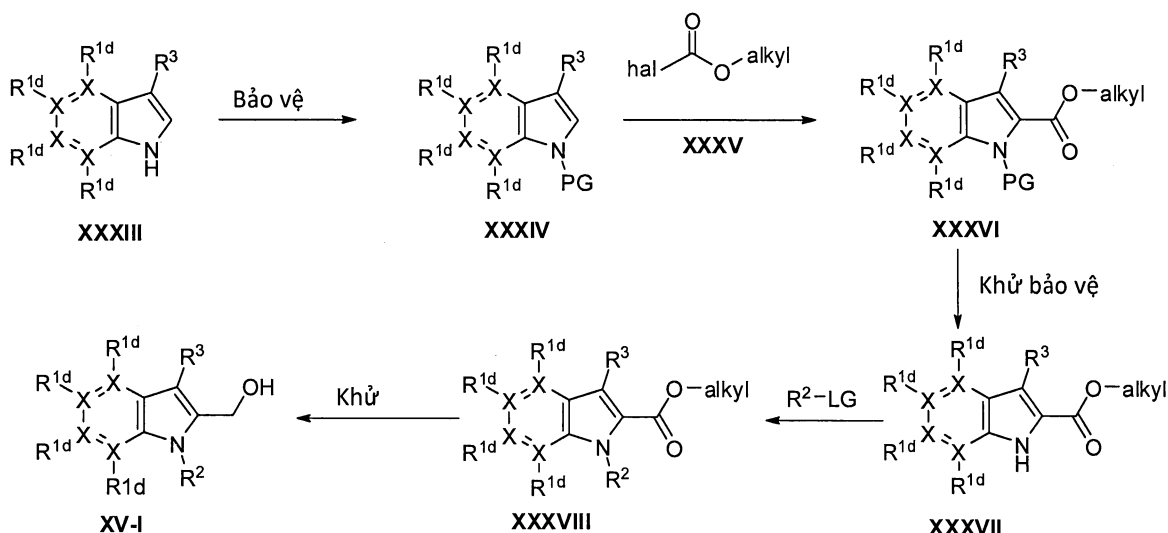
Sơ đồ 13: Quy trình tổng quát để tổng hợp hợp chất có công thức (Id)

Hợp chất có công thức Id có thể được tổng hợp bằng cách cộng hợp 2-hydroxymetylen azaindol XV-i với spiro oxo-indol hoặc spiro oxo-azaindol VI theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như phản ứng Mitsunobu có sử dụng azadiisopropyldicarboxylat (DIAD) và triphenylphosphin trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF. Theo cách khác, hợp chất có công thức Id có thể được điều chế bằng cách thay thế LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển, là halogenua, tốt hơn là clo XV-m hoặc sulfonat như mesylat XV-n trong điều kiện có mặt của bazơ như, nhưng không giới hạn ở, natri hydrua, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF.

Phương pháp 1



Phương pháp 2



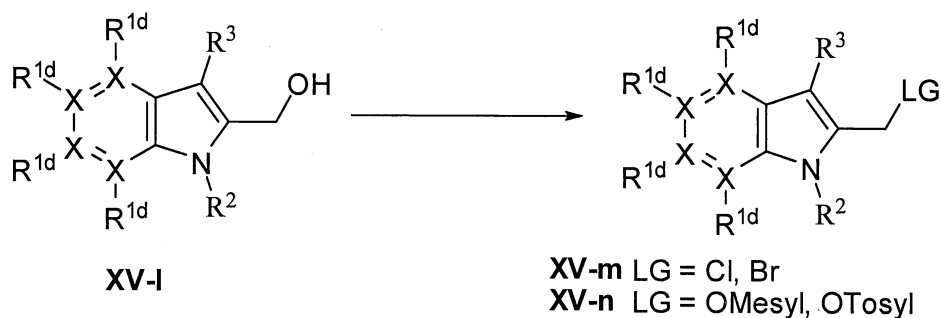
Sơ đồ 14: Quy trình tổng quát để tổng hợp hợp chất loại XV-1

Hợp chất XV-1 được điều chế theo các phương pháp như được thể hiện trong sơ đồ 14.

Nguyên liệu đầu XXXI được sử dụng trong sáng chế theo phương pháp 1 có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp, nhưng không giới hạn ở, bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như quy trình tổng hợp Reissert hoặc quy trình tổng hợp Fischer. Phản ứng của hợp chất này với $\text{R}^2\text{-LG}$, trong đó LG là nhóm rời chuyển như halogenua, tốt hơn là brom, hoặc sulfonat, trong điều kiện có mặt của bazơ như natri hydrua, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF, tạo ra hợp chất XXXII. Việc chuyển hóa alkyl este của hợp chất XXXII thành rượu XV-1 có thể được thực hiện với hydrua kim loại như lithi nhôm hydrua hoặc natri borohydrua trong dung môi thích hợp như THF hoặc metanol.

Theo cách khác, hợp chất loại XV-1 cũng có thể được tổng hợp như được thể hiện trong sơ đồ 14, phương pháp 2. Nguyên liệu đầu XXXIII có bán trên thị trường được bảo vệ bằng PG, trong đó PG là nhóm bảo vệ như, nhưng không giới hạn ở, tosyl, mà sau đó tạo ra hợp chất XXXIV. Dung môi thích hợp cho phản ứng này có thể là, nhưng không giới hạn ở, toluen. Việc kim loại hóa hợp chất XXXIV bằng kim loại, sau đó xử lý bằng hợp chất XXXV, trong đó halogenua tốt hơn là clo, trong dung môi thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, THF, thu được hợp chất XXXVI. Việc loại bỏ PG trong hợp chất XXXVI có thể được thực hiện trong điều kiện có mặt của bazơ như kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như THF và metanol để thu được indol XXXVII.

Phản ứng của indol XXXVII với R^2 -LG, trong đó LG là nhóm rời chuyển như halogenua, tốt hơn là brom, hoặc sulfonat, trong điều kiện có mặt của bazơ như natri hydrua, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF, tạo ra hợp chất XXXVIII. Việc chuyển hóa alkyl este của hợp chất XXXVIII thành rượu XV-1 có thể được thực hiện với hydrua kim loại như lithi nhôm hydrua hoặc natri borohydrua trong dung môi thích hợp như THF hoặc etanol.



Sơ đồ 15: Quy trình tổng quát để tổng hợp hợp chất loại XV-m và XV-n

Việc xử lý rượu XV-1 bằng chất phản ứng như, nhưng không giới hạn ở, SOCl_2 , PBr_3 , p -TsCl, MsCl tạo ra 2-clometyl indol XV-m hoặc hợp chất như XV-n.

Hợp chất có công thức (RI) có thể được chuyển hóa thành dạng *N*-oxit tương ứng theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để chuyển hóa nitơ hóa trị ba thành dạng *N*-oxit của nó. Phản ứng oxy hóa *N* này thường có thể được thực hiện bằng cách cho nguyên liệu đầu có công thức (RI) phản ứng với peroxit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp. Peroxit vô cơ thích hợp bao gồm, ví dụ, hydro peroxit, peroxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, ví dụ natri peroxit, kali peroxit; peroxit hữu cơ thích hợp có thể bao gồm axit peroxy như, ví dụ, axit benzencarboperoxoic hoặc axit benzencarboperoxoic được thế halo, ví dụ axit 3-clobenzencarboperoxoic, axit peroxoalkanoic, ví dụ axit peroxoaxetic, alkylhydroperoxit, ví dụ *t*-butyl hydro-peroxit. Dung môi thích hợp là, ví dụ, nước, rượu bậc thấp, ví dụ etanol và dạng tương tự, hydrocacbon, ví dụ toluen, keton, ví dụ 2-butanon, hydrocacbon đã được halogen hóa, ví dụ diclometan, và hỗn hợp của các dung môi này.

Tất cả các nguyên liệu đầu có thể được mua trên thị trường hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật.

Dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết của hợp chất có công thức (RI) có thể được thu nhận bằng cách ứng dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chất

đồng phân không đối quang có thể được tách bằng các phương pháp vật lý như các kỹ thuật kết tinh chọn lọc và sắc ký, ví dụ, phân phối ngược dòng, sắc ký lỏng và dạng tương tự. Các phương pháp tách vật lý thích hợp mà có thể được sử dụng một cách thuận lợi là, ví dụ, kết tinh chọn lọc và sắc ký, ví dụ sắc ký cột.

Hợp chất có công thức (RI) được điều chế theo các quy trình nêu trên thường là hỗn hợp racemic của các chất đồng phân đối ảnh mà có thể được tách ra khỏi nhau theo các quy trình phân giải đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất racemic có công thức (RI) mà có tính bazơ hoặc axit thích hợp có thể được chuyển hóa thành dạng muối đồng phân không đối quang tương ứng bằng phản ứng với axit không đối xứng gương hoặc bazơ không đối xứng gương thích hợp, một cách tương ứng. Dạng muối đồng phân không đối quang này được tách sau đó, ví dụ, bằng kỹ thuật kết tinh chọn lọc hoặc phân đoạn và chất đồng phân đối ảnh được giải phóng ra khỏi đó bằng kiềm hoặc axit. Cách khác để tách dạng đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (RI) bao gồm kỹ thuật sắc ký lỏng, đặc biệt là kỹ thuật sắc ký lỏng sử dụng pha tĩnh không đối xứng gương. Dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết này cũng có thể được thu nhận từ dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết tương ứng của nguyên liệu đầu thích hợp, với điều kiện là phản ứng này xảy ra theo cách lập thể đặc thù. Tốt hơn là nếu chất đồng phân lập thể đặc thù được mong muốn, thì hợp chất này sẽ được tổng hợp bằng các phương pháp điều chế theo cách lập thể đặc thù. Các phương pháp này sẽ sử dụng một cách thuận lợi các nguyên liệu đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (RI) được nêu trong bản mô tả này, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án của hợp chất có công thức (RI) được nêu trong bản mô tả này, và chất mang dược dụng. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh trong bản mô tả này là lượng đủ để thực hiện việc điều trị dự phòng chống lại, để làm ổn định hoặc để làm giảm sự nhiễm virus, và cụ thể là sự nhiễm virus RSV, ở đối tượng bị nhiễm hoặc đối tượng có nguy cơ bị nhiễm. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm được nêu trong bản mô tả này, bao gồm bước trộn kỹ chất mang dược dụng với lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (RI) được nêu trong bản mô tả này, hoặc của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án của hợp chất có công thức (RI) được nêu trong bản mô tả này.

Do đó, hợp chất theo sáng chế hoặc phương án bất kỳ của nó có thể được bào chế thành các dạng dược phẩm khác nhau theo mục đích sử dụng. Để làm ví dụ về chế phẩm thích hợp, có thể kể đến tất cả các chế phẩm thường được sử dụng cho thuốc dùng toàn thân.

Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, lượng có hiệu quả của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối cộng, với vai trò làm thành phần hoạt tính được kết hợp theo cách trộn kỹ với chất mang dược dụng, chất mang này có thể có rất nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng dược phẩm muốn sử dụng. Tốt hơn là dược phẩm này ở dạng liều đơn vị thích hợp, cụ thể là để sử dụng qua đường miệng, trực tràng, qua da hoặc bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa. Sử dụng qua đường miệng được ưu tiên. Ví dụ, để bào chế dược phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường bất kỳ trong số các môi trường dược dụng thông thường có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và dạng tương tự đối với các trường hợp dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, xi rô, cốm ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc các chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất làm trơn, chất gắn kết, chất gây rã và dạng tương tự đối với các trường hợp dược phẩm dạng bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do dễ sử dụng, nên viên nén và viên nang là các dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp này, các chất mang rắn dược dụng hiển nhiên được sử dụng. Đối với dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường chứa nước vô trùng, ít nhất là phần lớn, mặc dù các thành phần khác, ví dụ, để hỗ trợ cho tính hòa tan, có thể được bao gồm. Dung dịch có thể tiêm được, ví dụ, có thể được điều chế trong đó chất mang chứa dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp chứa dung dịch nước muối và dung dịch glucoza. Hỗn dịch có thể tiêm được cũng có thể được điều chế, trong trường hợp này, các chất mang lỏng, chất tạo hỗn dịch thích hợp và dạng tương tự có thể được sử dụng. Cũng được bao gồm là dược phẩm dạng rắn mà được dự định là được chuyển hóa, trong khoảng thời gian ngắn trước khi sử dụng, thành dược phẩm dạng lỏng. Trong dược phẩm thích hợp để sử dụng qua da, chất mang tùy ý chứa chất tăng cường tính thấm và/hoặc chất thẩm ướt thích hợp, tùy ý được kết hợp với các chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, các chất phụ gia này không tạo ra tác dụng có hại đáng kể đối với da.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng cách bơm hoặc xông hít qua đường miệng vào theo các phương pháp và dạng dược phẩm được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này cho việc sử dụng theo cách này. Do đó, thông thường, hợp chất theo

sáng chế có thể được sử dụng cho phổi ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô, trong đó dung dịch được ưu tiên. Hệ bất kỳ được phát triển để đưa dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô vào cơ thể bằng cách bơm hoặc xông hít qua đường miệng đều thích hợp cho việc sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Do đó, sáng chế còn đề xuất được phẩm được làm thích hợp để sử dụng bằng cách bơm hoặc xông hít qua đường miệng chứa hợp chất có công thức (RI) và chất mang được dụng. Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế được sử dụng bằng cách xông hít dung dịch ở dạng liều phun sương hoặc khí dung.

Đặc biệt thuận lợi nếu bào chế được phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và đồng đều về liều lượng. Dạng liều đơn vị trong bản mô tả này chỉ các đơn vị tách rời về mặt vật lý thích hợp làm các liều lượng đơn nhất, mỗi đơn vị chứa lượng đã định trước của thành phần hoạt tính được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang được dụng cần thiết. Các ví dụ về dạng liều đơn vị này là viên nén (bao gồm viên nén có rãnh hoặc có lớp bao), viên nang, viên tròn, thuốc đạn, bột đóng gói, viên nhện (wafer), dung dịch hoặc hỗn dịch có thể tiêm được và dạng tương tự, và các dạng đa liều riêng rẽ của chúng.

Hợp chất có công thức (RI) thể hiện hoạt tính kháng virus. Các bệnh nhiễm virus có thể điều trị được bằng cách sử dụng hợp chất và phương pháp theo sáng chế bao gồm bệnh nhiễm ortho- và paramyxovirus và đặc biệt là virus hô hấp hợp bào (RSV) ở người và bò. Ngoài ra, nhiều hợp chất theo sáng chế có hoạt tính kháng lại các chủng đột biến của RSV. Ngoài ra, nhiều hợp chất theo sáng chế thể hiện profin được động thuận lợi và có các tính chất hấp dẫn xét về độ sinh khả dụng, bao gồm thời gian bán hủy, trị số AUC và trị số đỉnh cực có thể chấp nhận được và không có các hiện tượng bất lợi như sự tích trữ mô và sự khởi phát không đủ nhanh.

Hoạt tính kháng virus *in vitro* kháng lại RSV của hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong các thử nghiệm được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, và cũng có thể được chứng minh trong thử nghiệm làm giảm hiệu năng của virus. Hoạt tính kháng virus *in vivo* kháng lại RSV của hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh trong mô hình thử nghiệm sử dụng chuột bông như được mô tả trong ấn phẩm Wyde et al. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

Nhờ có hoạt tính kháng virus, cụ thể là hoạt tính kháng RSV, hợp chất có công thức (RI) hoặc phương án bất kỳ của nó, tautome và dạng đồng phân lập thể của nó, và muối cộng được dụng và solvat của nó, hữu dụng trong điều trị cá thể mắc phải bệnh nhiễm virus, cụ thể là bệnh nhiễm RSV, và trong điều trị dự phòng các bệnh lây nhiễm này. Thông thường, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị động vật máu nóng bị nhiễm virus, cụ thể là virus hô hấp hợp bào.

Do đó, hợp chất theo sáng chế hoặc phương án bất kỳ của nó có thể được sử dụng làm thuốc. Việc sử dụng làm thuốc hoặc việc điều trị này bao gồm việc sử dụng toàn thân cho đối tượng bị nhiễm virus hoặc cho đối tượng dễ mắc bệnh nhiễm virus một lượng có hiệu quả chống lại tình trạng bệnh lý liên quan đến bệnh nhiễm virus, cụ thể là bệnh nhiễm RSV.

Sáng chế còn mô tả hợp chất theo sáng chế hoặc phương án bất kỳ của nó để sử dụng trong sản xuất thuốc dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm virus, cụ thể là bệnh nhiễm RSV.

Liều lượng và tần suất sử dụng chính xác phụ thuộc vào hợp chất có công thức (RI) cụ thể được sử dụng, tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, độ tuổi, cân nặng, giới tính, mức độ rối loạn và tình trạng thể chất nói chung của bệnh nhân cụ thể cũng như thuốc khác mà cá thể có thể đang dùng, như đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật. Ngoài ra, hiển nhiên là liều hữu hiệu hằng ngày có thể được làm giảm đi hoặc được làm tăng lên tùy thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ điều trị kê đơn hợp chất theo sáng chế. Do đó, khoảng giá trị của lượng hữu hiệu hằng ngày nêu trên chỉ nhằm mục đích hướng dẫn.

Ngoài ra, tổ hợp của chất kháng virus khác và hợp chất có công thức (RI) có thể được sử dụng làm thuốc. Do đó, sáng chế còn đề xuất sản phẩm chứa (a) hợp chất có công thức (RI) và (b) hợp chất kháng virus khác, dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc liên tiếp trong điều trị kháng virus. Các thuốc khác có thể được kết hợp trong một chế phẩm duy nhất cùng với các chất mang được dụng. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với interferon-beta hoặc yếu tố hoại tử khối u alpha để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm RSV.

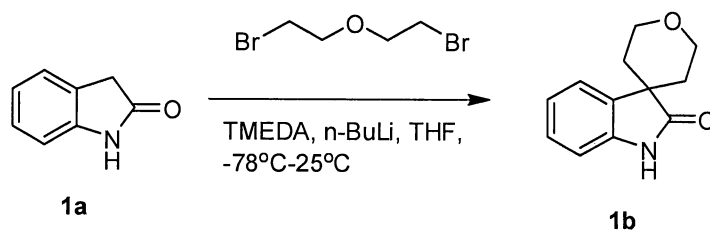
Sau đây, sáng chế được minh họa bằng các ví dụ không nhằm giới hạn sáng chế nêu dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tổng hợp hợp chất trung gian

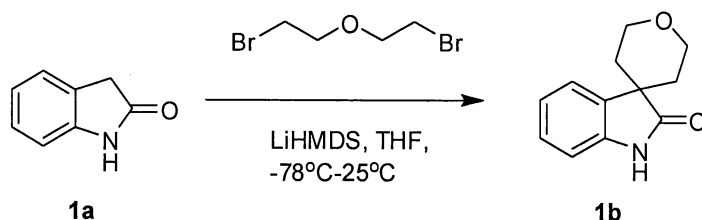
Hợp chất trung gian 1b: Tổng hợp 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on

Phương pháp 1



n-BuLi (108mL, 216mmol, 2M trong THF) được thêm vào dung dịch chứa oxindol 1a (số CAS: 59-48-3, 11g, 82,6mmol) ở -78°C trong THF (1000mL). Sau khi việc thêm kết thúc, TMEDA (25g, 214,76mmol) được thêm vào, duy trì nhiệt độ bên trong <-70°C. Sau 1 giờ ở -78°C, bis(2-bromometyl)ete (số CAS: 5414-19-7, 57,5g, 247,8mmol) được thêm vào, và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau 48 giờ, phản ứng được làm dừng bằng H₂O, và hỗn hợp này được phân tách giữa EtOAc và H₂O. Dung dịch nước được chiết bằng EtOAc, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient CH₂Cl₂:MeOH = 100:0 đến 97:3 để thu được 8% 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on 1b.

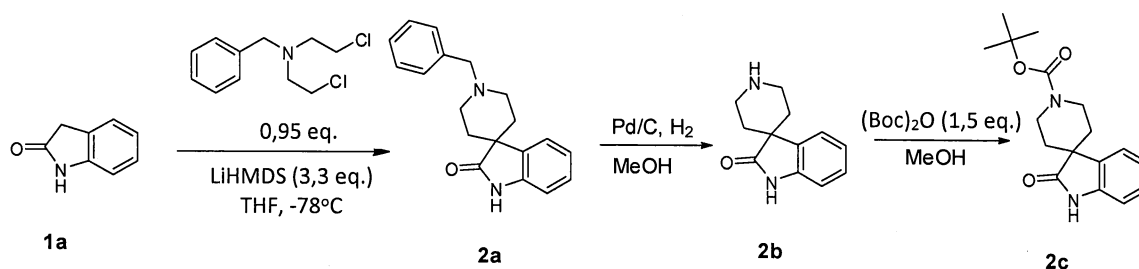
Phương pháp 2



Oxindol 1a (số CAS: 59-48-3, 40g, 264,659mmol) được thêm vào dung dịch chứa LiHMDS (800mL, 800mmol) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy 1 giờ ở -78°C. Sau đó, bis(2-bromometyl)ete (số CAS: 5414-19-7, 61,378g, 264,659mmol) được thêm vào, duy trì nhiệt độ bên trong <-50°C. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau 18 giờ, phản ứng được làm dừng bằng H₂O, và hỗn hợp này được phân tách giữa EtOAc và

H₂O. Dung dịch nước được chiết bằng EtOAc, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien ete dầu mỏ:etyl axetat = 3:1 để thu được 10,187g (17%) 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on 1b.

Hợp chất trung gian 2c: Tổng hợp tert-butyl 2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



Bước 1

1'-benzylspiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on 2a được tổng hợp với hiệu suất là 59% (52g) theo phương pháp 2 được sử dụng để tổng hợp 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on 1b, sử dụng N,N-bis(2-cloetyl)benzenmetanamin (số CAS: 55-51-6, 70g, 302mmol) thay cho bis(2-bromometyl)ete.

Bước 2

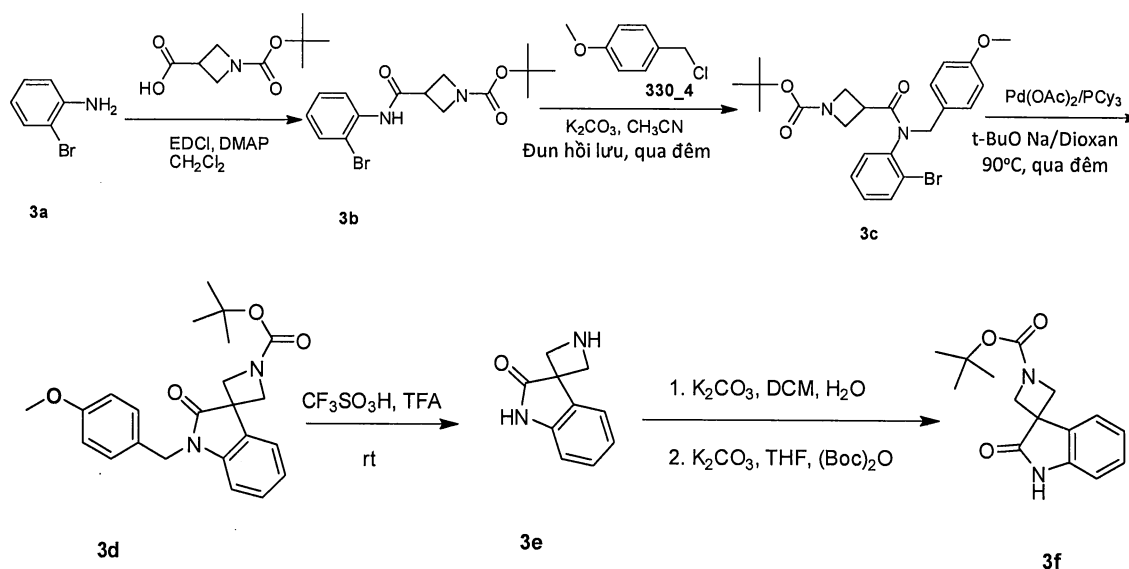
Dung dịch chứa 1'-benzylspiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on 2a (5g, 17,10mmol, 1 eq. (đương lượng)) trong metanol (100mL) được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng với chất xúc tác Pd/C 10% (0,18g) trong 15 giờ. Chất xúc tác này được lọc ra, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sau đó, phần cặn được tái kết tinh từ DIPE/axetonitril để thu được 2,7g (78% hiệu suất) spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on 2b.

Bước 3

Boc₂O (2,74g, 12,57mmol) và trietylamin (2,38mL, 17,135mmol) được thêm vào dung dịch chứa spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on 2b (2,73g, 11,42mmol, 1 eq.) trong THF (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau đó, dung môi được làm bay hơi trong chân không, và phần cặn được xử lý bằng hỗn hợp chứa nước và DCM. Lớp nước được chiết bằng DCM (3x), và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô để thu được tert-butyl-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat 2c (4,02g, hiệu suất định lượng)

dưới dạng chất bột màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,56 - 1,73 (m, 4 H) 3,55 - 3,79 (m, 4 H) 6,86 (dd, $J=7,70$, 0,40 Hz, 1 H) 6,95 (td, $J=7,59$, 1,10 Hz, 1 H) 7,19 (td, $J=7,70$, 1,10 Hz, 1 H) 7,43 (dd, $J=6,80$, 0,70 Hz, 1 H) 10,41 (br. s., 1 H); $m/z = 303,05$ ($M+H$) $^+$.

Hợp chất trung gian 3f: Tổng hợp tert-butyl 2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat



Bước 1

Axit N-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-carboxylic (số CAS: 142253-55-2, 176g, 872mmol, 1 eq.) được thêm theo một phần vào dung dịch đã khuấy chứa 2-bromoanilin (150g, 872mmol, 1 eq.) và DMAP (138,5g, 1133mmol, 1,3 eq.) trong CH_2Cl_2 (2500mL), sau đó thêm EDCI (217g, 1133mmol, 1,3 eq.) theo một phần ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, nó được rửa liên tục bằng dung dịch nước axit xitric 10%, nước, dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa và nước muối, và được làm khô trên Na_2SO_4 . Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được tert-butyl 3-((2-bromophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat 3b (328g, hiệu suất 85%).

Bước 2

Hỗn hợp chứa tert-butyl 3-((2-bromophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat 3b (307g, 864mmol, 1 eq.), 4-metoxymethylchlorua (203g, 1296mmol, 1,5 eq.) và K_2CO_3 (358g, 2593mmol, 3 eq.) trong CH_3CN (3000mL) được đun hồi lưu qua đêm. Sau đó, dung dịch này được lọc, và chất rắn được rửa bằng CH_3CN (1000mL). Dịch lọc được cô

trong chân không, và sản phẩm thô được tán trong ete dầu mỏ/etyl axetat (30:1) để thu được *tert*-butyl 3-((2-bromophenyl)(4-metoxybenzyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat 3c (380g, hiệu suất 90%).

Bước 3

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,25g, 10mmol, 0,025 eq.) và PCy_3 (2,8g, 10mmol, 0,025 eq.) được thêm vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-((2-bromophenyl)(4-metoxybenzyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat 3c (190g, 400mmol, 1 eq.) và *t*-BuONa (57,6g, 600mmol, 1,5 eq.) trong dioxan (960mL) trong môi trường khí N_2 . Phản ứng này được khuấy ở 90°C qua đêm trong môi trường khí N_2 . Sau đó, dung dịch này được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 , được rửa bằng NH_4Cl , nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4 . Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 158g (hiệu suất định lượng) *tert*-butyl 1'-(4-metoxybenzyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat 3d.

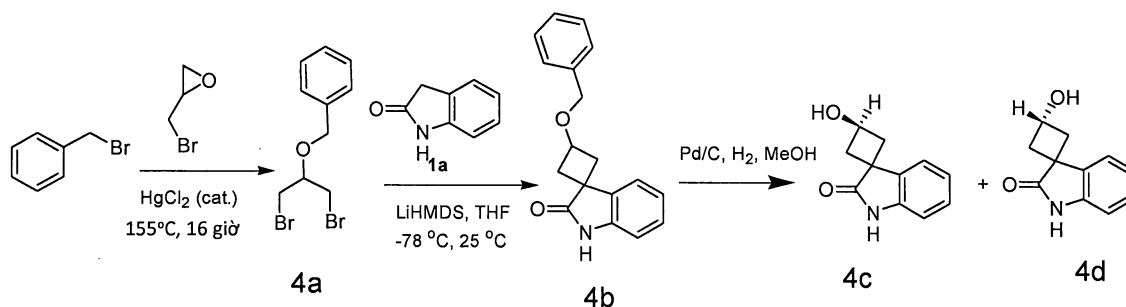
Bước 4

$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (119mL, 1350mmol, 3 eq.) được thêm vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 1'-(4-metoxybenzyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat 3d (178g, 450mmol, 1 eq. thô) trong TFA (750mL). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở 25°C . Sau đó, dung môi được loại bỏ trong chân không, và phần cặn (78,4g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 5

Dung dịch chứa spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on 3e (78,4g, 450mmol, 1 eq. thô) trong CH_2Cl_2 (1500mL) được rót vào hỗn hợp chứa K_2CO_3 (186,6g, 1350mmol, 3 eq.) trong nước đá (1500mL). Lớp nước được tách và được rửa bằng CH_2Cl_2 (3*500mL). Lớp nước được pha loãng trong THF (1500mL), và $(\text{Boc})_2\text{O}$ (98,2g, 450mmol, 1 eq.) được thêm vào. Dung dịch này được khuấy qua đêm. Sau đó, 500mL dung dịch chứa amoniac trong MeOH (7M) được thêm theo từng giọt vào dung dịch trên. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong chân không. Dung dịch nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (800mL*3), được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thu được được rửa bằng *t*-butyl metyl ete để thu được sản phẩm tinh khiết *tert*-butyl 2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat 3f (44g, hiệu suất 37%).

Hợp chất trung gian 4c và 4d: Tổng hợp (3S) và (3R)-hydroxyspiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-on



Bước 1

Trong bình có gắn thiết bị làm ngưng tụ, hỗn hợp chứa benzylbromua (62,43g, 365,03mmol, 1 eq.), 2-(bromometyl)oxiran (50g, 365,03mmol, 1 eq.) và HgCl_2 (100 mg) được làm nóng trong điều kiện khuấy ở 155°C trong suốt 16 giờ. Sản phẩm được tách bằng cách chưng cất trong chân không qua thiết bị làm ngưng tụ Vigreux dài 30cm (110-115, 0,5mm Hg) để thu được chất lỏng không màu. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột qua silicagel (dung môi rửa giải: diclometan) để thu được 65g (((1,3-dibromopropan-2-yl)oxy)metyl)benzen 4a.

Bước 2

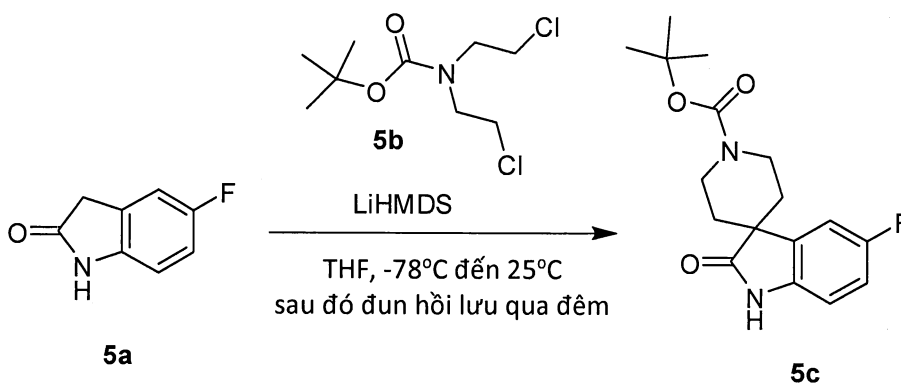
Oxindol 1a (20g, 150,210mmol, 1 eq.) được hòa tan trong THF (400mL) và HMPA (40mL). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C , sau đó *n*-BuLi (132,185mL, 330,462mmol, 2,2 eq.) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó, (((1,3-dibromopropan-2-yl)oxy)metyl)benzen 4a (46,27g, 150,210mmol, 1 eq.) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, được làm dừng bằng nước và được chiết bằng diclometan. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột qua silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ:etyl axetat 10:1). Các phân đoạn sản phẩm được thu lại, và dung môi được làm bay hơi để thu được 15g sản phẩm mong muốn 3-(benzyloxy)spiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-on 4b.

Bước 3

Hỗn hợp chứa 3-(benzyloxy)spiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-on 4b (15g, 53,699mmol, 1 eq.) và Pd/C (1,5g) trong metanol (150mL) được hydro hóa dưới áp suất là 30 psi (khoảng 0,21MPa) trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc trên miếng đệm xelit và được rửa vài lần bằng CH_3OH . Các dịch lọc kết hợp được làm bay hơi đến

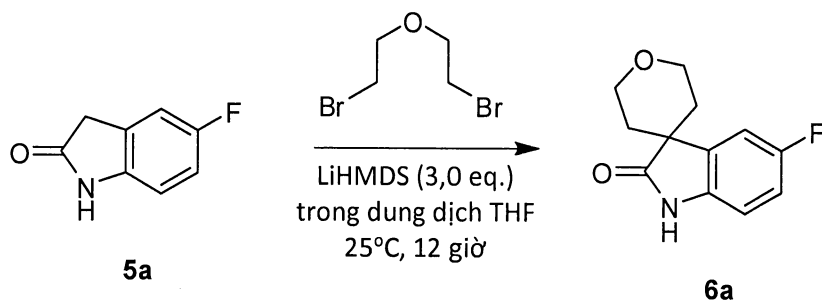
khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột qua silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ:ethyl axetat = 3:1) để thu được hỗn hợp raxemic của (3)-hydroxyspiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-on, các chất đồng phân đối ảnh 4c và 4d của nó được tách bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (điều kiện HPLC: cột: SYNERGI 250*50 10um, lưu lượng: 80mL/phút, pha động A: nước tinh khiết (chứa TFA 0,075%), pha động B: axetonitril, gradien: 5-30% (%B)). Các phân đoạn mong muốn được thu lại, được làm bay hơi để loại bỏ CH₃CN trong chân không và được tạo tính kiềm bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Dung dịch nước được chiết bằng CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ được làm khô, được lọc, và dung môi được làm bay hơi để thu được 4,59g (3*S*)-hydroxyspiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-on 4c và 0,89g (3*R*)-hydroxyspiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-on 4d.

Hợp chất trung gian 5c: Tổng hợp *tert*-butyl 5-flo-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat



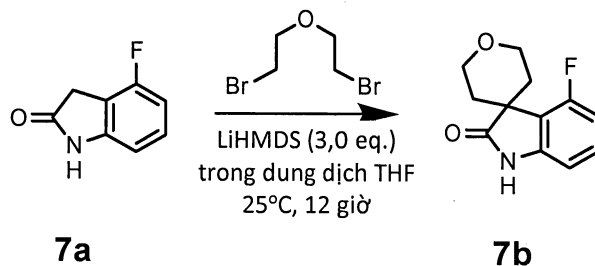
5-floindolin-2-on 5a (35g, 231,576mmol, 1 eq.) được thêm vào dung dịch chứa LiHMDS (700mL, 700mmol, 3 eq.) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy 1 giờ ở -78°C, sau đó *tert*-butyl bis(2-cloetyl)carbamate 5b (56,075g, 231,576mmol, 1 eq.) được thêm vào, duy trì nhiệt độ bên trong <-50°C. Sau đó, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong suốt 2 giờ, và phản ứng được đun hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được làm dừng bằng H₂O, và hỗn hợp này được phân tách giữa EtOAc và H₂O. Dung dịch nước được chiết bằng EtOAc, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (điều kiện HPLC: cột: Synergi-10μm, 250×50mmI.D, lưu lượng: 80mL/phút, pha động A: nước tinh khiết (chứa TFA 0,1%), pha động B: axetonitril, gradien: 35-65% (%B)) để thu được 5,003g (hiệu suất 7%) *tert*-butyl 5-flo-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat 5c.

Hợp chất trung gian 6a: Tổng hợp 5-flo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on



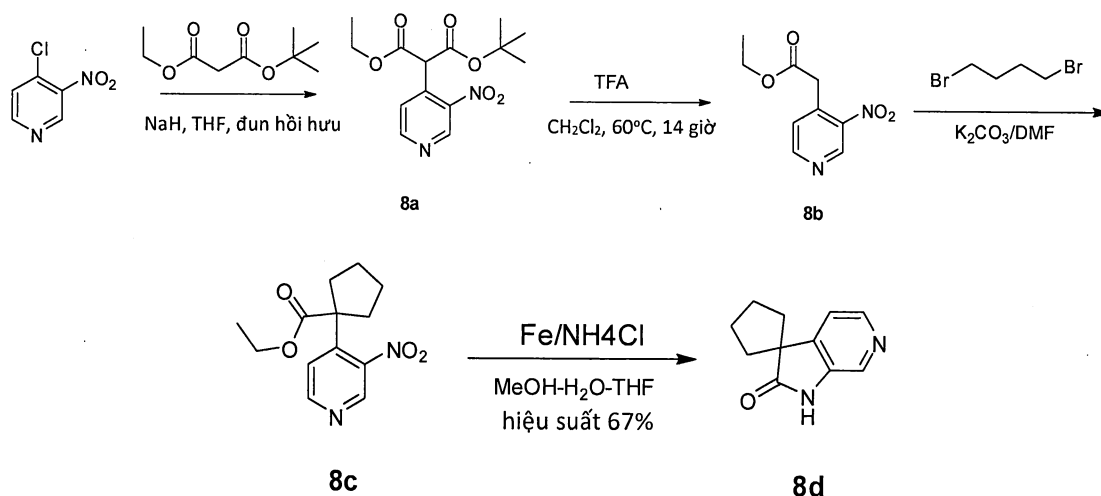
5-floindolin-2-on 5a (30g, 198,49mmol, 1,0 eq.) được thêm vào LiHMDS (1M trong THF, 595,48mL, 595,48mmol, 3,0 eq.) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 10 phút và được làm ấm đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó bis(2-bromometyl)ete (số CAS: 5414-19-7, 46,03g, 198,49mmol, 1,0 eq.) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (300mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này. Chất kết tủa thu được được lọc ra và được rửa bằng nước để thu được 5-flo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on 6a (12g, hiệu suất 13%).

Hợp chất trung gian 7b: Tổng hợp 4-flo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on



4-floindolin-2-on 7a (9,5g, 62,856mmol, 1,0 eq.) được thêm vào LiHMDS (1M trong THF, 188,568mL, 188,568mmol, 3,0 eq.) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 10 phút và được làm ấm đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó bis(2-bromometyl)ete (14,577g, 62,856mmol, 1,0 eq.) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (300mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này. Chất rắn thu được được lọc ra và được rửa bằng nước để thu được 4-flo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on 7b (1,61g, hiệu suất 12%).

Hợp chất trung gian 8d: Tổng hợp spiro[xyclopentan-1,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on



Bước 1

NaH (80g, 2118mmol) được thêm theo từng phần vào dung dịch chứa *tert*-butyl ethyl malonat (160g, 850mmol) trong THF (1600mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 15°C, sau đó 4-clo-3-nitropyridin (112g, 706mmol) được thêm vào theo từng phần ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 15°C. Phản ứng được làm dừng bằng nước, và HCl 1N được thêm vào đến độ pH=5. Hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được làm bay hơi trong chân không để thu được 1-(*tert*-butyl) 3-ethyl 2-(3-nitropyridin-4-yl)malonat 8a (250g), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 2

TFA (250mL) được thêm vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 3-ethyl 2-(3-nitropyridin-4-yl)malonat 8a (sản phẩm thô, 250g, 706mmol) trong CH₂Cl₂ (1500mL). Sau 14 giờ khuấy ở 60°C, hỗn hợp này được làm bay hơi. Sau đó, dung dịch nước NaHCO₃ 10% được thêm vào, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được làm bay hơi trong chân không để thu được ethyl 2-(3-nitropyridin-4-yl)axetat 8b (180g), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 3

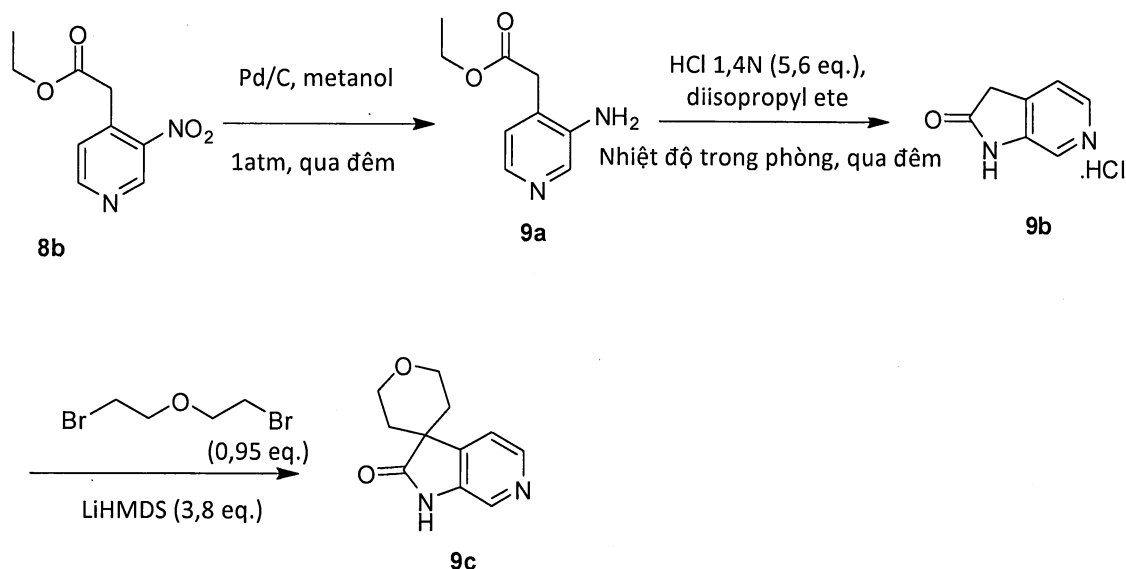
Ethyl 2-(3-nitropyridin-4-yl)axetat 8b (50g, 238mmol), 1,4-dibromobutan (50g, 238mmol), K₂CO₃ (100g, 714mmol) và chất sàng phân tử 4A (50g) trong DMF (500mL)

được khuấy trong 14 giờ ở 80°C. Sau đó, HCl 1N được thêm vào, và hỗn hợp này được chiết bằng CH₂Cl₂ hai lần. Các lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ 10% (2x), nước muối (2x), được làm khô và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột qua silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/etyl axetat = 10/1) để thu được 8,4g (tổng hiệu suất là 15% đối với cả ba bước) etyl 1-(3-nitropyridin-4-yl)xyclopentan-1-carboxylat 8c.

Bước 4

Etyl 1-(3-nitropyridin-4-yl)xyclopentan-1-carboxylat 8c (8,4g, 31,8mmol), Fe (7g, 127mmol) và NH₄Cl (7g, 127mmol) trong CH₃OH (80mL), THF (80mL) và H₂O (80mL) được khuấy và được đun hồi lưu trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc ra, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Dung dịch nước NaHCO₃ 10% được thêm vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được rửa bằng CH₃CN (2x), và chất rắn được thu lại và được làm khô để thu được 4g (hiệu suất 67%) spiro[xyclopentan-1,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on 8d.

Hợp chất trung gian 9c: Tổng hợp 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on



Bước 1: Tổng hợp etyl 2-(3-aminopyridin-4-yl)axetat (hợp chất trung gian 9a)

Hỗn hợp chứa etyl 2-(3-nitropyridin-4-yl)axetat 8b (65g, 309mmol, độ tinh khiết 90%, 1 eq.) trong metanol (1500mL) được hydro hóa ở 20°C (áp suất khí quyển) với Pd/C 10% (6,5g) làm chất xúc tác trong 16 giờ. Sau khi hấp thụ H₂ (3 eq.), chất xúc tác

này được lọc ra và dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để thu được 50g (hiệu suất: 90%) ethyl 2-(3-aminopyridin-4-yl)axetat 9a, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

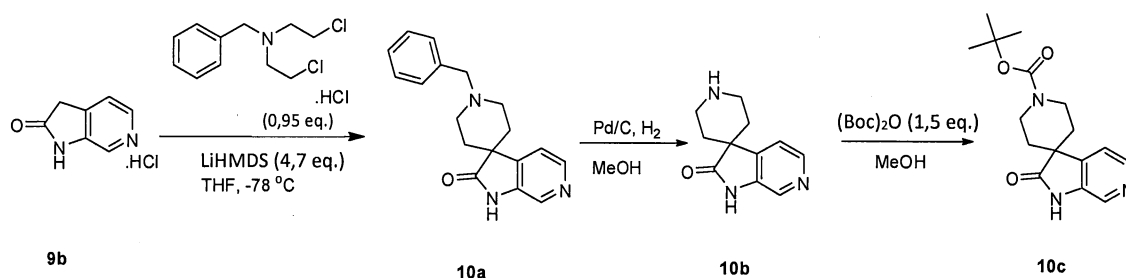
Bước 2: Tổng hợp 1,3-dihydro-2H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-on (hợp chất trung gian 9b)

Ethyl 2-(3-aminopyridin-4-yl)axetat 9a (34g, 189mmol, 1 eq.) được hòa tan trong HCl 1,4N (1000mL) và diisopropyl ete (1000mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lớp hữu cơ đã được tách được tách và được rửa bằng H₂O. Các lớp nước kết hợp được rửa bằng CH₂Cl₂ và được làm bay hơi đến gần khô. Chất kết tủa thu được được lọc ra và được làm khô (chân không, 60°C, 2 giờ) để thu được 26g (hiệu suất: 94%) 1,3-dihydro-2H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-on 9b dưới dạng muối axit clohydric.

Bước 3: Tổng hợp 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on (hợp chất trung gian 9c)

1,3-dihydro-2H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-on 9b (12g, 70,34mmol, 1,05 eq.) được thêm vào dung dịch LiHMDS 1M trong THF (281mL, 281mmol, 4 eq.) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 10 phút và được làm ấm đến 0°C một cách tự nhiên. Sau khi khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (15,54g, 66,99mmol, 1 eq.) được thêm vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến 20°C và được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ, sau đó được đun hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng liên tục bằng dung dịch NH₄Cl 10% (300mL) và được chiết bằng ethyl axetat (2*300mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột qua silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂:metanol từ 1:0 đến 20:1) để thu được 1,735g (hiệu suất 12%) 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on 9c.

Hợp chất trung gian 10c: Tổng hợp tert-butyl 2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat



Bước 1: Tổng hợp 1-benzylspiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on (hợp chất trung gian 10a)

Muối axit clohydric 1,3-dihydro-2H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-on 9b (160g, 938mmol, 1 eq.) được thêm vào dung dịch LiHMDS 1M trong THF (3751mL, 3751mmol, 4 eq.) ở -78°C. Sau khi làm ấm đến 0°C, *N*-benzyl-2-clo-*N*-(2-cloetyl)etan-1-amin hydroclorua (218g, 938mmol, 1 eq.) được thêm vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến 20°C, sau đó được đun hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng liên tục bằng dung dịch NH₄Cl 10% (300mL) và được chiết bằng etyl axetat (2*300mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột qua silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂:metanol từ 1:0 đến 10:1) để thu được 70g (hiệu suất 23%) 1-benzylspiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on 10a.

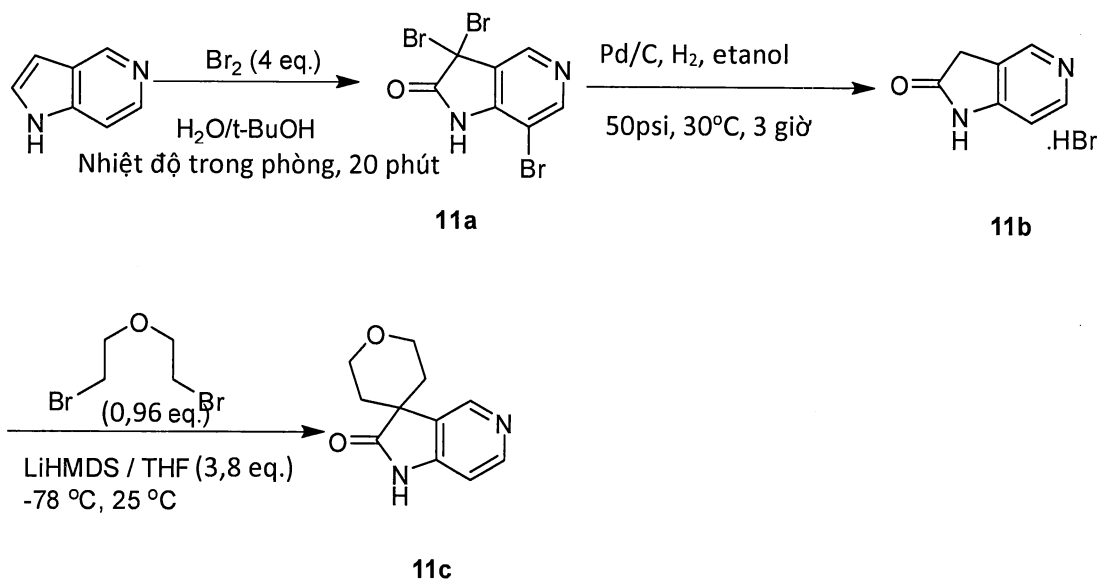
Bước 2: Tổng hợp spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on (hợp chất trung gian 10b)

Hỗn hợp chứa 1-benzylspiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on 10a (70g, 238,61mmol, 1 eq.) trong metanol (1000mL) được hydro hóa ở 50°C (50psi (0,34MPa)) với chất xúc tác Pd/C 10% (50g) trong 15 giờ. Chất xúc tác này được lọc ra, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột nhanh qua silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/etyl axetat từ 1/0 đến 0/1) để thu được 50g (hiệu suất 93%) spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on 10b.

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat (hợp chất trung gian 10c)

Boc₂O (64,43g, 295,22mmol, 1,2 eq.) được thêm vào dung dịch chứa spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on 10b (50g, 246,05mmol, 1 eq.) trong MeOH (1000mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột qua silicagel (dung môi rửa giải: diclometan:etyl axetat từ 1:0 đến 0:1) để thu được 43,32g (hiệu suất 58%) tert-butyl 2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat 10c.

Hợp chất trung gian 11c: Tổng hợp 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-c]pyridin]-2'(1'H)-on



Bước 1: Tổng hợp 3,3,7-tribromo-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-on (hợp chất trung gian 11a)

Br_2 (26mL, 507mmol, 4 eq.) được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa 1H-pyrolo[3,2-c]pyridin (15g, 127mmol, 1 eq.) trong H_2O (500mL) và *t*-BuOH (500mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian là 20 phút. Sau khi thêm Br_2 , độ pH của hỗn hợp này là khoảng 1. Dung dịch NaHCO_3 bão hòa (800mL) được thêm vào từ từ và cẩn thận trong vòng 30 phút, và độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến 6,5-7. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, sau đó được lọc ra. Chất rắn thu được được rửa tiếp bằng nước và được làm bay hơi đồng thời với etanol để thu được 28,5g (hiệu suất 61%) 3,3,7-tribromo-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-on 11a.

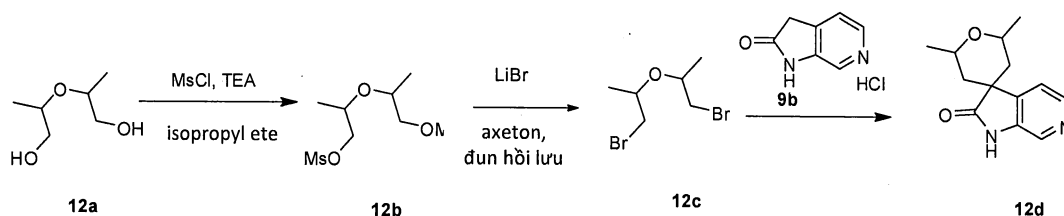
Bước 2: Tổng hợp 1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-on hydrobromua (hợp chất trung gian 11b)

Phản ứng này được tiến hành trong ba bể phản ứng song song. Hỗn hợp chứa 3,3,7-tribromo-1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-on 11a (28,5g, 76,9mmol, 1 eq.) trong etanol (2850mL) được hydro hóa ở 30°C (50psi (0,34MPa)) với chất xúc tác Pd/C (14g) trong 3 giờ. Sau khi hấp thụ H_2 (3 eq.), chất xúc tác này được lọc ra, và dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để thu được 14g (hiệu suất 85%) 1,3-dihydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-on hydrobromua 11b.

Bước 3: Tổng hợp 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-c]pyridin]-2'(1'H)-on (hợp chất trung gian 11c)

1,3-dihydro-2H-pyrido[3,2-c]pyridin-2-on hydrobromua 11b (11,7g, 54,4mmol, 1,04 eq.) được thêm vào dung dịch LiHMDS 1M trong THF (210mL, 210mmol, 4 eq.) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 10 phút và được làm ấm đến 0°C một cách tự nhiên. Sau khi khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (12,1g, 52,2mmol, 1 eq.) được thêm vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến 20°C, sau đó được đun hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (200mL), được lọc qua miếng đệm xelit, và dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (2*200mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂:metanol (5:1) và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột qua silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂:metanol từ 1:0 đến 10:1) để thu được phần cặn, phần cặn này được rửa tiếp bằng CH₃CN để thu được 812mg (hiệu suất 7%) 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-c]pyridin]-2'(1'H)-on 11c.

Hợp chất trung gian 12d: Tổng hợp 2,6-dimetyl-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on



Bước 1: Tổng hợp oxybis(propan-2,1-diyl) dimetansulfonat (hợp chất trung gian 12b)

2,2'-oxybis(propan-1-ol) 12a (thu được từ quy trình khử diethyl 2,2'-oxydipropionat bằng LiAlH₄ như được mô tả trong ấn phẩm Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), (3), 245-50; 1975) được mesyl hóa bằng cách sử dụng mesylclorua và triethylamin trong isopropylete, để thu được oxybis(propan-2,1-diyl) dimetansulfonat 12b. Diethyl 2,2'-oxydipropionat được thu nhận theo quy trình được mô tả trong ấn phẩm Supramolecular Chemistry, 22(11 & 12), 827-837; 2010, bằng cách trộn etyl 2-hydroxypropanoat và etyl 2-bromopropanoat có bán trên thị trường trong điều kiện có mặt của NaH trong THF.

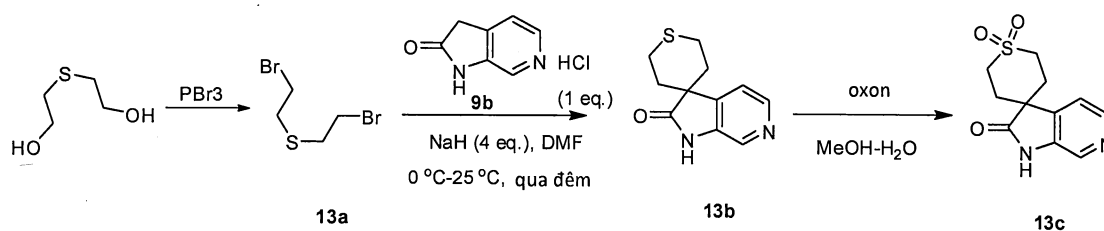
Bước 2: Tổng hợp 1-bromo-2-((1-bromopropan-2-yl)oxy)propan (hợp chất trung gian 12c)

LiBr được thêm vào dung dịch chứa oxybis(propan-2,1-diyl)dimetansulfonat 12b trong axeton, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong điều kiện hồi lưu đến khi kết thúc để thu được 1-bromo-2-((1-bromopropan-2-yl)oxy)propan 12c.

Bước 3: Tổng hợp 2,6-dimetyl-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1H)-on (hợp chất trung gian 12d)

2,6-dimetyl-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1H)-on 12d được tổng hợp theo quy trình được sử dụng để tổng hợp 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1H)-on 9c, bằng cách sử dụng 1-bromo-2-((1-bromopropan-2-yl)oxy)propan 12c thay cho 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan và NaH trong DMF thay cho LiHMDS.

Hợp chất trung gian 13c: Tổng hợp 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrolo[2,3-c]pyridin-3,4'-thiopyran]-2(1H)-on 1',1'-dioxit



Bước 1: Tổng hợp bis(2-bromoethyl)sulfan (hợp chất trung gian 13a)

Phospho tribromua (7,75g, 0,7 eq.) được thêm vào dung dịch chứa 2,2'-thiodietanol (5g, 40,9mmol) trong THF khô ở -15°C trong N₂. Sau khi khuấy trong 30 phút ở -15°C, hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm lên và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nó được pha loãng bằng dung dịch nước NaHCO₃ ở 0°C. Lớp hữu cơ được tách, được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột qua silicagel (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ/etyl axetat = 10/1, thể tích/thể tích) để thu được 2,5g (hiệu suất 22%) bis(2-bromoethyl)sulfan 13a.

Bước 2: Tổng hợp 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrolo[2,3-c]pyridin-3,4'-thiopyran]-2(1H)-on (hợp chất trung gian 13b)

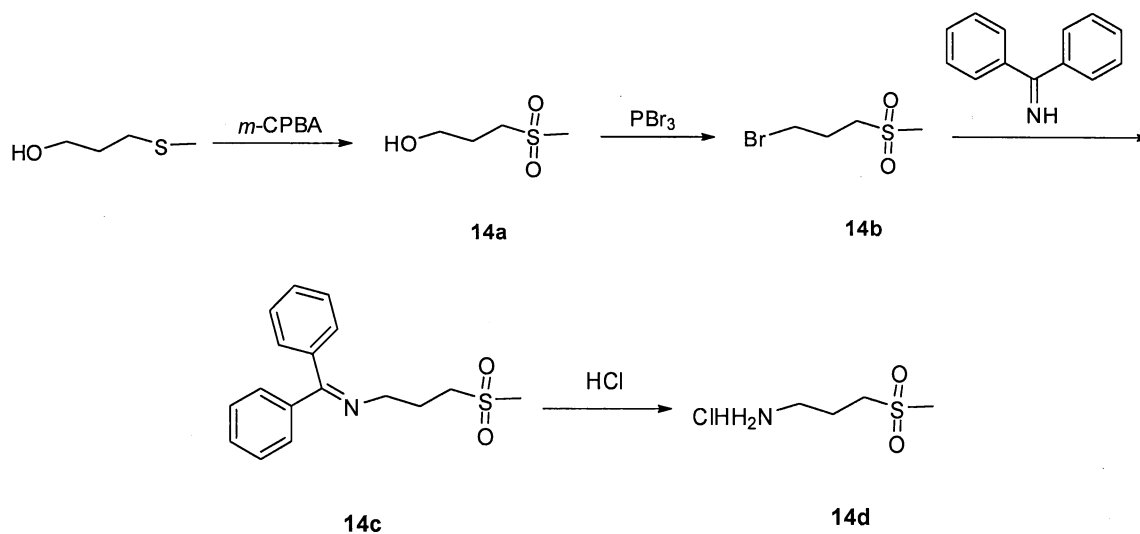
2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrolo[2,3-c]pyridin-3,4'-thiopyran]-2(1H)-on 13b được tổng hợp theo quy trình được sử dụng để tổng hợp 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-

pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1H)-on 9c, bằng cách sử dụng bis(2-bromoethyl)sulfan 13a thay cho 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan và NaH (4 eq.) trong DMF ở 0°C thay cho LiHMDS.

Bước 3: Tổng hợp 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrolo[2,3-c]pyridin-3,4'-thiopyran]-2(1H)-on (hợp chất trung gian 13c)

Dung dịch chứa 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrolo[2,3-c]pyridin-3,4'-thiopyran]-2(1H)-on 13b trong MeOH/H₂O được oxy hóa bằng oxon để thu được 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrolo[2,3-c]pyridin-3,4'-thiopyran]-2(1H)-on 13c.

Hợp chất trung gian 14d: Tổng hợp 3-(metylsulfonyl)propan-1-amin hydroclorua



Bước 1: Tổng hợp 3-(metylsulfonyl)propan-1-ol (hợp chất trung gian 14a)

3-(methylthio)propan-1-ol (200g, 1900mmol, CAS 505-10-2) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (2000mL). Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C, sau đó *m*-CPBA 85% trong nước (970g, 5700mmol, CAS 937-14-4) được thêm vào theo từng phần, giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Sau khi thêm, hỗn hợp này được để cho ấm đến 25°C và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua miếng đệm xelit, và dịch lọc được tinh chế bằng kỹ thuật cột nhanh (dung môi rửa giải: ete dầu mỏ:etyl axetat = 3:1, và sau đó là etyl axetat:metanol = 10:1) để thu được hợp chất trung gian 14a (75g, 29%).

Bước 2: Tổng hợp 1-bromo-3-(metylsulfonyl)propan (hợp chất trung gian 14b)

Phospho tribromua (53,6mL, 570mmol) được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 14a (75g, 543mmol) trong CH₂Cl₂ (750mL) ở 0°C, giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Sau khi thêm, hỗn hợp này được để cho ấm đến 25°C và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước đá, sau đó, lớp hữu cơ được

tách ra, được rửa bằng nước muối (2 x 500mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề 14b (77g, 71%). ^1H NMR (400MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ ppm 2,25 – 2,40 (m, 2 H) 2,91 (s, 3 H) 3,1-3,2 (m, 2H) 3,5-3,6 (m, 2H).

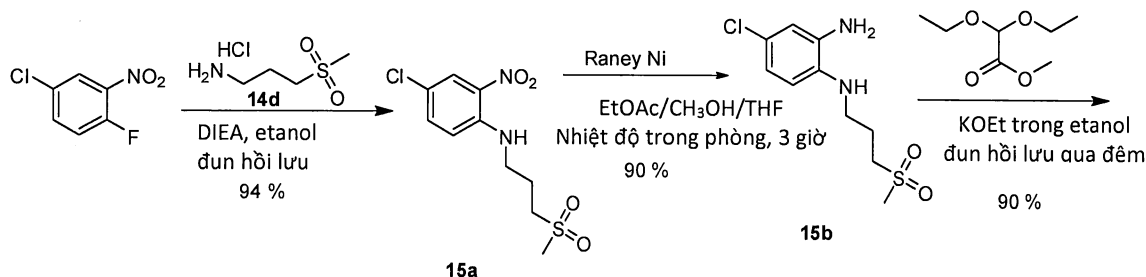
Bước 3: Tổng hợp N-(diphenylmetylen)-3-(metylsulfonyl)propan-amin (hợp chất trung gian 14c)

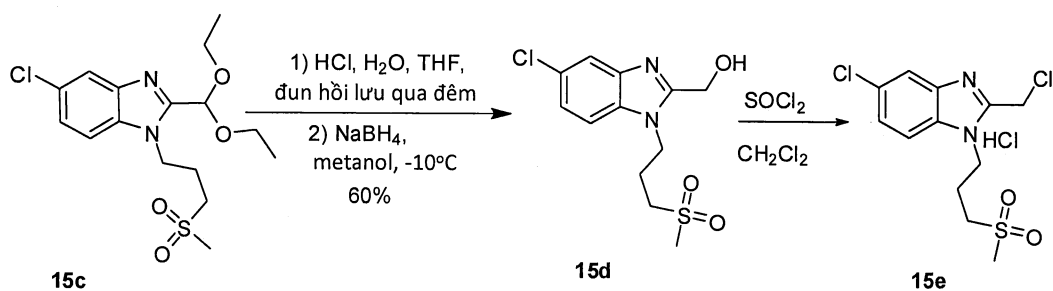
Diphenylmetanimin (27g, 148mmol) và DIEA (19,6g, 152mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 14b (27g, 134mmol) trong CH_3CN (60mL). Hỗn hợp này được đun hồi lưu trong 4 giờ, và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch nước axit axetic 50% ở 25°C . Nước (80mL) được thêm vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 300mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được rửa bằng ete dầu mỏ (4 x 100mL). Hỗn hợp này được xử lý bằng methyl *tert*-butyl ete. Chất rắn được thu lại và được rửa bằng ete dầu mỏ. Dịch lọc được làm khô trong chân không, và phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (dung môi rửa giải: CH_2Cl_2 :etyl axetat từ 1:0 đến 10:1) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề 14c (34g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp 3-(metylsulfonyl)propan-1-amin hydroclorua (hợp chất trung gian 14d)

Dung dịch chứa HCl 4N/dioxan (120mL, 480mmol) được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 14c (34g, 113mmol) trong dioxan (600mL) ở 0°C . Sau khi thêm, hỗn hợp này được để cho ấm đến 25°C và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp này được lọc. Chất rắn được thu lại và được rửa bằng dioxan để thu được sản phẩm 14d nêu trong tiêu đề (11,5g, 50%) dưới dạng chất bột màu vàng.

Hợp chất trung gian 15e: Tổng hợp 5-clo-2-(clometyl)-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol hydroclorua





Bước 1: Tổng hợp 4-clo-N-(3-(metylsulfonyl)propyl)-2-nitroanilin

Dung dịch chứa 1-clo-4-clo-3-nitrobenzen (7,6g, 35mmol), 3-(metylsulfonyl)-propan-1-amin hydroclorua 14d (6g, 35mmol) và diisopropyletylamin (DIEA) (13,5g, 105mmol) trong etanol (70mL) được đun hồi lưu trong 14 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến 20°C, và chất kết tủa thu được được lọc và được rửa bằng etanol. 11g (94%) hợp chất trung gian 15a được thu nhận dưới dạng chất bột màu da cam.

Bước 2: Tổng hợp 4-clo-N1-(3-(metylsulfonyl)propyl)benzen-1,2-diamin

Hợp chất trung gian 15a (10g, 29,7mmol) trong metanol (200mL), EtOAc (200mL) và THF (200mL) được hydro hóa với chất xúc tác Ni Raney (10g) ở 20°C (1atm) trong 3 giờ. Sau khi hấp thụ H₂ (3 eq.), chất xúc tác này được lọc ra, và dịch lọc được làm bay hơi. 10g (90%) hợp chất trung gian 15b được thu nhận dưới dạng chất rắn màu đen.

Bước 3: Tổng hợp 5-clo-2-(dietoxymetyl)-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol

Hợp chất trung gian 15b (10g, 29,7mmol) và methyl dimetoxaxetat (9,2g, 68,31mmol) trong KOEt 24% trọng lượng trong etanol (13,5g, 38,5mmol) được khuấy và được đun hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được làm bay hơi trong chân không. Sau đó, nước (200mL) được thêm vào, theo sau là axit axetic để trung hòa hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2x100mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, nước muối và được làm khô trên Na₂SO₄. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 12,3g (90%) hợp chất trung gian 15c dưới dạng chất dầu màu sẫm.

Bước 4: Tổng hợp (5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol

Hợp chất trung gian 15c (12,3g, 29,3mmol) trong THF (100mL) được khuấy trong 0,5 giờ ở 20°C cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Sau đó, HCl đặc (21mL) và H₂O (42mL)

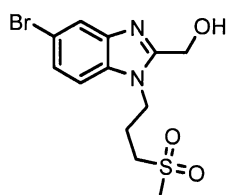
được thêm vào. Hỗn hợp này được đun hồi lưu trong 6 giờ và sau đó được làm lạnh đến -10°C . CH_3OH (50mL) được thêm vào, sau đó bổ sung cẩn thận NaBH_4 (24g, 629mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 0,5 giờ ở 10°C và được cô trong chân không. Nước (200mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2x100mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4 . Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat (2x5mL) và được làm khô trong chân không. 6,8g (60%) hợp chất trung gian 15d được thu nhận dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,20 (dq, $J=7,8, 7,5$ Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,16 - 3,24 (m, 2 H), 4,42 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 4,73 (d, $J=6,0$ Hz, 2 H), 5,73 (t, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,42 (dd, $J=8,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,79 - 7,83 (m, 1 H).

Bước 5

Dung dịch chứa thionyl clorua (336mg, 2 eq.) trong 10mL diclometan được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa rượu 15d (363mg, 1,414mmol) trong 30mL diclometan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong một giờ ở 45°C . Sau đó, nó được cô trong chân không để thu được hợp chất trung gian mong muốn 15e (440mg, 99%) dưới dạng muối HCL, chất này được sử dụng ở dạng nguyên dạng trong bước tiếp theo.

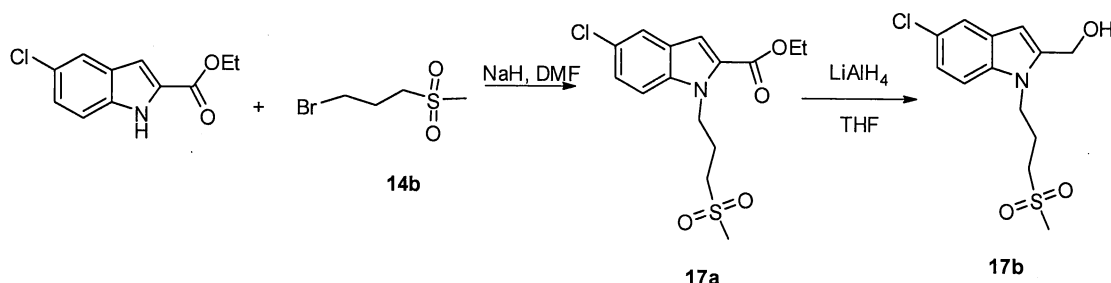
Hợp chất trung gian 16a: Tổng hợp (5-bromo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]-imidazol-2-yl)metanol



(5-bromo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol 16a được tổng hợp theo quy trình hóa học được sử dụng để tổng hợp (5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol 15d, bằng cách sử dụng 1-bromo-4-fluoro-3-nitrobenzen (7,6g, 35mmol) thay cho 1-clo-4-fluoro-3-nitrobenzen trong bước đầu tiên. 6,8g sản phẩm 16a mong muốn được thu nhận dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,20 (dq, $J=7,8, 7,5$ Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,16 - 3,24 (m, 2 H), 4,42 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 4,73 (d, $J=6,0$ Hz, 2 H), 5,73 (t, $J=5,8$

Hz, 1 H), 7,42 (dd, $J=8,7, 1,9$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,79 - 7,83 (m, 1 H); m/z = 347 & 349 (M+H)⁺ mô hình Br.

Hợp chất trung gian 17b: Tổng hợp (5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)-metanol



Bước 1: Tổng hợp etyl 5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-carboxylat (hợp chất trung gian 17a)

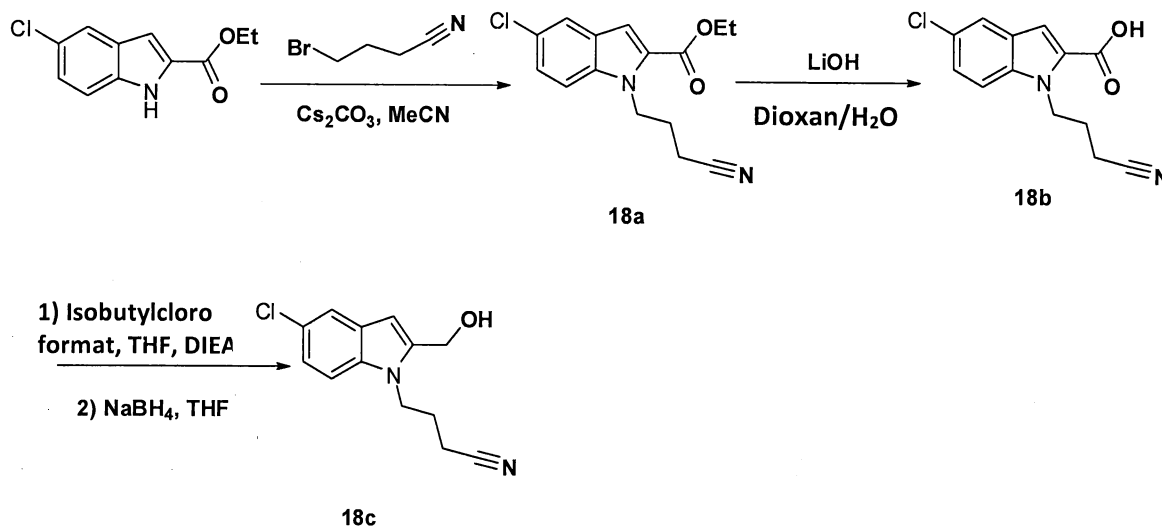
Etyl 5-bromo-1H-indol-2-carboxylat (2,3g, 8,6mmol) được hòa tan trong DMF (50mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn dịch natri hydrua 60% trong dầu khoáng (0,52g, 12,8mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó 1-bromo-3-(metylsulfonyl)propan 14b (2,6g, 12,8mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước/nước đá và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và được cô để thu được chất dầu thô màu nâu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng cách sử dụng diclo-metan/metanol để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề là etyl 5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-carboxylat 17a (3,2g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. m/z = 344 (M+H)⁺.

Bước 2: Tổng hợp (5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)metanol (hợp chất trung gian 17b)

Lithi nhôm hydrua (dung dịch 2M trong THF, 5,2mL, 10,4mmol) được thêm ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 17a (3,2g, 8,24mmol) trong THF (100mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung etyl axetat và etanol. Hỗn hợp thu được được rót vào dung dịch nước/nước đá, sau đó được lọc trên xelit. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần

cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng cách sử dụng diclometan/metanol làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn là (5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1*H*-indol-2-yl)metanol 17b (2,5g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $m/z = 302$ ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 18c: Tổng hợp 4-(5-clo-2-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-1-yl)butannitril



Bước 1: Tổng hợp etyl 5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1*H*-indol-2-carboxylat (hợp chất trung gian 18a)

Etyl-5-cloindol-2-carboxylat (33,55g, 150mmol) được hòa tan trong axetonitril (600mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, xesicacbonat (73,31g, 225mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy trong 30 phút. 4-Bromobutyronitril (18,83mL, 180mmol) được thêm vào theo từng phần nhỏ trong khoảng thời gian là một giờ và tiếp tục khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, và dịch lọc được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được hòa tan trong diclometan và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi để thu được 43,5g (hiệu suất 99%) etyl 5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1*H*-indol-2-carboxylat 18a, chất này được sử dụng ở dạng nguyên dạng trong bước tiếp theo. $m/z = 290$ ($M+H$)⁺.

Bước 2: Tổng hợp axit 5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1*H*-indol-2-carboxylic (hợp chất trung gian 18b)

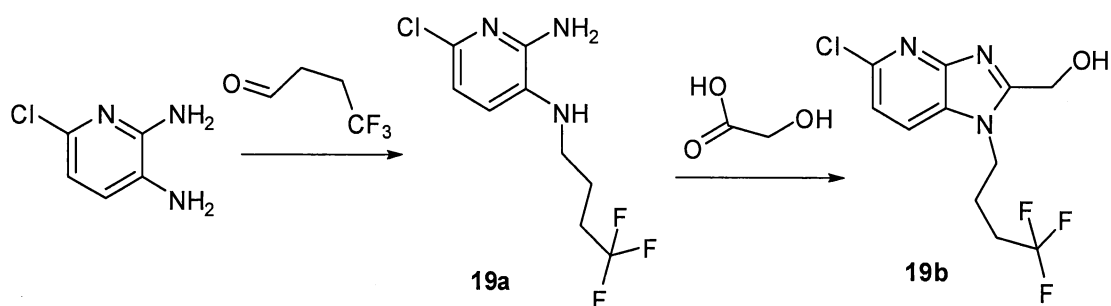
Etyl 5-clo-1-(3-xyanopropyl)indol-2-carboxylat 18a (43,61g, 149,97mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (850mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch chứa lithihydroxit (10,78g, 450mmol) trong nước cất (150mL) được thêm vào. Sau

khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được hòa tan trong 500mL nước và được làm trung hòa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N (450mL). Chất kết tủa màu trắng được lọc ra và được làm khô trong chân không để thu được 39,8g (hiệu suất định lượng) axit 5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-indol-2-carboxylic 18b. $m/z = 262 (M+H)^+$.

Bước 3: Tổng hợp 4-(5-clo-2-(hydroxymetyl)-1H-indol-1-yl)butannitril (hợp chất trung gian 18c)

Axit 5-clo-1-(3-xyanopropyl)indol-2-carboxylic 18b (39,4g, 149,98mmol) và bazo Hunigs (51,69mL, 300mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (550mL) và được khuấy ở -10°C trong môi trường khí nitơ. Sau đó, dung dịch chứa isobutylchloroformat trong tetrahydrofuran (50mL) được thêm vào theo từng giọt và tiếp tục khuấy trong một giờ ở -10°C và một giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, natriborohydrua (17,02g, 450mmol) được thêm vào theo từng phần ở -10°C và được khuấy trong một giờ, sau đó nước cất (200mL) được thêm một cách cẩn thận vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy trong một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được làm trung hòa bằng axit xitric 10% trong nước, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit với heptan/ diclometan/metanol 50/50/0 $\rightarrow$ 0/100/0 $\rightarrow$ 0/99/1 làm gradien. Các phân đoạn tương ứng được làm bay hơi để thu được 23,9g (hiệu suất 64%) 4-(5-clo-2-(hydroxymetyl)-1H-indol-1-yl)butannitril 18c dưới dạng chất bột màu trắng. $m/z = 248 (M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 19b: Tổng hợp (5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metanol



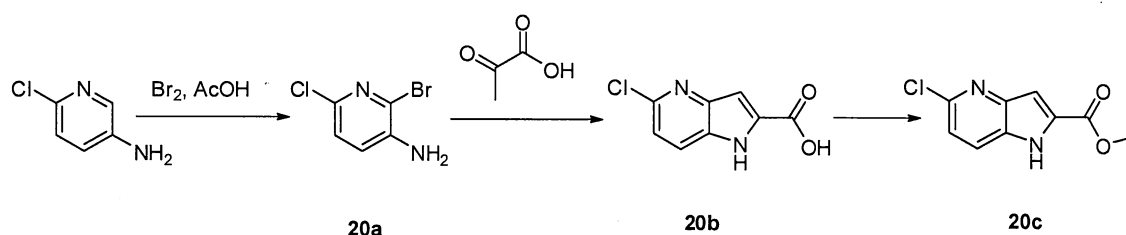
Bước 1: 6-clo- N^3 -(4,4,4-triflobutyl)-pyridin-2,3-diamin (hợp chất trung gian 19a)

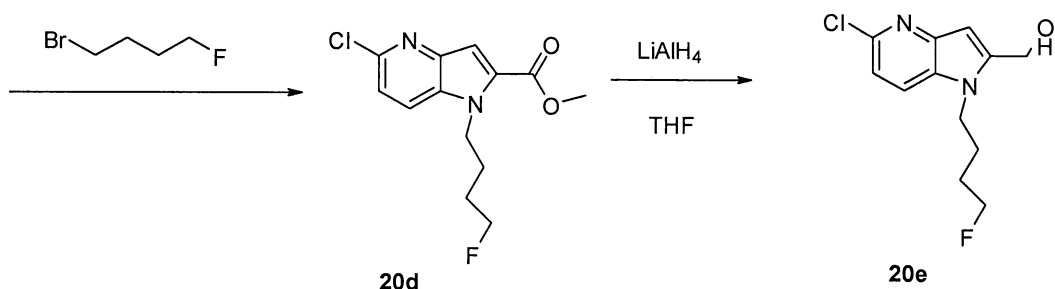
6-clopyridin-2,3-diamin (5g, 34,82mmol) được hòa tan trong diclometan (200mL), axit axetic (20 giọt) và 4,4,4-triflobutanol (4,38g, 34,8mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút, và sau đó natri triaxetoxhydroborat (22,14g, 104,5mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và dung dịch chứa Na_2CO_3 50% được thêm vào theo từng giọt cho đến khi dừng phát triển khí. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng cách sử dụng heptan/EtOAc 7/3 đến EtOAc tinh khiết. Hợp chất trung gian 6-clo-N3-(4,4,4-triflobutyl)-pyridin-2,3-diamin 19a được thu hồi dưới dạng chất rắn màu trắng và được làm khô trong chân không qua đêm (6,16g, 70%). $m/z = 254$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Tổng hợp (5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metanol (hợp chất trung gian 19b)

Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 19a (5,68g, 22,46mmol) và axit 2-hydroxyaxetic (4,27g, 56,2mmol) được khuấy ở 150°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và được xử lý cẩn thận bằng axit clohydric 3N. Hỗn hợp thu được được tạo tính bazơ bằng dung dịch nước amoniac và được chiết bằng CH_2Cl_2 (300mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit bằng cách sử dụng CH_2Cl_2 đến EtOAc để thu được 4,27g (65%) (5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metanol 19b dưới dạng chất rắn màu nâu. $m/z = 294$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,00 (s, 2 H), 1,12 - 1,23 (m, 2 H), 1,83 - 1,99 (m, 2 H), 2,12 - 2,31 (m, 2 H), 2,91 (spt, $J=3,50$ Hz, 1 H), 4,38 - 4,54 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,13 (dd, $J=5,27, 0,50$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H), 8,36 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 20e: Tổng hợp (5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-2-yl)metanol





Bước 1: Tổng hợp 2-bromo-6-clopyridin-3-amin (hợp chất trung gian 20a)

Brom (24,86g, 155,57mmol) được thêm vào dung dịch chứa 6-clopyridin-3-amin (20,00g, 155,57mmol) và natri axetat (25,52g, 311,14mmol) trong axit axetic (383mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, axit axetic được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi, thu được 32,20g sản phẩm 20a mong muốn (99,8%). $m/z = 206,96$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, mô hình Cl+Br.

Bước 2: Tổng hợp axit 5-clo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-carboxylic (hợp chất trung gian 20b)

Axit 2-oxopropanoic (36,22g, 411,31mmol), paladi(II)axetat (7,74g, 34,15mmol) và Et_3N (69,11g, 682,94mmol) được thêm vào dung dịch chứa 2-bromo-6-clopyridin-3-amin 20a (32,20g, 155,21mmol) và TPP (35,83g, 136,59mmol) trong DMF khô (300mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C qua đêm. Sau đó, dung môi được làm bay hơi, nước được thêm vào, và lớp nước được rửa bằng EtOAc. Lớp nước này được axit hóa bằng HCl đặc. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô, thu được 25,21g sản phẩm 20b mong muốn (82,6%). $m/z = 197,1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, mô hình Cl.

Bước 3: Tổng hợp metyl 5-clo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 20c)

Axit 5-clo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-carboxylic 20b (25,20g, 128,18mmol) được thêm vào hỗn hợp hồi lưu chứa axit sulfuric (20mL) và metanol (400mL). Hỗn hợp này được đun hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm bay hơi, và dung dịch NaHCO_3 lạnh được thêm vào đến độ pH bazơ. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô, thu được 16,15g sản phẩm 20c mong muốn (59,8%). $m/z = 211,17$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, mô hình Cl.

Bước 4: Tổng hợp methyl 5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-2-carboxylat (hợp chất trung gian 20d)

Xesi cacbonat (4g, 12,2mmol) và 1-bromo-4-flobutan (1,3mL, 12,2mmol) được thêm liên tiếp vào dung dịch chứa methyl 5-clo-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-2-carboxylat 20c (2,9g, 12,2mmol) trong DMF (50mL). Hỗn hợp thu được được làm nóng ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào nước đá, và sản phẩm được chiết 3 lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để thu được sản phẩm đích 20d dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Sản phẩm này được sử dụng ở nguyên dạng trong bước tiếp theo. $m/z = 313$ (M+H)⁺, mô hình Cl.

Bước 5: Tổng hợp (5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-2-yl)metanol (hợp chất trung gian 20e)

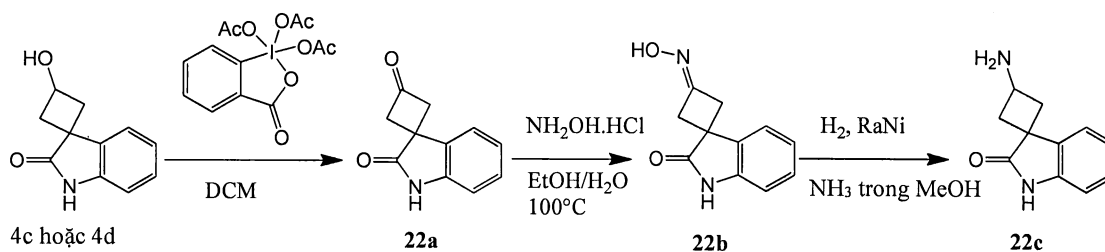
Dung dịch 1M của lithi nhôm hydrua (11,96mL, 11,96mmol) được thêm vào dung dịch chứa methyl 5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-2-carboxylat 20d (3,82g, 10,8mmol) trong THF khô (100mL) ở -75°C. Sau đó, bể làm lạnh được lấy ra, và hỗn hợp phản ứng này được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. EtOAc được thêm vào, theo sau là dung dịch NH₄Cl bão hòa. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để thu được chất dầu màu vàng, chất này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được sản phẩm đích (5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-2-yl)metanol 20e (2,8g, 98%). $m/z = 257$ (M+H)⁺, mô hình Cl.

Hợp chất trung gian 21 b và 21c: Tổng hợp 4-(5-clo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]-imidazol-1-yl)butannitril (hợp chất trung gian 21b) và 4-(6-clo-2-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril (hợp chất trung gian 21c)

Hỗn hợp chứa 4-clobenzen-1,2-diamin (105g, 736mmol, 1 eq.) và axit hydroxyaxetic (112g, 2 eq.) trong xylen (1500mL) được khuấy ở 150°C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến 60°C và được xử lý bằng HCl 3N (480mL), sau đó được bazơ hóa đến độ pH=7-8 bằng cách thêm dung dịch nước amoniac. Hỗn hợp này được lọc, và chất rắn được thu lại, được rửa bằng H₂O và tert-butyl methyl ete để thu được 123g (hiệu suất 82%) (5-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol 21a.

Hỗn hợp chứa (5-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol 21a (500mg, 2,738mmol, 1 eq.), 4-bromobutyronitril (466mg, 1,15 eq.), xesi cacbonat (1,338g, 1,5 eq.) và kali iodua (45mg, 0,1 eq.) trong axetonitril (5mL) được đun hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không, và phần cặn được xử lý bằng etyl axetat (30mL) và nước muối (20mL). Lớp hữu cơ đã được tách được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (dung môi rửa giải: CH_2Cl_2 : metanol từ 1:0 đến 15:1) để thu được 732mg (54%) hỗn hợp gồm hai chất đồng phân cấu trúc 21b và 21c với tỷ lệ 1/1. Hỗn hợp này được tách tiếp bằng kỹ thuật SFC để thu được chất đồng phân cấu trúc 21b tinh khiết.

-62-



Bước 1

Dess-martin periodinan (16,8g, 1,5 eq.) được thêm vào rượu 4c hoặc 4d (5g, 26,425mmol) trong DCM ở 0°C. Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc ra, và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (50mL) và dung dịch NaS₂O₃ (50mL) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 30 phút, lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô trong chân không để thu được spiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2',3-dion 22a mong muốn dưới dạng hỗn hợp raxemic, hỗn hợp này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 2

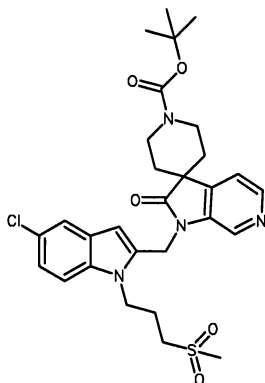
Hỗn hợp chứa keton 22a (2g, 10,68mmol), natri cacbonat (3,397g, 3 eq.) và hydroxylamin hydroclorua (1,485g, 2 eq.) trong EtOH/H₂O (1/1, 100mL) được làm nóng ở 100°C trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và chất kết tủa thu được được lọc ra, được rửa bằng nước và được làm khô trong lò chân không để thu được 3-(hydroxyimino)spiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-on 22b (1,5g, hiệu suất 69%).

Bước 3

Oxim 22b được hydro hóa qua RaNi (435mg, 1 eq.) trong NH₃ 7N trong MeOH (50mL) qua đêm. Sau đó, dung dịch này được lọc qua decalit và được cô trong chân không. Sau đó, sản phẩm thô được tán trong Et₂O, và chất rắn thu được được lọc ra và được làm khô trong lò để thu được aminospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-on 22c (1,3g, hiệu suất 85%) dưới dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân.

Tổng hợp hợp chất cuối

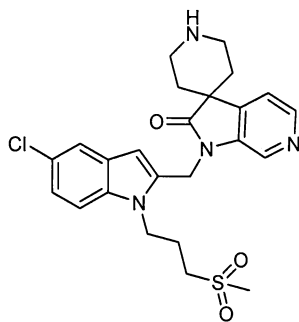
Hợp chất 1: Tổng hợp tert-butyl 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat



Hợp chất 1

DIAD (3,869mL, 19,88mmol) được thêm vào hỗn dịch chứa {5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}metanol 17b (4000mg, 13,25mmol), tert-butyl 2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat 10c (4423mg, 14,58mmol) và TPP (4172mg, 15,91mmol) trong THF khô (92mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. THF được làm bay hơi, và sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột. Sau khi làm bay hơi các phân đoạn có liên quan, phần cặn được tái kết tinh trong nước. Các tinh thể tạo thành được lọc ra và được rửa bằng một lượng nước và heptan để thu được sản phẩm 1 nêu trong tiêu đề dưới dạng chất bột màu be (1231mg, Y = 15,8%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,80 (t, J=5,50 Hz, 4 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,14 - 3,25 (m, 2 H) 3,60 - 3,83 (m, 4 H) 4,37 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 7,16 (dd, J=8,69, 2,09 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); m/z = 587,23(M+H)⁺+ mô hình Cl.

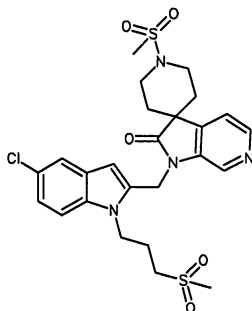
Hợp chất 2: Tổng hợp 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}-metyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on



Hợp chất 2

TFA (2,872mL, 37,53mmol) được thêm vào dung dịch chứa *tert*-butyl 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1*H*-indol-2-yl}metyl)2'-oxo-1',2'-dihydro-1*H*-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-*c*]pyridin]-1-carboxylat 1 (3,39g, 3,75mmol) trong DCM (20mL), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, nước được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng này được bazơ hóa bằng dung dịch Na₂CO₃. DCM được làm bay hơi, và hỗn dịch nước còn lại được khuấy trong 3 giờ. Chất rắn được lọc ra, được rửa bằng nước, và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được chất dầu thủy tinh màu hồng. Sản phẩm này được tán trong diethyl ete để thu được sản phẩm 2 mong muốn dưới dạng chất bột màu hồng, chất này được làm khô trong lò chân không (466mg, 23,7%); ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62 - 1,88 (m, 4 H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 2,93 - 3,07 (m, 5 H) 3,11 - 3,24 (m, 4 H) 4,38 (t, *J*=7,48 Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,33 (s, 1 H) 7,16 (dd, *J*=8,69, 2,09 Hz, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 2 H) 7,64 (d, *J*=4,84 Hz, 1 H) 8,29 - 8,42 (m, 2 H); *m/z* = 487,27 (M+H)⁺ mô hình Cl.

Hợp chất 3: Tổng hợp 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1*H*-indol-2-yl}metyl)-1-(metylsulfonyl) spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-*c*]pyridin]-2'(1*H*)-on

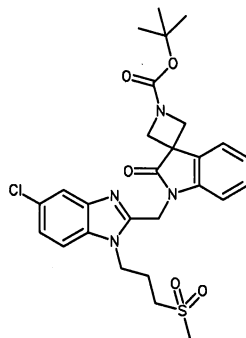


Hợp chất 3

1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1*H*-indol-2-yl}metyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-*c*] pyridin]-2'(1*H*)-on 2 (500mg, 0,72mmol) được hòa tan trong DCM (5mL), sau đó metansulfonyl clorua (0,11mL, 1,44mmol) và Et₃N (0,30mL, 2,16mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng này được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO₃. Sản phẩm được chiết bằng DCM (2 lần). Các lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột điều chế để thu được sản phẩm 3 mong muốn (172mg, *Y* = 42,4%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,88 - 2,16 (m, 6 H) 3,00 (s, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 3,17 - 3,26 (m, 2 H) 3,41 - 3,51 (m, 2 H) 3,52 - 3,64 (m, 2 H) 4,38 (t, *J*=7,48 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,38 (s, 1 H) 7,16 (dd, *J*=8,69,

2,09 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H); m/z = 565,03 (M+H)⁺⁺ mô hình Cl.

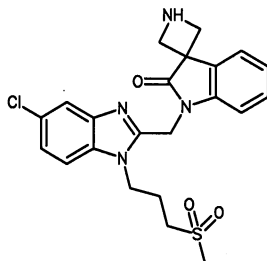
Hợp chất 4: Tổng hợp tert-butyl 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-carboxylat



Hợp chất 4

Tert-butyl 2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-carboxylat 3f (1000mg, 3,65mmol) được hòa tan trong DMF khô (23mL), sau đó axit 5-clo-2-(clometyl)-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol clohydric 15e(1304mg, 3,64mmol) và xesi cacbonat (3563mg, 3,56mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước đá được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Chất rắn tạo thành được lọc ra và được rửa bằng nước và một ít ete. Sau khi làm khô trong lò chân không, sản phẩm 4 mong muốn được thu nhận dưới dạng chất rắn màu hồng (1695mg, Y = 81,5%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,19 - 3,25 (m, 2 H) 4,03 - 4,19 (m, 4 H) 4,47 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 7,13 (td, J=7,48, 0,88 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,65 - 7,69 (m, 3 H); m/z = 559,21(M+H)⁺⁺ mô hình Cl.

Hợp chất 5: Tổng hợp 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1H)-on

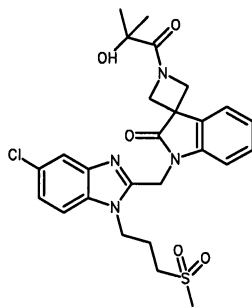


Hợp chất 5

TFA (1mL, 5 eq.) được thêm vào dung dịch chứa tert-butyl 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-carboxylat 4 (1,5g, 2,63mmol) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ

trong phòng. Sau 12 giờ, TFA (2mL) nữa được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ. Sau đó, phản ứng được trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 . DCM được làm bay hơi, và chất rắn tạo thành được lọc ra và được rửa bằng nước và ete để thu được muối TFA của sản phẩm 5 mong muốn dưới dạng chất bột màu xám (1,303g, Y = 86,5%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,11 - 2,26 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,19 - 3,28 (m, 2 H) 4,16 - 4,35 (m, 4 H) 4,48 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 7,18 - 7,28 (m, 2 H) 7,32 (dd, J=8,80, 1,98 Hz, 1 H) 7,36 (td, J=7,90, 0,88 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 9,27 (br. s., 2 H); m/z = 459,18($\text{M}+\text{H}$) $^{++}$ mô hình Cl.

Hợp chất 6: Tổng hợp 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on

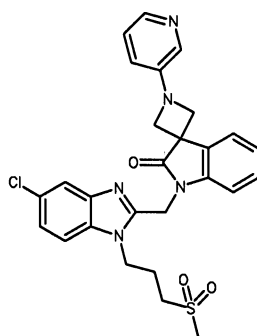


Hợp chất 6

1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on 5 (300mg, 0,50mmol), axit 2-hydroxy-2-metylpropanoic (117mg, 1,12mmol) và Et_3N (0,482mL, 2,80mmol) được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong DMF khô (4mL), trong khi đó DECP (0,188mL, 1,12mmol) được thêm vào theo từng giọt. Tiếp tục khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trong bình kín. Một lượng nước đá được thêm vào, theo sau là dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn dịch thu được được khuấy trong 2 giờ, và chất rắn được lọc ra và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật sắc ký cột rửa giải bằng gradien DCM và MeOH. Tất cả các phân đoạn tinh khiết đều được làm bay hơi để thu được chất bột màu vàng nhạt, chất này được tán tiếp trong ete và được lọc ra để thu được sản phẩm 6 nêu trong tiêu đề (121mg, Y = 42,0%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (s, 3 H) 1,33 (s, 3 H) 2,11 - 2,24 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,18 - 3,27 (m, 2 H) 4,02 - 4,20 (m, 2 H) 4,47 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 4,55 - 4,75 (m, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,25 (s, 1 H) 7,11 - 7,23 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,60 - 7,65 (m, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H); m/z = 545,41 ($\text{M}+\text{H}$) $^{++}$ mô hình Cl.

Hợp chất 7: Tổng hợp 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-

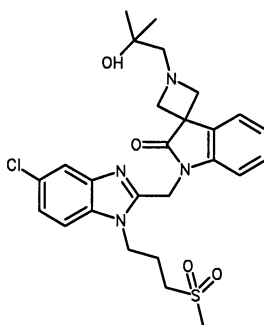
yl)methyl)-1-(pyridin-3-yl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on



Hợp chất 7

Hỗn hợp chứa 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl}spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on 5 (259mg, 0,43mmol) và 3-bromopyridin (0,084mL, 0,87mmol) trong toluen (1,5mL) được loại khí bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 0,01mmol), NaOtBu (52mg, 0,54mmol) và BINAP (20mg, 0,03mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được loại khí lần nữa, và sau đó được làm nóng trong lò vi sóng trong 2 giờ ở 125°C . Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi, được hấp thu trong nước và được chiết bằng DCM. Một số chất không hòa tan được lọc ra. Hai pha này được tách ra, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột điều chế để thu được sản phẩm 7 nêu trong tiêu đề (35mg, $Y = 15,0\%$). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 4,13 - 4,27 (m, 4 H) 4,47 (t, $J=7,48$ Hz, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,99 (ddd, $J=8,25, 2,75, 1,32$ Hz, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,20 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H) 7,25 (dd, $J=8,14, 4,62$ Hz, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,64 - 7,71 (m, 3 H) 7,98 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H) 8,02 (dd, $J=4,62, 1,32$ Hz, 1 H); $m/z = 536,07$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{++}$ mô hình Cl.

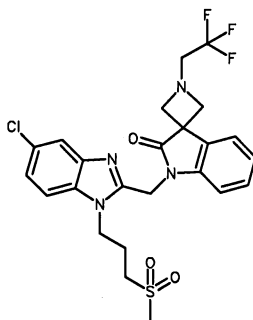
Hợp chất 8: Tổng hợp 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on



Hợp chất 8

Et₃N (0,227mL, 1,63mmol) và 2,2-dimetyloxiran (0,087mL, 0,98mmol) được thêm vào dung dịch chứa 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl}-metyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-on 5 (150mg, 0,33mmol) trong EtOH (20mL) và DMF (5mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 60°C trong 40 giờ. Việc làm nóng được dừng lại, và nước đá được thêm vào. EtOH được làm bay hơi. Chất rắn tạo thành được lọc và được rửa bằng nước và ete để thu được chất bột màu xám. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được sản phẩm 8 nêu trong tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô trong lò chân không (74mg, Y = 39,2%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 (s, 6 H) 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 2,46 (s, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,17 - 3,25 (m, 2 H) 3,54 (q, *J*=7,04 Hz, 4 H) 4,12 (s, 1 H) 4,45 (t, *J*=7,37 Hz, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,23 - 7,28 (m, 1 H) 7,30 (dd, *J*=8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,64 - 7,68 (m, 2 H) 7,73 - 7,77 (m, 1 H); *m/z* = 531,09 (M+H)⁺⁺ mô hình Cl.

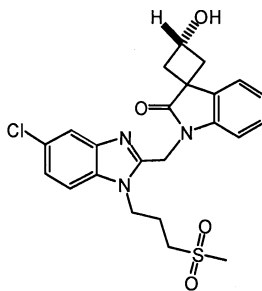
Hợp chất 9: Tổng hợp 1'-[[5-clo-1-(3-metylsulfonylpropyl)benzimidazol-2-yl]metyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on



Hợp chất 9

Dung dịch chứa 1'-[[5-clo-1-(3-metylsulfonylpropyl)benzimidazol-2-yl]metyl]spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on 5 (573mg, 1mmol), 2,2,2-trifloetyl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflobutan-1-sulfonat (382mg, 1mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,52mL, 3mmol) được khuấy trong dioxan (10mL) ở 50°C qua ngày cuối tuần. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khi khô, và phần cặn được làm kết tinh trong etanol/axetonitril 100/1. Các tinh thể màu trắng nhạt được thu lại bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm 9 nêu trong tiêu đề (420mg, 77%). ¹H NMR (360MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,13 (m, *J*=8,1 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,22 (m, *J*=15,4 Hz, 2 H), 3,42 (q, *J*=10,0 Hz, 2 H), 3,64 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H), 3,75 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,46 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 7,07 - 7,22 (m, 2 H), 7,31 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,62 - 7,79 (m, 3 H); *m/z* = 540,99 (M+H)⁺⁺ mô hình Cl; điểm nóng chảy: 200,68°C.

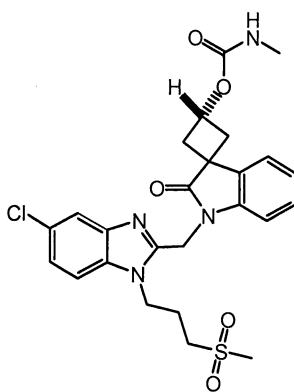
Hợp chất 12: Tổng hợp (1*R*,3*R*)-1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-hydroxyspiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-on



Hợp chất 12

(3*R*)-1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl}metyl)-3-hydroxyspiro[xyclobutan-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-on 12 được tổng hợp theo các điều kiện phản ứng được sử dụng để tổng hợp hợp chất 4, bằng cách sử dụng (3*R*)-hydroxyspiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-on 4d thay cho tert-butyl 2'-oxo-1',2'-dihydro-1*H*-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-carboxylat 3f và được thu nhận dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt với hiệu suất là 82%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,27 - 2,38 (m, 2 H) 2,60 - 2,72 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 4,46 (t, *J*=7,48 Hz, 2 H) 4,50 - 4,62 (m, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 5,45 (d, *J*=6,82 Hz, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,30 (dd, *J*=8,80, 1,98 Hz, 1 H) 7,45 - 7,55 (m, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H); *m/z* = 474,05 (*M*+*H*)⁺; MP = 209,84°C.

Hợp chất 104: Tổng hợp (1*R*,3*R*)-1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl metylcarbamat

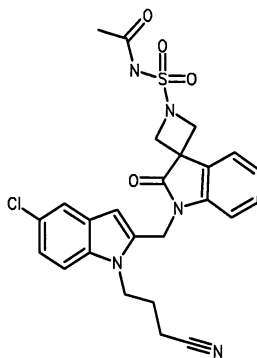


Hợp chất 104

Dung dịch chứa (3*R*)-1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl}metyl)-3-hydroxyspiro[xyclobutan-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-on 12 (100mg, 0,205mmol), trietylamin (0,142mL, 1,023mmol) và *N,N'*-disuxinimidyl cacbonat (210mg, 0,82mmol) trong DCM (1,5mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch 2*M* của metyl amin (1,54mL, 3,07mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được

khuấy tiếp trong 30 phút. Sau đó, nó được cô, và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng gradien của MeOH (0 đến 5%) trong DCM để thu được 110mg (hiệu suất 99%) 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl)metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[xyzlobutan-1,3'-indol]-3-yl metylcarbamat 104 dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,16 (quin, J=7,59 Hz, 2 H) 2,45 - 2,52 (m, 2 H) 2,59 (d, J=4,62 Hz, 3 H) 2,73 - 2,82 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 4,47 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 5,25 - 5,35 (m, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 3 H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 2 H); m/z = 531,15 (M+H)+.

Hợp chất 117: Tổng hợp N-[(1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1*H*-indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1*H*-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-yl)sulfonyl]axetamit

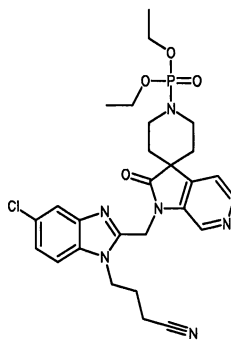


Hợp chất 117

Hỗn hợp chứa 4-{5-clo-2-[(2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2*H*)-yl)metyl]-1*H*-indol-1-yl}butannitril 59 (588mg, 1,133mmol) và sulfamit (326mg, 3,4mmol) trong dioxan (20mL) được làm nóng trong lò vi sóng ở 160°C trong suốt 40 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, và phần cặn được tái kết tinh từ metanol. Sau đó, nguyên liệu thô này (212mg, 0,438mmol) được tái hòa tan trong DCM (30mL), và axetic anhydrit (82μL, 0,876mmol), *N*-metylmorpholin (96μL, 0,876mmol) và DMAP (3,7mg, 0,03mmol) được thêm vào. Sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hai đương lượng nữa của axetic anhydrit và *N*-metylmorpholin được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau đó, nó được làm dừng bằng MeOH (1mL) và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng gradien của MeOH (0 đến 5%) trong DCM để thu được 140mg (hiệu suất 58%) *N*-[(1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1*H*-indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1*H*-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-yl)sulfonyl]axetamit 117 dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,58 (t, J=7,4

Hz, 2 H), 4,25 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 4,27 - 4,35 (m, 2 H), 4,40 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 7,08 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,11 - 7,21 (m, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,58 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 10,84 - 10,85 (m, 0 H), 11,75 (br. s., 2 H); m/z = 524 (M-H)⁻; MP = 182,85°C.

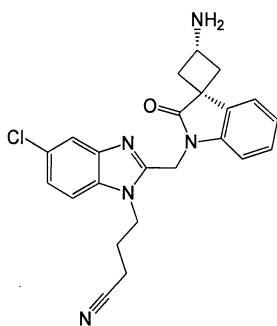
Hợp chất 115: Tổng hợp Diethyl (1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)-phosphonat



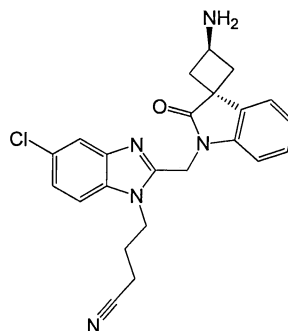
Hợp chất 115

Hỗn hợp chứa 4-(5-clo-2-((2'-oxospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'*H*)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril hydroclorua 84 (500mg, 0,985mmol), dietoxyxyanophosphonat (0,448mL, 3 eq.) và triethylamin (0,411mL, 3 eq.) trong DMF (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng DCM và được rửa bằng nước. Sau đó, các chất hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được cô trong chân không và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng gradien của MeOH (0 đến 10%) trong DCM, theo sau là bước tinh chế bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP Vydac Denali C18 - 10μm, 200g, 5cm), pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, CH₃CN), để thu được 320mg (hiệu suất 56%) diethyl (1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)phosphonat 115. m/z = 571 (M+H)⁺.

Hợp chất 148 và 149: Tổng hợp 4-(2-(((1*r*,3*r*)-3-amino-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-1'-yl)metyl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril và 4-(2-(((1*s*,3*s*)-3-amino-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-1'-yl)metyl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril



148

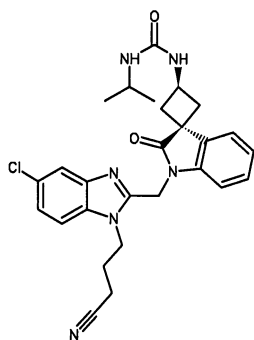


149

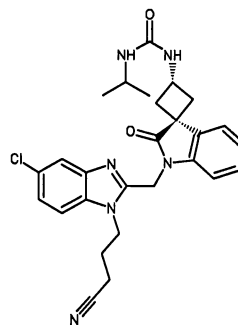
Natri hydrua (79mg, 2 eq.) được thêm vào dung dịch chứa amin 22c (194mg, 1,035mmol) trong DMF khô (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, axit 4-(5-clo-2-(clometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril clohydric (332mg, 1 eq.) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, sản phẩm thô được lọc ra, và dịch lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật SFC điều chế (pha tĩnh: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250mm, pha động: CO₂, iPrOH với iPrNH₂ 0,2%), để thu được các chất đồng phân tinh khiết 148 (85mg, hiệu suất 19%) và 149 (158mg, hiệu suất 35%).

Đối với 148: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,91 - 2,10 (m, 2 H) 2,13 - 2,27 (m, 2 H) 2,55 - 2,71 (m, 4 H) 3,78 (quin, J=8,03 Hz, 1 H) 4,38 (t, J=7,59 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 7,08 (td, J=8,10, 1,54 Hz, 2 H) 7,20 (td, J=7,70, 1,32 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J=8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,53 - 7,70 (m, 3 H); m/z = 420 [M+H]⁺. Đối với 149: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,80 - 2,20 (m, 4 H) 2,20 - 2,34 (m, 2 H) 2,36 - 2,47 (m, 2 H) 2,59 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 3,77 - 3,95 (m, 1 H) 4,36 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 7,00 - 7,14 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 7,29 (dd, J=8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=1,76 Hz, 1 H).

Hợp chất 143 và 144: Tổng hợp 1-((1s,3s)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl)-3-isopropylure và 1-((1r,3r)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl)-3-isopropylure



143



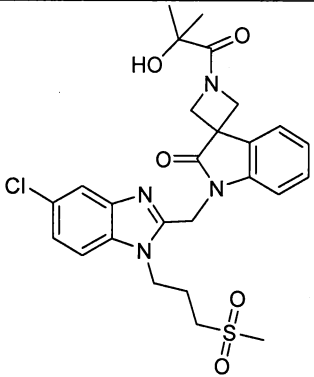
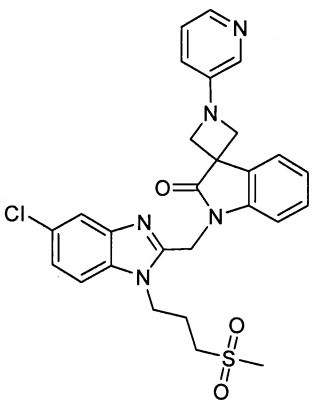
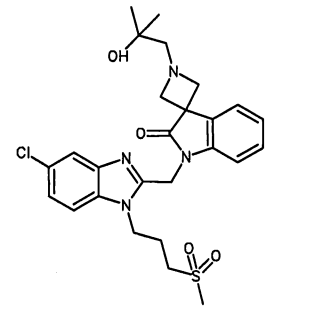
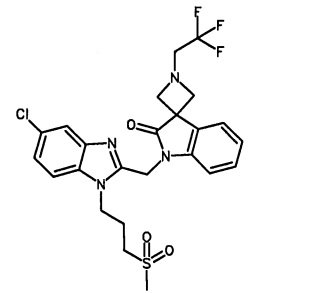
144

Hỗn hợp chứa 4-(2-(3-amino-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril (hỗn hợp raxemic, 500mg, 1,191mmol), 2-isoxyanatopropan (0,14mL, 1,2 eq.) và DIPEA (3,175mL, 2 eq.) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được tinh chế bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP Vydac Denali C18 - 10 μ m, 200g, 5cm), pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, CH₃CN) để thu được hỗn hợp tinh khiết của các chất đồng phân đối ảnh, các chất này được tách ra sau đó bằng kỹ thuật SFC điều chế (pha tĩnh: Chiralpak Diacel AD 30 x 250mm), pha động: CO₂, MeOH với iPrNH₂ 0,2%), thu được 240mg (hiệu suất 40%) 143 và 122mg (hiệu suất 20%) 144.

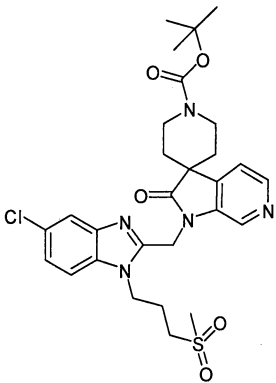
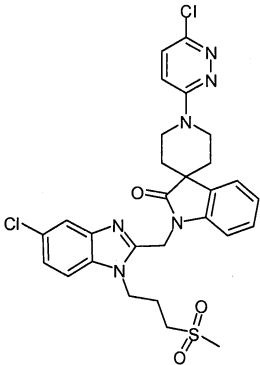
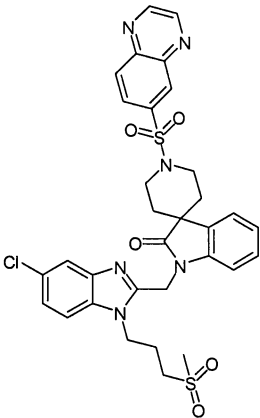
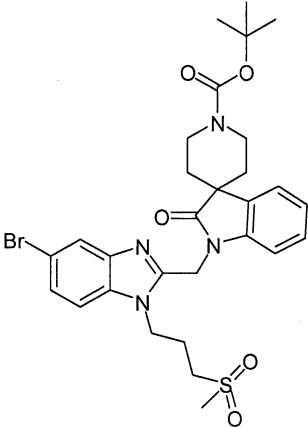
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo các quy trình nêu trên và theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực hóa học.

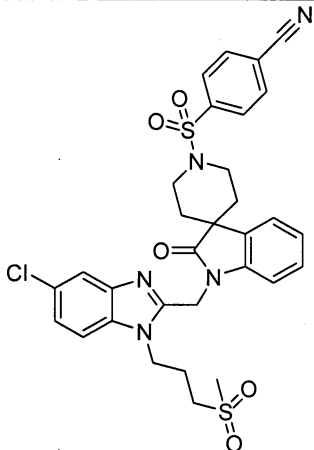
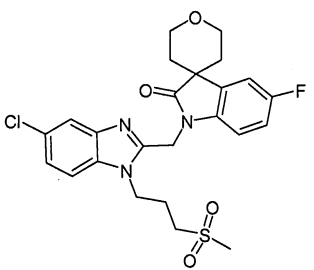
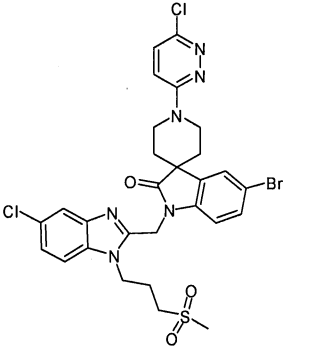
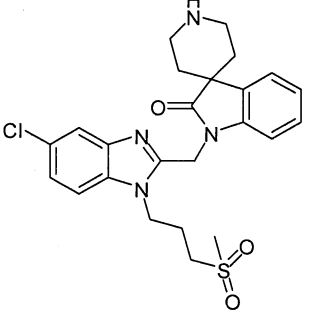
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
1		<i>tert</i>-butyl 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1<i>H</i>-indol-2-yl}metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1<i>H</i>-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-<i>c</i>]pyridin]-1-carboxylat ¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,80 (t, <i>J</i>=5,50 Hz, 4 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,14 - 3,25 (m, 2 H) 3,60 - 3,83 (m, 4 H) 4,37 (t, <i>J</i>=7,48 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 7,16 (dd, <i>J</i>=8,69, 2,09 Hz, 1 H) 7,53 (d, <i>J</i>=1,98 Hz, 1 H) 7,55 (d, <i>J</i>=8,80 Hz, 1 H) 7,69 (d, <i>J</i>=4,62 Hz, 1 H) 8,33 (d, <i>J</i>=4,84 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 587,23(<i>M</i>+<i>H</i>)⁺⁺ mô hình Cl.

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
2		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}-metyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,62 - 1,88 (m, 4 H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 2,93 - 3,07 (m, 5 H) 3,11 - 3,24 (m, 4 H) 4,38 (t, $J=7,48$ Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,33 (s, 1 H) 7,16 (dd, $J=8,69$, 2,09 Hz, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 2 H) 7,64 (d, $J=4,84$ Hz, 1 H) 8,29 - 8,42 (m, 2 H); m/z = 487,27 (M+H) $^{++}$ mô hình Cl.
3		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}-metyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,88 - 2,16 (m, 6 H) 3,00 (s, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 3,17 - 3,26 (m, 2 H) 3,41 - 3,51 (m, 2 H) 3,52 - 3,64 (m, 2 H) 4,38 (t, $J=7,48$ Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,38 (s, 1 H) 7,16 (dd, $J=8,69$, 2,09 Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=1,98$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=4,84$ Hz, 1 H) 8,36 (d, $J=4,84$ Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H); m/z = 565,03 (M+H) $^{++}$ mô hình Cl.
4		tert-butyl 1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-carboxylat ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,19 - 3,25 (m, 2 H) 4,03 - 4,19 (m, 4 H) 4,47 (t, $J=7,48$ Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 7,13 (td, $J=7,48$, 0,88 Hz, 1 H) 7,19 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,65 - 7,69 (m, 3 H); m/z = 559,21(M+H) $^{++}$ mô hình Cl.
5		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,11 - 2,26 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,19 - 3,28 (m, 2 H) 4,16 - 4,35 (m, 4 H) 4,48 (t, $J=7,48$ Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 7,18 - 7,28 (m, 2 H) 7,32 (dd, $J=8,80$, 1,98 Hz, 1 H) 7,36 (td, $J=7,90$, 0,88 Hz, 1 H) 7,66 (d, $J=1,98$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=6,82$ Hz, 1 H) 9,27 (br. s., 2 H); m/z = 459,18(M+H) $^{++}$ mô hình Cl.

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
6		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)-1-(2-hydroxy-2-metyl-propanoyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (s, 3 H) 1,33 (s, 3 H) 2,11 - 2,24 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,18 - 3,27 (m, 2 H) 4,02 - 4,20 (m, 2 H) 4,47 (t, $J=7,37$ Hz, 2 H) 4,55 - 4,75 (m, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,25 (s, 1 H) 7,11 - 7,23 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,60 - 7,65 (m, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H); m/z = 545,41 ($M+H$) $^{++}$ mô hình Cl
7		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)-1-(pyridin-3-yl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 4,13 - 4,27 (m, 4 H) 4,47 (t, $J=7,48$ Hz, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,99 (ddd, $J=8,25$, 2,75, 1,32 Hz, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,20 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H) 7,25 (dd, $J=8,14$, 4,62 Hz, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,64 - 7,71 (m, 3 H) 7,98 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H) 8,02 (dd, $J=4,62$, 1,32 Hz, 1 H); m/z = 536,07 ($M+H$) $^{++}$ mô hình Cl
8		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)-1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (s, 6 H) 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 2,46 (s, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,17 - 3,25 (m, 2 H) 3,54 (q, $J=7,04$ Hz, 4 H) 4,12 (s, 1 H) 4,45 (t, $J=7,37$ Hz, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,23 - 7,28 (m, 1 H) 7,30 (dd, $J=8,58$, 1,98 Hz, 1 H) 7,64 - 7,68 (m, 2 H) 7,73 - 7,77 (m, 1 H); m/z = 531,09 ($M+H$) $^{++}$ mô hình Cl
9		1'-[[5-clo-1-(3-metylsulfonylpropyl)benzimidazol-2-yl]-metyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on ^1H NMR (360MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,13 (m, $J=8,1$ Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,22 (m, $J=15,4$ Hz, 2 H), 3,42 (q, $J=10,0$ Hz, 2 H), 3,64 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 3,75 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,46 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 7,07 - 7,22 (m, 2 H), 7,31 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,79 (m, 3 H); m/z = 540,99 ($M+H$) $^{++}$ mô hình Cl; điểm nóng chảy: 200,68°C

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
10		1-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]-imidazol-2-yl)metyl)-6-flo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,63 - 1,92 (m, 4 H) 2,12 - 2,26 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 3,76 - 3,90 (m, 2 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 4,46 (t, <i>J</i> =6,93 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,82 - 6,91 (m, 1 H) 7,14 (dd, <i>J</i> =9,57, 1,65 Hz, 1 H) 7,31 (dd, <i>J</i> =8,36, 1,32 Hz, 1 H) 7,60 (dd, <i>J</i> =7,92, 5,72 Hz, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =1,32 Hz, 1 H) 7,67 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 506,13 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ mô hình Cl MP = 207,14°C
11		(3 <i>S</i>)-1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl}metyl)-3-hydroxyspiro[xyclobutan-1,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,00 - 2,17 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 4 H) 2,99 (s, 3 H) 3,15 - 3,25 (m, 2 H) 4,45 (t, <i>J</i> =7,26 Hz, 2 H) 4,63 - 4,79 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 5,57 (br. s., 1 H) 7,00 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,26 (m, 1 H) 7,30 (dd, <i>J</i> =8,69, 1,87 Hz, 1 H) 7,50 (d, <i>J</i> =7,26 Hz, 1 H) 7,62 - 7,71 (m, 2 H) <i>m/z</i> = 474,05(<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ mô hình Cl; MP = 232,91°C
12		(3 <i>R</i>)-1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl}metyl)-3-hydroxyspiro[xyclobutan-1,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,27 - 2,38 (m, 2 H) 2,60 - 2,72 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 4,46 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 4,50 - 4,62 (m, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 5,45 (d, <i>J</i> =6,82 Hz, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,30 (dd, <i>J</i> =8,80, 1,98 Hz, 1 H) 7,45 - 7,55 (m, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 474,05 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ mô hình Cl; MP = 209,84°C
13		1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]-imidazol-2-yl)metyl)-1-(quinoxalin-6-ylsulfonyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 2,21 - 2,35 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 3,00 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 2 H), 3,44 - 3,56 (m, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 2 H), 4,36 - 4,47 (m, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 7,10 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 1 H), 7,24 (m, <i>J</i> =1,8 Hz, 2 H), 7,69 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H), 8,15 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,0 Hz, 1 H), 8,33 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,66 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,99 - 9,07 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 681 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ mô hình Cl

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
14		<i>tert</i> -butyl 1'-((5-clo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 1,79 (m, <i>J</i> =5,6, 5,6 Hz, 4 H), 2,18 (m, <i>J</i> =7,6, 7,6 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 3,61 - 3,81 (m, 4 H), 4,47 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 7,31 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 3 H), 8,33 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 589 (M+H) ⁺ mô hình Cl
15		1-((5-clo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-(6-clopyridazin-3-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,83 - 1,98 (m, 4 H), 2,13 - 2,25 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 3,92 - 4,13 (m, 4 H), 4,48 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 7,05 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,23 - 7,35 (m, 2 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H) <i>m/z</i> = 600 (M+H) ⁺ mô hình Cl
16		1-((5-clo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-(quinoxalin-6-ylsulfonyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,85 (m, <i>J</i> =14,1 Hz, 2 H), 2,03 - 2,15 (m, 4 H), 2,93 (s, 3 H), 3,11 - 3,19 (m, 2 H), 3,28 (td, <i>J</i> =11,6, 2,9 Hz, 2 H), 3,62 - 3,74 (m, 2 H), 4,36 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 7,02 (td, <i>J</i> =7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,12 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,27 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,0 Hz, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H), 8,51 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 9,10 - 9,19 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 680 (M+H) ⁺ mô hình Cl
17		<i>tert</i> -butyl 1'-((5-bromo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,51 (s, 9 H), 1,73 - 1,91 (m, 4 H), 2,23 - 2,35 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,11 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 2 H), 3,72 - 3,91 (m, 4 H), 4,49 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,29 (m, <i>J</i> =8,5 Hz, 2 H), 7,28 - 7,28 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,92 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 632 (M+H) ⁺ mô hình Br

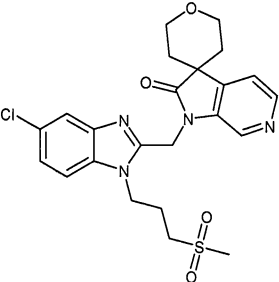
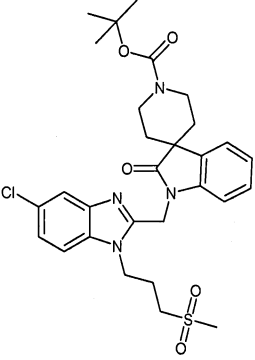
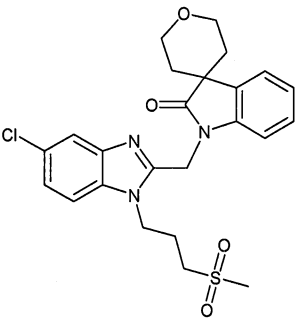
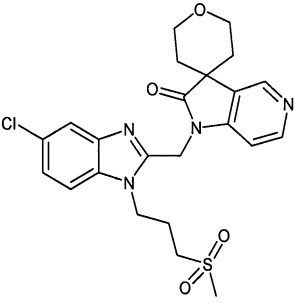
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
18		4-(1-((5-clo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]-imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-ylsulfonyl) benzonitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,83 (d, <i>J</i> =14,1 Hz, 2 H), 1,98 - 2,22 (m, 4 H), 2,97 (s, 3 H), 3,13 - 3,28 (m, 4 H), 3,53 - 3,63 (m, 2 H), 4,40 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 6,99 - 7,08 (m, 1 H), 7,13 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> =8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,36 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 8,15 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 653 (M+H) ⁺ mô hình Cl
19		1-((5-clo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]-imidazol-2-yl) methyl)-5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72 - 1,82 (m, 2 H), 1,89 (m, <i>J</i> =18,2, 4,2, 4,2 Hz, 1 H), 2,17 (m, <i>J</i> =7,6, 7,6, 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 3,01 (s, 3 H), 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 3,78 - 3,90 (m, 2 H), 4,07 (ddd, <i>J</i> =11,7, 8,9, 3,2 Hz, 2 H), 4,46 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,31 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,53 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 506 (M+H) ⁺ mô hình Cl
20		5-bromo-1-((5-clo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>] imidazol-2-yl)methyl)-1'-(6-clopyridazin-3-yl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,81 - 1,90 (m, 2 H), 1,94 - 2,04 (m, 2 H), 2,18 (m, <i>J</i> =7,3, 7,3 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 3,87 - 3,99 (m, 2 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 4,47 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 7,16 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,31 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 679 (M+H) ⁺ mô hình Cl/Br
21		1-((5-clo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]-imidazol-2-yl)methyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,91 - 2,10 (m, 4 H), 2,21 - 2,32 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 3,17 (br. s., 2 H), 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 3,41 (br. s., 2 H), 4,49 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 7,04 - 7,13 (m, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,44 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 488 (M+H) ⁺ mô hình Cl/Br

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
22		5-bromo-1-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-isonicotinoylspiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72 (d, <i>J</i> =13,2 Hz, 1 H), 1,86 (d, <i>J</i> =13,9 Hz, 1 H), 2,02 (m, <i>J</i> =13,9 Hz, 2 H), 2,12 - 2,24 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 3,45 (d, <i>J</i> =13,6 Hz, 1 H), 3,74 (m, <i>J</i> =10,3 Hz, 1 H), 4,28 (d, <i>J</i> =13,4 Hz, 1 H), 4,46 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 7,15 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,30 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,46 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 2 H), 7,62 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 8,66 - 8,73 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 672 (M+H) ⁺ mô hình Cl
23		<i>tert</i> -butyl 5-bromo-1-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 1,69 - 1,79 (m, 2 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 2,17 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 3,63 (br. s., 2 H), 3,70 - 3,79 (m, 2 H), 4,45 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 7,15 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,31 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,45 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 667 (M+H) ⁺ mô hình Cl
24		1'-axetyl-5-clo-1-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,68 - 1,87 (m, 3 H), 1,91 - 2,02 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 2,18 (quin, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 3,53 - 3,64 (m, 1 H), 3,69 - 3,77 (m, 1 H), 3,80 (dd, <i>J</i> =9,7, 3,3 Hz, 1 H), 3,99 - 4,08 (m, 1 H), 4,46 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 7,19 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,64 (dd, <i>J</i> =4,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 564 (M+H) ⁺ mô hình Cl
25		5-clo-1-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-(2-hydroxy-2-methylpropyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,13 (s, 6 H), 1,74 - 1,90 (m, 4 H), 2,16 (m, <i>J</i> =7,3, 7,3 Hz, 2 H), 2,35 (s, 2 H), 2,69 - 2,78 (m, 2 H), 2,94 - 3,00 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 4,45 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 7,18 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,31 (ddd, <i>J</i> =8,5, 6,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 594 (M+H) ⁺ mô hình Cl

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
26		4-clo-1-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl}metyl)spiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1 <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (br. s, 2 H) 2,11 - 2,26 (m, 2 H) 2,42 - 2,54 (m, 2 H) 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 3,28 - 3,39 (m, 2 H) 4,47 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 7,04 (d, J=8,14 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 7,25 (t, J=7,92 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=8,69, 1,87 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,80 Hz, 1 H); m/z = 521,01 (M+H)+2*Mô hình Cl
27		1'-axetyl-4-clo-1-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl}metyl)spiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1 <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,61 - 1,79 (m, 2 H) 2,07 (s, 3 H) 2,14 - 2,26 (m, 2 H) 2,37 - 2,64 (m, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,31 - 3,39 (m, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 2 H) 4,35 - 4,43 (m, 1 H) 4,47 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 7,07 (d, J=8,14 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 2 H) 7,64 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,80 Hz, 1 H); m/z = 563,05 (M+H)+2*Mô hình Cl
28		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl}metyl)-1-(2-metylpropanoyl)-spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 - 1,10 (m, 6 H) 2,08 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 1 H) 3,00 (s, 3 H) 3,19 - 3,26 (m, 2 H) 4,01 - 4,20 (m, 2 H) 4,37 - 4,55 (m, 4 H) 5,17 - 5,31 (m, 2 H) 7,10 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 3 H); m/z = 529,11 (M+H)+ mô hình Cl; MP = 133,12°C và 226,64°C
29		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl}metyl)-1-(xyclopropylsulfonyl)-spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 - 1,19 (m, 4 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 4 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 4,12 - 4,34 (m, 4 H) 4,47 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 2 H) 7,63 - 7,71 (m, 3 H); m/z = 563,05 (M+H)+ mô hình Cl; MP = 191,15°C

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
30		1-axetyl-1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl}metyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 2,10 - 2,22 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 4,02 - 4,17 (m, 2 H) 4,36 - 4,44 (m, 2 H) 4,47 (t, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 5,16 - 5,31 (m, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,18 - 7,23 (m, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,64 - 7,73 (m, 3 H); <i>m/z</i> = 501,11(<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ mô hình Cl; MP = 221,24°C
31		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl} metyl)-1-(trifloaxetyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,10 - 2,22 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 4,29 - 4,36 (m, 1 H) 4,36 - 4,41 (m, 1 H) 4,48 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 4,61 - 4,68 (m, 1 H) 4,70 - 4,77 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 1 H) 7,22 - 7,27 (m, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,82 - 7,88 (m, 1 H); <i>m/z</i> = 554,99 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ mô hình Cl; MP = 249,58°C
32		1'-axetyl-1-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl}metyl)spiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1 <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,67 - 1,94 (m, 4 H) 2,08 (s, 3 H) 2,12 - 2,24 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,62 - 4,04 (m, 4 H) 4,47 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 7,06 (t, <i>J</i> =7,50 Hz, 1 H) 7,19 (d, <i>J</i> =7,48 Hz, 1 H) 7,26 (t, <i>J</i> =7,50 Hz, 1 H) 7,31 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,51 (d, <i>J</i> =7,26 Hz, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H) 7,67 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 529,11 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ mô hình Cl; MP = 247,98°C
33		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl}metyl)-1-[(4-flophenyl)-sulfonyl]spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,02 - 2,17 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,12 - 3,24 (m, 2 H) 3,91 - 4,12 (m, 4 H) 4,40 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,98 (d, <i>J</i> =7,26 Hz, 1 H) 7,06 (t, <i>J</i> =7,30 Hz, 1 H) 7,16 (d, <i>J</i> =7,70 Hz, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 2 H) 7,56 - 7,72 (m, 4 H) 7,97 - 8,07 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 617,40 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ mô hình Cl

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
34		1-((5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)methyl)-1'-[(4-flophenyl)sulfonyl]spiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1 <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,77 - 1,90 (m, 2 H) 1,99 - 2,18 (m, 4 H) 2,97 (s, 3 H) 3,08 - 3,23 (m, 4 H) 3,46 - 3,59 (m, 2 H) 4,40 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 5,15 (s, 2 H) 6,99 - 7,08 (m, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i> =7,70 Hz, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,35 (d, <i>J</i> =7,26 Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,61 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H) 7,83 - 7,94 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 645,47 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 183,97°C
35		1-((5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)methyl)-1'-((xyclopropylsulfonyl)spiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1 <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,93 - 1,10 (m, 4 H) 1,84 - 2,04 (m, 4 H) 2,10 - 2,24 (m, 2 H) 2,68 - 2,81 (m, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 3,19 - 3,28 (m, 2 H) 3,49 - 3,73 (m, 4 H) 4,47 (t, <i>J</i> =7,04 Hz, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 7,03 - 7,12 (m, 1 H) 7,17 - 7,35 (m, 3 H) 7,50 (d, <i>J</i> =7,48 Hz, 1 H) 7,60 - 7,73 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 591,04 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 194,85°C
36		1-((5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)methyl)-1'-[(4-metoxyphephenyl)sulfonyl]spiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1 <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,74 - 1,87 (m, 2 H) 1,98 - 2,18 (m, 4 H) 2,96 (s, 3 H) 3,06 - 3,23 (m, 4 H) 3,43 - 3,55 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,40 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 5,15 (s, 2 H) 7,03 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 1 H) 7,13 (d, <i>J</i> =7,92 Hz, 1 H) 7,15 - 7,20 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,76 Hz, 1 H) 7,33 (d, <i>J</i> =7,48 Hz, 1 H) 7,61 (d, <i>J</i> =1,98 Hz, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 657,05 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 237,33°C
37		1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]-imidazol-2-yl)methyl)spiro[xyclopentan-1,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,79 - 2,30 (m, 10 H) 2,91 (s, 3 H) 3,10 (t, <i>J</i> =7,15 Hz, 2 H) 4,38 - 4,51 (m, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 7,10 (dd, <i>J</i> =4,77, 0,75 Hz, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,68 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H) 8,32 (d, <i>J</i> =4,77 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 473 (M+H) ⁺

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
38		1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]-imidazol-2-yl)metyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,83 (t, <i>J</i> =5,39 Hz, 4 H) 2,19 (quin, <i>J</i> =7,65 Hz, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,78 - 3,91 (m, 2 H) 4,04 (dt, <i>J</i> =11,72, 5,69 Hz, 2 H) 4,48 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 7,31 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H) 7,68 (d, <i>J</i> =8,58 Hz, 1 H) 7,70 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,35 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 489 (M+H) ⁺
39		<i>tert</i> -butyl 1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imida zol-2-yl)metyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,51 (s, 9 H), 1,73 - 1,91 (m, 4 H), 2,22 - 2,36 (m, 2 H), 2,96 (d, <i>J</i> =0,75 Hz, 3 H), 3,11 (t, <i>J</i> =7,15 Hz, 2 H), 3,72 - 3,92 (m, 4 H), 4,49 (t, <i>J</i> =7,78 Hz, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 7,30 (s, 4 H), 7,49 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> =2,01 Hz, 1 H) <i>m/z</i> = 587 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
40		1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]-imidazol-2-yl)metyl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,80 - 1,96 (m, 4 H), 2,29 (quin, <i>J</i> =7,47 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,12 (t, <i>J</i> =7,28 Hz, 2 H), 3,88 - 4,02 (m, 2 H), 4,23 (ddd, <i>J</i> =11,80, 7,28, 4,52 Hz, 2 H), 4,44 - 4,56 (m, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 7,05 - 7,13 (m, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 3 H), 7,39 (d, <i>J</i> =7,28 Hz, 1 H), 7,50 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 488 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
41		1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]-imidazol-2-yl)metyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,76 - 1,89 (m, 2 H), 2,01 (ddd, <i>J</i> =13,64, 7,37, 3,63 Hz, 2 H), 2,27 - 2,39 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,14 (d, <i>J</i> =14,30 Hz, 2 H), 3,94 (ddd, <i>J</i> =11,72, 7,54, 3,63 Hz, 2 H), 4,19 (ddd, <i>J</i> =11,66, 7,37, 3,85 Hz, 2 H), 4,45 - 4,57 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> =5,28 Hz, 1 H), 7,73 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H), 8,51 (d, <i>J</i> =5,28 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 489 (M+H) ⁺ , mô hình Cl

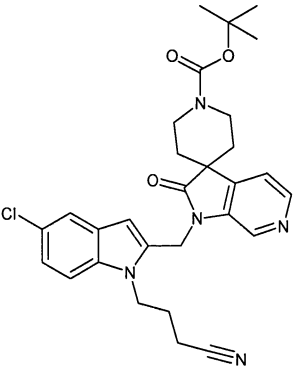
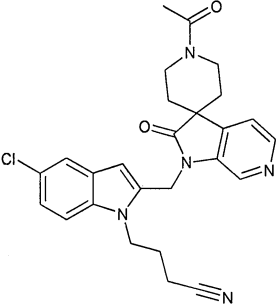
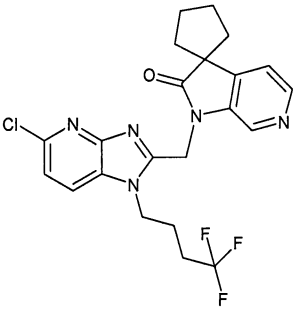
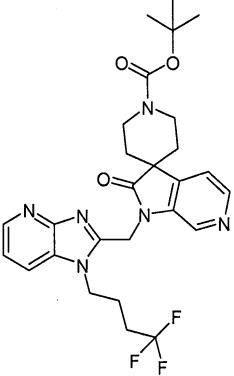
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
42		1-acetyl-1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imida zol-2-yl)methyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1 <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72 - 1,82 (m, 2 H), 1,83 - 1,92 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,19 (m, <i>J</i> =7,4, 7,4 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 3,66 - 3,79 (m, 2 H), 3,80 - 3,93 (m, 2 H), 4,48 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,31 (dd, <i>J</i> =8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 2 H), 7,68 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 8,34 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H)
43		4-flophenyl 1'-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imida zol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,89 - 2,04 (m, 2 H), 2,33 - 2,48 (m, 2 H), 4,27 (br. s., 2 H), 4,44 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 7,17 (td, <i>J</i> =7,5, 0,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 5 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,65 - 7,73 (m, 2 H), 7,80 - 7,86 (m, 1 H); <i>m/z</i> = 587 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
44		<i>tert</i> -butyl 1'-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,47 - 1,53 (m, 9 H), 1,95 (m, <i>J</i> =7,8, 7,8 Hz, 2 H), 2,14 - 2,29 (m, 2 H), 4,08 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 2 H), 4,33 - 4,41 (m, 4 H), 5,19 (s, 2 H), 7,13 - 7,19 (m, 1 H), 7,20 - 7,29 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 7,51 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 587 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
45		isobutyl 1'-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0,95 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 6 H), 1,88 - 2,03 (m, 3 H), 2,14 - 2,29 (m, 2 H), 3,92 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 2 H), 4,14 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 2 H), 4,37 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 2 H), 4,42 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,33 (td, <i>J</i> =7,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,53 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 2 H), 7,76 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 549 (M+H) ⁺ , mô hình Cl

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
46		1'-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)methyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,92 - 2,05 (m, 2 H), 2,35 - 2,46 (m, 2 H), 4,19 - 4,26 (m, 2 H), 4,26 - 4,33 (m, 2 H), 4,43 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 7,20 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H), 7,26 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,31 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 9,39 (br. s., 1 H); <i>m/z</i> = 449 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
47		Xyclopentyl 1-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,54 - 1,67 (m, 2 H), 1,68 - 2,06 (m, 12 H), 2,22 (m, <i>J</i> =10,2, 8,1, 8,1 Hz, 2 H), 3,75 - 3,96 (m, 4 H), 4,32 - 4,41 (m, 2 H), 5,14 - 5,23 (m, 3 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 7,52 - 7,61 (m, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) <i>m/z</i> = 590 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
48		<i>tert</i> -butyl 1-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,51 (s, 10 H), 1,73 - 1,89 (m, 4 H), 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 2,15 - 2,30 (m, 2 H), 3,74 - 3,91 (m, 4 H), 4,32 - 4,40 (m, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 7,05 - 7,11 (m, 1 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 2 H), 7,55 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) <i>m/z</i> = 577 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
49		1-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)methyl) spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,89 - 2,03 (m, 4 H), 2,04 - 2,17 (m, 2 H), 2,34 - 2,47 (m, 2 H), 3,35 - 3,41 (m, 2 H), 3,52 (br. s., 2 H), 4,42 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 7,13 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H), 8,76 (br. s., 1 H); <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ , mô hình Cl

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
50		benzyl 1-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]-imidazol-2-yl)metyl)-2-oxospiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,75 - 1,91 (m, 4 H), 1,91 - 2,03 (m, 2 H), 2,21 (m, <i>J</i> =10,4, 8,0, 8,0 Hz, 2 H), 3,84 - 4,01 (m, 4 H), 4,31 - 4,42 (m, 2 H), 5,15 - 5,25 (m, 4 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 4 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,37 - 7,43 (m, 3 H), 7,55 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) <i>m/z</i> = 612 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
51		1'-benzyl-1-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]-imidazol-2-yl)metyl)spiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,71 - 1,80 (m, 2 H), 1,81 - 1,89 (m, 2 H), 1,93 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 2 H), 2,31 - 2,47 (m, 3 H), 2,58 - 2,69 (m, 2 H), 2,83 (m, <i>J</i> =7,7, 7,7, 3,8, 3,8 Hz, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 4,40 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 7,01 - 7,08 (m, 1 H), 7,17 - 7,41 (m, 8 H), 7,53 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 568 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
52		1-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)metyl) -2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,87 (t, <i>J</i> =5,52 Hz, 4 H), 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 2,14 - 2,33 (m, 2 H), 3,95 (dt, <i>J</i> =11,73, 4,93 Hz, 2 H), 4,24 (dt, <i>J</i> =11,86, 5,99 Hz, 2 H), 4,32 - 4,43 (m, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 7,04 - 7,14 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 7,37 (d, <i>J</i> =7,28 Hz, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 478 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
53		tert-butyl 1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]-imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 1,79 (m, <i>J</i> =5,7, 5,7 Hz, 4 H), 2,02 - 2,16 (m, 2 H), 2,63 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 3,61 - 3,78 (m, 2 H), 4,39 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 7,30 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,32 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H)

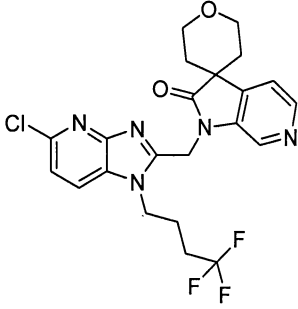
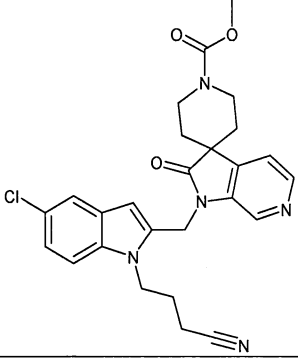
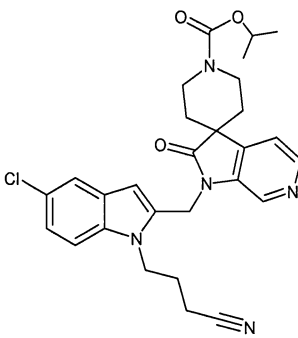
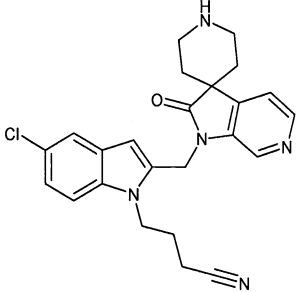
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
54		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}metyl)spiro [xyclopentan-1,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,81 - 2,16 (m, 10 H) 3,00 (s, 3 H) 3,14 - 3,24 (m, 2 H) 4,37 (t, <i>J</i> =7,40 Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 7,16 (dd, <i>J</i> =8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,43 (d, <i>J</i> =4,77 Hz, 1 H) 7,55 (m, <i>J</i> =5,40, 3,40 Hz, 2 H) 8,31 (d, <i>J</i> =4,77 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 472,44 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
55		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,73 - 1,92 (m, 4 H) 2,03 - 2,15 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,70 - 3,85 (m, 4 H) 4,38 (t, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 7,16 (dd, <i>J</i> =8,69, 2,09 Hz, 1 H) 7,53 (d, <i>J</i> =2,20 Hz, 1 H) 7,55 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H) 7,68 - 7,71 (m, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 545,04 (M+H) ⁺ , mô hình Cl; MP = 234,28°C
56		1-axetyl-1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}metyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,75 - 1,82 (m, 2 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 2,04 - 2,17 (m, 5 H) 3,01 (s, 3 H) 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 3,64 - 3,95 (m, 4 H) 4,38 (t, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 6,38 (s, 1 H) 7,16 (dd, <i>J</i> =8,69, 2,09 Hz, 1 H) 7,53 (d, <i>J</i> =1,98 Hz, 1 H) 7,56 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H) 7,68 (d, <i>J</i> =4,62 Hz, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> =4,62 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 529,07 (M+H) ⁺ , mô hình Cl; MP = 258,32°C
57		1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)-metyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[3,2-c]pyridin]-2'(1'H)-on ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,85 (ddd, <i>J</i> =13,64, 7,15, 3,63 Hz, 2 H), 2,01 (ddd, <i>J</i> =13,59, 7,10, 3,74 Hz, 2 H), 2,31 (quin, <i>J</i> =7,26 Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,07 (t, <i>J</i> =7,15 Hz, 2 H), 3,95 (ddd, <i>J</i> =11,72, 7,43, 3,74 Hz, 2 H), 4,16 - 4,26 (m, 2 H), 4,40 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,99 (d, <i>J</i> =5,28 Hz, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,50 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H), 8,47 (d, <i>J</i> =5,28 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 488 (M+H) ⁺ , mô hình Cl

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
58		<i>tert</i> -butyl 1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl]-metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,87 - 2,03 (m, 2 H) 2,57 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 4,03 - 4,21 (m, 4 H) 4,30 (t, J=7,59 Hz, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 7,08 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,68 (d, J=6,82 Hz, 1 H) ; m/z = 505,42 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
59		4-{5-clo-2-[(2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2 <i>H</i>)-yl)-metyl]-1 <i>H</i> -indol-1-yl}butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83 - 2,00 (m, 2 H) 2,53 - 2,65 (m, 2 H) 3,45 (s, 1 H) 3,51 - 3,85 (m, 4 H) 4,21 - 4,39 (m, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,25 - 6,45 (m, 1 H) 6,99 - 7,20 (m, 3 H) 7,21 - 7,32 (m, 1 H) 7,44 - 7,61 (m, 2 H) 7,78 (d, J=6,82 Hz, 1 H); m/z = 405,03 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
60		1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,97 (quin, J=7,48 Hz, 2 H) 2,57 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 4,11 - 4,36 (m, 6 H) 5,13 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 7,08 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 2 H) 7,29 (td, J=7,81, 1,10 Hz, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) ; m/z = 463,09 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
61		4-(5-clo-2-{[1-(xyclopropylsulfonyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2 <i>H</i>)-yl]metyl}-1 <i>H</i> -indol-1-yl)-butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,99 - 1,08 (m, 2 H) 1,12 - 1,20 (m, 2 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,58 (t, J=7,26 Hz, 2 H) 2,93 - 3,04 (m, 1 H) 4,13 - 4,37 (m, 6 H) 5,13 (s, 2 H) 6,38 (s, 1 H) 7,07 - 7,21 (m, 3 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 7,67 (d, J=7,04 Hz, 1 H); m/z = 509,07 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
62		4-{2-[(1-axetyl-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2 <i>H</i>)-yl)metyl]-5-clo-1 <i>H</i> -indol-1-yl}butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,88 (s, 3 H) 1,91 - 2,03 (m, 2 H) 2,58 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 4,03 - 4,19 (m, 2 H) 4,31 (t, J=7,59 Hz, 2 H) 4,37 - 4,47 (m, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 7,05 - 7,19 (m, 3 H) 7,29 (td, J=7,70, 1,10 Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 2 H) 7,71 (dd, J=6,82, 0,70 Hz, 1 H) ; m/z = 447,42 (M+H) ⁺ , mô hình Cl; MP = 195,25°C

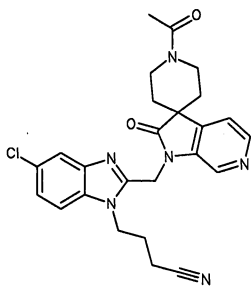
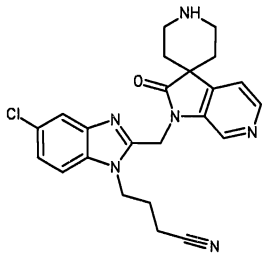
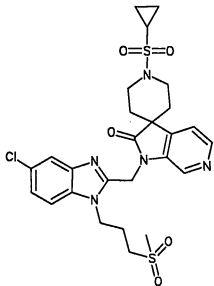
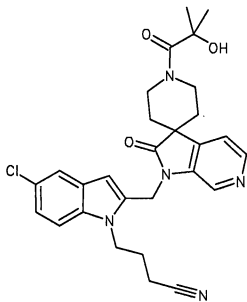
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
63		tert-butyl 1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)-metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrrolo-[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,80 (t, <i>J</i> =5,61 Hz, 4 H) 1,92 - 2,04 (m, 2 H) 2,58 (t, <i>J</i> =7,26 Hz, 2 H) 3,58 - 3,82 (m, 4 H) 4,29 (t, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,69 (d, <i>J</i> =4,62 Hz, 1 H) 8,33 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 534 (M+H) ⁺
64		4-(2-((1-axetyl-2'-oxospir[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1'(<i>2'H</i>)-yl)metyl)-5-clo-1 <i>H</i> -indol-1-yl)butan-nitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,71 - 1,82 (m, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 1,99 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 2,09 (s, 3 H) 2,59 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 3,60 - 3,96 (m, 4 H) 4,20 - 4,37 (m, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 7,09 - 7,19 (m, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 2 H) 7,68 (d, <i>J</i> =4,62 Hz, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> =4,62 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) <i>m/z</i> = 476 (M+H) ⁺
65		1'-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-yl)metyl)spiro[xyclopentan-1,3'-pyrrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-2'(<i>1'H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 1,94 - 2,06 (m, 4 H), 2,07 - 2,32 (m, 7 H), 4,39 - 4,47 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 7,12 (dd, <i>J</i> =4,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,27 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,83 (d, <i>J</i> =0,5 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 464 (M+H) ⁺
66		tert-butyl-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -imidazo-[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-yl)metyl)-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,79 (t, <i>J</i> =5,61 Hz, 4 H) 1,94 - 2,11 (m, 2 H) 2,34 - 2,46 (m, 2 H) 3,51 - 3,83 (m, 4 H) 4,45 (t, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 7,28 (dd, <i>J</i> =8,03, 4,73 Hz, 1 H) 7,69 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,11 (dd, <i>J</i> =8,14, 1,32 Hz, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,37 (dd, <i>J</i> =4,62, 1,32 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 476 (M+H) ⁺

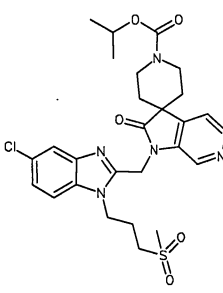
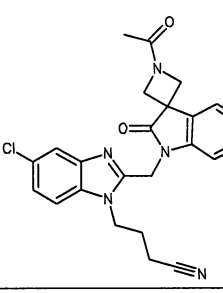
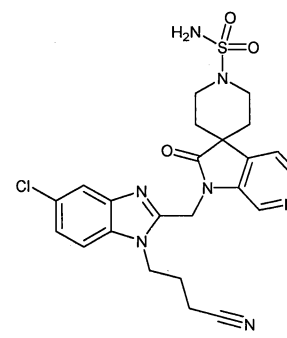
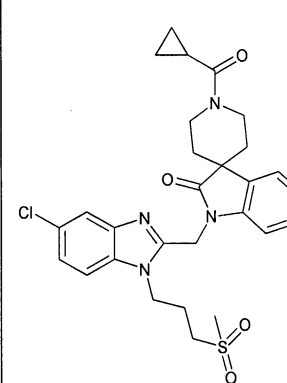
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
67		1'-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]-pyridin-2-yl)metyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-2'-(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,69 - 1,89 (m, 4 H) 1,92 - 2,08 (m, 2 H) 2,28 - 2,45 (m, 2 H) 3,75 - 3,91 (m, 2 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 4,45 (t, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 7,36 (d, <i>J</i> =8,36 Hz, 1 H) 7,70 (dd, <i>J</i> =4,73, 0,55 Hz, 1 H) 8,19 (d, <i>J</i> =8,36 Hz, 1 H) 8,35 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 480 (M+H) ⁺
68		<i>tert</i> -butyl 1'-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>] pyridin-2-yl)metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro-[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,51 (s, 9 H), 1,72 - 1,82 (m, 2 H), 1,82 - 1,92 (m, 2 H), 1,97 - 2,10 (m, 2 H), 2,19 - 2,36 (m, 2 H), 3,67 - 3,80 (m, 2 H), 3,80 - 3,91 (m, 2 H), 4,44 (t, <i>J</i> =7,90 Hz, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 7,24 (dd, <i>J</i> =4,84, 0,66 Hz, 1 H), 7,27 (d, <i>J</i> =8,36 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,58 Hz, 1 H), 8,42 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 480 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
69		<i>tert</i> -butyl 1'-((5-clo-1-(4-flobutyl)-1 <i>H</i> -pyrolo[3,2- <i>b</i>]-pyridin-2-yl)metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,51 (s, 9 H), 1,68 - 1,95 (m, 8 H), 3,69 - 3,82 (m, 2 H), 3,83 - 3,93 (m, 2 H), 4,20 - 4,29 (m, 2 H), 4,43 (t, <i>J</i> =5,61 Hz, 1 H), 4,55 (t, <i>J</i> =5,50 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,12 (d, <i>J</i> =8,58 Hz, 1 H), 7,27 (d, <i>J</i> =0,66 Hz, 1 H), 7,55 (dd, <i>J</i> =8,58, 0,66 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 542 (M+H) ⁺ , mô hình Cl
70		<i>tert</i> -butyl 1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]-imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,06 (quin, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 2,62 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 3,97 - 4,23 (m, 4 H) 4,39 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 7,08 - 7,22 (m, 2 H) 7,26 - 7,36 (m, 2 H) 7,60 - 7,73 (m, 3 H) <i>m/z</i> = 506,14 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP: 144,10°C

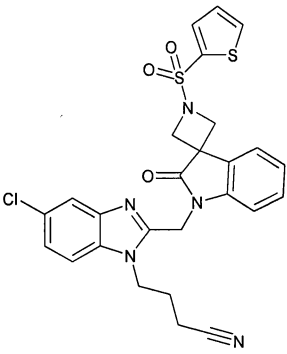
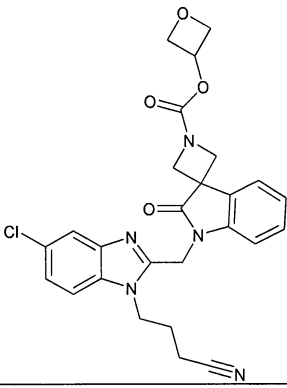
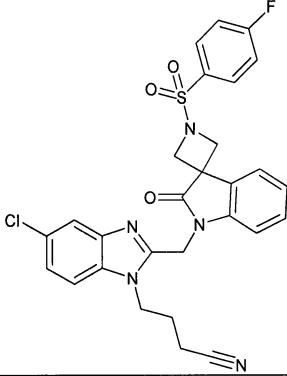
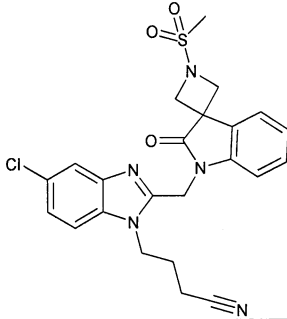
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
71		1-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-6-flo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indolin-3,4'-pyran]-2-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,68 - 1,89 (m, 4 H) 1,90 - 2,04 (m, 2 H) 2,34 - 2,47 (m, 2 H) 3,78 - 3,87 (m, 2 H) 3,99 - 4,13 (m, 2 H) 4,41 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 6,80 - 6,91 (m, 1 H) 7,16 (dd, J=9,46, 2,20 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=8,58, 1,76 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,14, 5,50 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,58 Hz, 1 H); m/z = 496,11(M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 172,70°C
72		1-acetyl-1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)spiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 2,08 - 2,23 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 4,03 - 4,18 (m, 2 H) 4,36 - 4,44 (m, 2 H) 4,47 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 5,13 - 5,35 (m, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,20 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 7,64 - 7,74 (m, 3 H); m/z = 501,03 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 226,51°C
73		4-(5-clo-2-((1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2'-oxospiro [azetidin-3,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-1 <i>H</i> -indol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (s, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 1,98 (quin, J=7,21 Hz, 2 H) 2,57 (t, J=7,26 Hz, 2 H) 4,07 (d, J=9,46 Hz, 1 H) 4,18 (d, J=9,46 Hz, 1 H) 4,31 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 4,60 (d, J=9,68 Hz, 1 H), 4,73 (d, J=9,68 Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 5,27 (s, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 7,08 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 2 H) 7,24 - 7,34 (m, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 2 H) 7,64 (d, J=7,26 Hz, 1 H); m/z = 491,13 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 89,86°C
74		1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)-methyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,38 (s, 6 H) 1,72 - 1,97 (m, 4 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,15 - 3,25 (m, 2 H) 3,69 - 4,04 (m, 2 H) 4,07 - 4,33 (m, 2 H) 4,38 (t, J=7,59 Hz, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 5,49 (s, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 7,16 (dd, J=8,69, 2,09 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H); m/z = 573,08 (M+H) ⁺ mô hình Cl

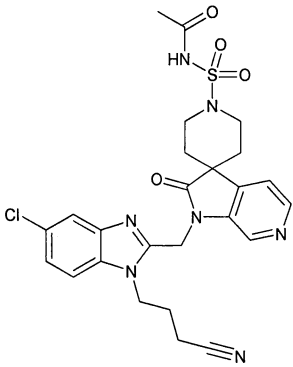
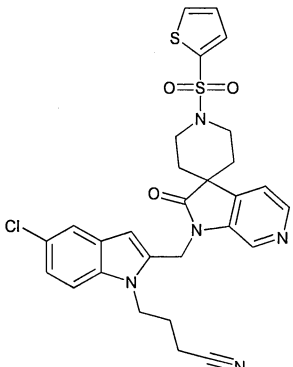
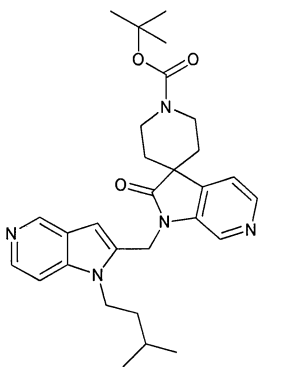
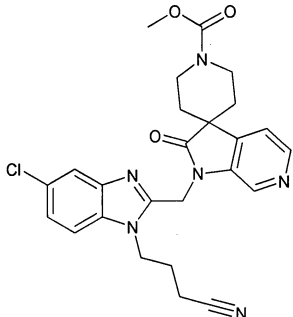
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
75		1'-((5-clo-1-(4,4,4-triflobutyl)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-b]-pyridin-2-yl)metyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(<i>1'H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,69 - 1,89 (m, 4 H) 1,92 - 2,08 (m, 2 H) 2,28 - 2,45 (m, 2 H) 3,75 - 3,91 (m, 2 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 4,45 (t, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 7,36 (d, <i>J</i> =8,36 Hz, 1 H) 7,70 (dd, <i>J</i> =4,73, 0,55 Hz, 1 H) 8,19 (d, <i>J</i> =8,36 Hz, 1 H) 8,35 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 480 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 188,67°C
76		metyl 1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)-metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,71 - 1,90 (m, 4 H) 1,98 (dt, <i>J</i> =14,96, 7,48 Hz, 2 H) 2,58 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,69 - 3,84 (m, 4 H) 4,21 - 4,34 (m, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,70 (d, <i>J</i> =4,18 Hz, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 492 (M+H) ⁺ mô hình Cl
77		isopropyl 1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)-metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,23 (d, <i>J</i> =6,38 Hz, 6 H) 1,69 - 1,90 (m, 4 H) 1,92 - 2,05 (m, 2 H) 2,58 (t, <i>J</i> =7,90 Hz, 2 H) 3,57 - 3,90 (m, 4 H) 4,15 - 4,40 (m, 2 H) 4,72 - 4,91 (m, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 7,09 - 7,20 (m, 1 H) 7,49 - 7,57 (m, 2 H) 7,71 (d, <i>J</i> =5,06 Hz, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 520 (M+H) ⁺ mô hình Cl
78		4-(5-clo-2-((2'-oxospiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2' <i>H</i>)-yl)metyl)-1 <i>H</i> -indol-1-yl)butannitril hydroclorua ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,97 - 2,12 (m, 4 H) 2,16 - 2,30 (m, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 3,27 - 3,42 (m, 2 H) 3,47 - 3,64 (m, 2 H) 4,29 (t, <i>J</i> =7,70 Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,17 - 6,51 (m, 1 H) 7,13 (dd, <i>J</i> =8,58, 2,20 Hz, 1 H) 7,38 - 7,63 (m, 3 H) 8,38 (s, 1 H) 8,42 (d, <i>J</i> =5,06 Hz, 1 H) 9,08 (br. s, 2 H); <i>m/z</i> = 434 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 82,02°C

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
79		1-(1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)-2-metyl-1-oxopropan-2-yl axetat ¹ H NMR (360MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,55 (s, 6 H), 1,80 (br. s., 4 H), 1,91 - 2,04 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,59 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 3,93 (br. s., 4 H), 4,29 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 7,16 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,60 (m, 2 H), 7,65 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,23 - 8,50 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 562 (M+H) ⁺ mô hình Cl
80		oxetan-3-yl 1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl)metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,84 (br. s., 4 H) 1,99 (quin, <i>J</i> =7,54 Hz, 2 H) 2,59 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 3,60 - 3,97 (m, 4 H) 4,21 - 4,35 (m, 2 H) 4,48 - 4,60 (m, 2 H) 4,80 (t, <i>J</i> =7,04 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 5,31 - 5,40 (m, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 7,15 (dd, <i>J</i> =8,80, 2,42 Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 2 H) 7,71 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,34 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 534 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 208,24°C
81		4-(5-clo-2-((1-(cyclopropylsulfonyl)-2'-oxospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2' <i>H</i>)-yl)metyl)-1 <i>H</i> -indol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (360MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,94 - 1,11 (m, 4 H), 1,86 - 2,11 (m, 6 H), 2,59 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 2,69 - 2,82 (m, 1 H), 3,46 - 3,60 (m, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 2 H), 4,20 - 4,39 (m, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,66 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 1 H), 8,31 - 8,44 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 538 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 93,04°C
82		oxetan-3-yl 1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,84 (d, <i>J</i> =13,4 Hz, 4 H), 2,02 - 2,19 (m, 2 H), 2,63 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 3,65 - 3,93 (m, 4 H), 4,39 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 4,48 - 4,60 (m, 2 H), 4,79 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,32 - 5,40 (m, 1 H), 7,30 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,59 - 7,73 (m, 3 H), 8,34 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 535 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 203,41°C

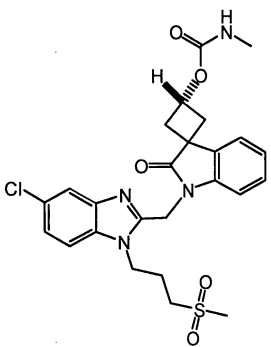
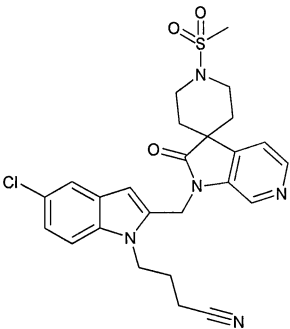
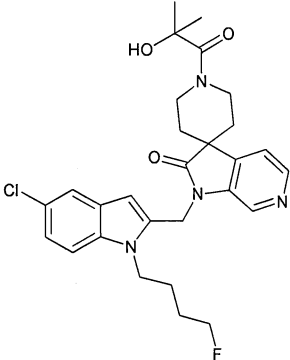
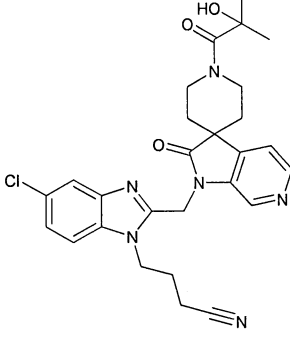
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
83		4-(2-((1-acetyl-2'-oxospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]-pyridin]-1'-(2' <i>H</i>)-yl)methyl)-5-clo-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,71 - 1,82 (m, 2 H), 1,82 - 1,95 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,09 - 2,15 (m, 2 H), 2,63 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 3,67 - 3,79 (m, 2 H), 3,80 - 3,94 (m, 2 H), 4,39 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 7,30 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 3 H), 8,33 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 223,53°C
84		4-(5-clo-2-((2'-oxospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]-pyridin]-1'-(2' <i>H</i>)-yl)methyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril hydroclorua ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,15 - 2,35 (m, 4 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 2,74 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 3,41 (br. s., 4 H), 4,53 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 2 H), 5,22 (br. s., 10 H), 5,62 (br. s., 3 H), 7,49 (dd, <i>J</i> =8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 8,14 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 8,77 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,67 (br. s., 2 H); <i>m/z</i> = 435 (M+H) ⁺ mô hình Cl
85		1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]-imidazol-2-yl)methyl)-1-(xyclopropylsulfonyl)spiro-[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'-(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,93 - 1,01 (m, 2 H) 1,01 - 1,08 (m, 2 H) 1,86 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,07 (m, 2 H) 2,13 - 2,26 (m, 2 H) 2,67 - 2,78 (m, 1 H) 3,02 (s, 3 H) 3,22 - 3,29 (m, 2 H) 3,47 - 3,58 (m, 2 H) 3,60 - 3,70 (m, 2 H) 4,48 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 7,31 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,64 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H) 7,68 (d, <i>J</i> =8,58 Hz, 1 H) 8,36 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 592 (M+H) ⁺ mô hình Cl; MP = 150,42°C
86		4-(5-clo-2-((1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2'-oxospiro [piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1'-(2' <i>H</i>)-yl)methyl)-1 <i>H</i> -indol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (360MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,37 (s, 6 H), 1,71 - 1,90 (m, 4 H), 1,90 - 2,08 (m, 2 H), 2,59 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 4,09 - 4,43 (m, 4 H), 5,21 (s, 2 H), 5,51 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 7,15 (m, <i>J</i> =10,6 Hz, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 2 H), 7,69 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,35 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 520 (M+H) ⁺ mô hình Cl

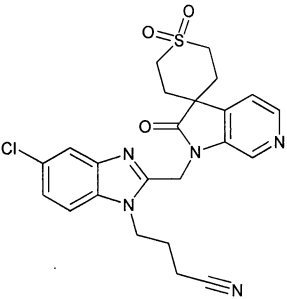
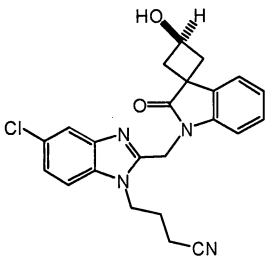
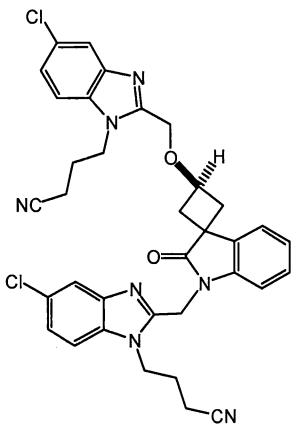
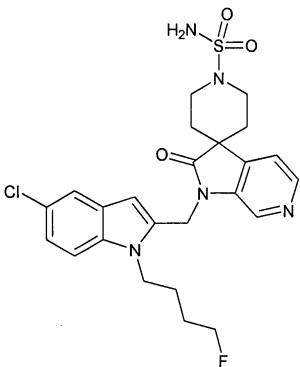
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
87		isopropyl 1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro-[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,23 (d, <i>J</i> =6,16 Hz, 6 H) 1,65 - 1,90 (m, 4 H) 2,19 (quin, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 3,18 - 3,30 (m, 2 H) 3,62 - 3,83 (m, 4 H) 4,48 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 4,84 (quin, <i>J</i> =6,22 Hz, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 7,31 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,64 - 7,68 (m, 2 H) 7,69 (d, <i>J</i> =2,42 Hz, 1 H) 8,33 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 574 (M+H) ⁺ mô hình Cl
88		4-(2-((1-axetyl-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1'-yl)-metyl)-5-clo-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 2,07 (quin, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 2,63 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 3,98 - 4,18 (m, 2 H) 4,34 - 4,47 (m, 4 H) 5,16 - 5,31 (m, 2 H) 7,14 (td, <i>J</i> =7,48, 0,88 Hz, 1 H) 7,18 (d, <i>J</i> =7,70 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,64 - 7,68 (m, 2 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H); <i>m/z</i> = 448,04 (M+H) ⁺ mô hình Cl
89		1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidin-4,3'-pyrolo-[2,3-c]pyridin]-1-sulfonamit ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,80 - 2,04 (m, 4 H), 2,10 (quin, <i>J</i> =7,43 Hz, 2 H), 2,63 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H), 3,26 - 3,30 (m, 2 H), 3,38 - 3,50 (m, 2 H), 4,40 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,88 (br. s, 2 H), 7,30 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> =8,58 Hz, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 514 (M+H) ⁺ + Mô hình Cl
90		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)metyl)-1-(xyclopropylcarbonyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,60 - 0,88 (m, 4 H) 1,67 - 1,96 (m, 4 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 2,14 - 2,25 (m, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 3,22 - 3,28 (m, 2 H) 3,71 - 4,12 (m, 4 H) 4,48 (t, <i>J</i> =7,26 Hz, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 7,31 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,61 - 7,73 (m, 3 H) 8,34 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 556 (M+H) ⁺ ; MP = 208,64°C

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
91		4-(5-clo-2-{[2'-oxo-1-(thiophen-2-ylsulfonyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl]metyl}-1H-benzimidazol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,03 (quin, J=7,48 Hz, 2 H) 2,59 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 3,91 - 4,20 (m, 4 H) 4,35 (t, J=7,59 Hz, 2 H) 5,15 (s, 2 H) 6,78 - 6,84 (m, 1 H) 7,03 (td, J=7,54, 0,77 Hz, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 7,48 (dd, J=4,95, 3,85 Hz, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 2 H) 7,92 (dd, J=3,74, 1,10 Hz, 1 H) 8,27 (dd, J=5,06, 1,32 Hz, 1 H); m/z = 552,04 (M+H) ⁺
92		Oxetan-3-yl 1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,08 (quin, J=7,48 Hz, 2 H) 2,62 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 4,09 - 4,35 (m, 4 H) 4,36 - 4,43 (m, 2 H) 4,50 - 4,57 (m, 2 H) 4,76 - 4,84 (m, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,34 - 5,42 (m, 1 H) 7,11 - 7,23 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,63 - 7,69 (m, 2 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H); m/z = 506,09 (M+H) ⁺
93		4-[5-clo-2-({1-[(4-flophenyl)sulfonyl]-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl}metyl)-1H-benzimidazol-1-yl]butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,02 (quin, J=7,48 Hz, 2 H) 2,57 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 3,92 - 4,09 (m, 4 H) 4,32 (t, J=7,59 Hz, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,95 - 7,01 (m, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 7,58 - 7,67 (m, 4 H) 7,99 - 8,07 (m, 2 H); m/z = 564,06 (M+H) ⁺
94		4-(5-clo-2-{[1-(metylsulfonyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl]metyl}-1H-benzimidazol-1-yl)-butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,01 - 2,14 (m, 2 H) 2,63 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 4,12 - 4,27 (m, 4 H) 4,40 (t, J=7,59 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,62 - 7,71 (m, 3 H); m/z = 484,04 (M+H) ⁺ ; MP = 214,11°C

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
95		N-[(1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1-yl)sulfonyl]axetamit ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,92 - 2,01 (m, 4 H), 2,09 - 2,17 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,38 (s, 6 H), 2,49 (s, 2 H), 2,55 (br. s., 8 H), 3,66 - 3,75 (m, 2 H), 3,75 - 3,81 (m, 8 H), 3,81 - 3,90 (m, 2 H), 4,38 - 4,47 (m, 2 H), 4,61 - 4,80 (m, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 7,72 (d, <i>J</i> =1,32 Hz, 1 H), 8,44 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 556 (M+H) ⁺
96		4-(5-clo-2-{[2'-oxo-1-(thiophen-2-ylsulfonyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1'(2' <i>H</i>)-yl]metyl}-1 <i>H</i> -indol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,86 - 2,00 (m, 4 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 3,20 - 3,29 (m, 2 H) 3,47 - 3,58 (m, 2 H) 4,13 - 4,31 (m, 2 H) 5,11 (s, 2 H) 6,28 (s, 1 H) 7,14 (dd, <i>J</i> =8,69, 2,09 Hz, 1 H) 7,33 (dd, <i>J</i> =5,06, 3,74 Hz, 1 H) 7,44 - 7,55 (m, 3 H) 7,71 (dd, <i>J</i> =3,74, 1,32 Hz, 1 H) 8,09 (dd, <i>J</i> =5,06, 1,32 Hz, 1 H) 8,31 - 8,36 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 580 (M+H) ⁺
97		tert-Butyl 1'-{[1-(3-metylbutyl)-1 <i>H</i> -pyrolo[3,2- <i>c</i>]pyridin-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1,05 (d, <i>J</i> =6,38 Hz, 6 H), 1,51 (s, 9 H), 1,63 - 1,84 (m, 3 H), 1,93 (t, <i>J</i> =5,39 Hz, 4 H), 3,72 - 3,86 (m, 2 H), 3,86 - 3,99 (m, 2 H), 4,27 - 4,42 (m, 2 H), 5,20 - 5,38 (m, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> =6,60 Hz, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H), 8,38 (d, <i>J</i> =6,60 Hz, 1 H), 8,54 (br. s., 1 H), 8,67 (br. s., 1 H), 9,01 (br. s., 1 H); <i>m/z</i> = 504 (M+H) ⁺
98		Metyl 1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,66 - 1,93 (m, 4 H), 2,09 (quin, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 2,63 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,71 - 3,84 (m, 4 H), 4,39 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 7,30 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,56 - 7,75 (m, 2 H), 8,33 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 493 (M+H) ⁺

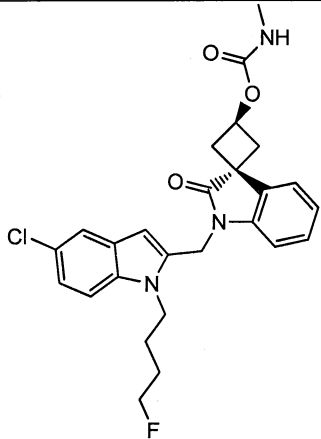
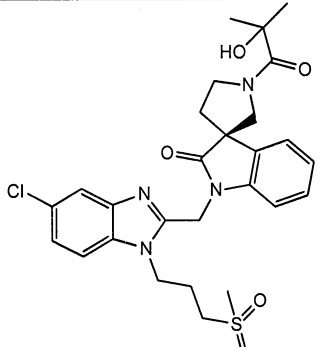
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
99		1-Metyletyl 1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 - 1,27 (m, 6 H), 1,72 - 1,89 (m, 4 H), 2,09 (quin, $J=7,4$ Hz, 2 H), 2,63 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 3,65 - 3,83 (m, 4 H), 4,39 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 4,84 (dt, $J=12,5, 6,2$ Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 7,30 (dd, $J=8,6, 2,0$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 3 H), 8,33 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H); $m/z = 521$ (M+H) $^+$
100		4-{5-clo-2-[(2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-yl}butanamit ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,86 - 2,00 (m, 2 H) 2,34 (t, $J=7,26$ Hz, 2 H) 4,15 - 4,32 (m, 4 H) 4,32 - 4,44 (m, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H) 7,81 - 7,88 (m, 1 H); $m/z = 425,02$ (M+H) $^+$
101		4-{5-clo-2-[(2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-yl}butannitril ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,00 (quin, $J=7,54$ Hz, 2 H) 2,57 - 2,67 (m, 2 H) 3,56 (d, $J=7,26$ Hz, 2 H) 4,00 (d, $J=7,48$ Hz, 2 H) 4,38 (t, $J=7,59$ Hz, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 7,08 - 7,18 (m, 2 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,62 - 7,68 (m, 2 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H); $m/z = 405,96$ (M+H) $^+$
102		1-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)-1'-(thiophen-2-ylsulfonyl)spiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-on ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,79 - 1,94 (m, 2 H) 2,00 - 2,26 (m, 4 H) 2,98 (s, 3 H) 3,07 - 3,25 (m, 4 H) 3,42 - 3,78 (m, 2 H) 4,41 (t, $J=6,60$ Hz, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 6,98 - 7,09 (m, 1 H) 7,14 (d, $J=7,48$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,42 (m, 4 H) 7,54 - 7,78 (m, 3 H) 8,03 - 8,15 (m, 1 H); $m/z = 632,94$ (M+H) $^+$; MP = 233,06°C
103		Xyclobutyl 1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-indol-2-yl]-metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50 - 1,65 (m, 1 H) 1,66 - 1,90 (m, 5 H) 1,91 - 2,09 (m, 4 H) 2,20 - 2,36 (m, 2 H) 2,58 (t, $J=7,37$ Hz, 2 H) 3,56 - 3,90 (m, 4 H) 4,16 - 4,38 (m, 2 H) 4,79 - 4,96 (m, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 7,15 (dd, $J=8,80, 1,98$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,70 (d, $J=4,84$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J=4,84$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); $m/z = 532$ (M+H) $^+$

Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
104		(1R,3R)-1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl metylcarbamát ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,16 (quin, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 2,45 - 2,52 (m, 2 H) 2,59 (d, <i>J</i> =4,62 Hz, 3 H) 2,73 - 2,82 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 4,47 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 5,25 - 5,35 (m, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 3 H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 531,15 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ ; MP = 204,17°C
105		4-(5-clo-2-{[1-(metylsulfonyl)-2'-oxospiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1'(2' <i>H</i>)-yl]metyl}-1 <i>H</i> -indol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (360MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,85 - 2,12 (m, 6 H), 2,60 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,40 - 3,51 (m, 2 H), 3,51 - 3,64 (m, 2 H), 4,30 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 7,09 - 7,21 (m, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,71 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 512 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ ; MP = 145,30°C
106		1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl]metyl}-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-2'(1' <i>H</i>)-on ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,40 (s, 6 H) 1,58 - 1,98 (m, 8 H) 3,99 - 4,16 (m, 4 H) 4,20 - 4,31 (m, 2 H) 4,33 - 4,42 (m, 1 H) 4,46 - 4,54 (m, 1 H) 5,07 (s, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 6,37 (s, 1 H) 7,02 - 7,15 (m, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,47 - 7,50 (m, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 1 H) 8,29 - 8,35 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 527 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
107		4-(5-clo-2-{[1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2'-oxospiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin]-1'(2' <i>H</i>)-yl]metyl}-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,37 (s, 6 H), 1,83 (br. s., 4 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,64 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 3,69 - 4,01 (m, 2 H), 4,12 - 4,34 (m, 2 H), 4,39 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,30 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 3 H), 8,34 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 521 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺

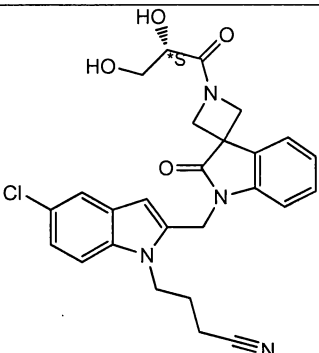
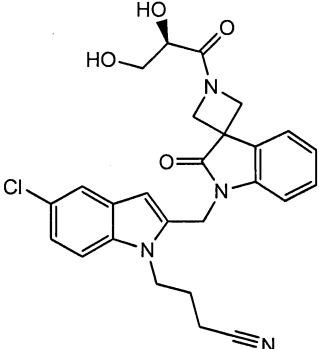
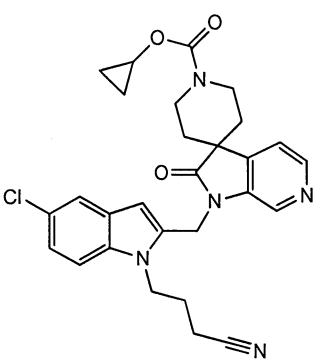
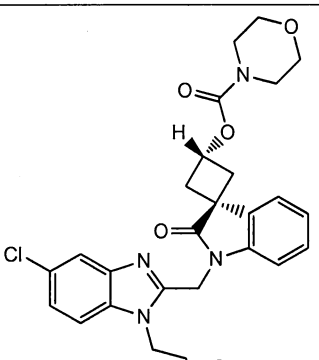
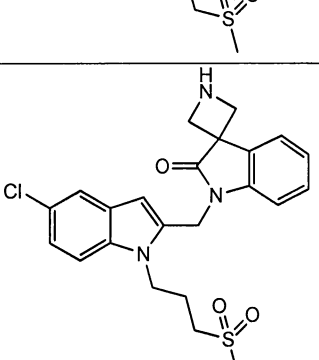
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
108		4-{5-clo-2-[(1',1'-dioxido-2-oxo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin-3,4'-thiopyran]-1(2 <i>H</i>)-yl)metyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl}butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,12 (quin, <i>J</i> =7,26 Hz, 2 H) 2,25 (m, <i>J</i> =15,19 Hz, 2 H) 2,41 - 2,48 (m, 2 H) 2,65 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 3,16 - 3,28 (m, 2 H) 3,56 - 3,76 (m, 2 H) 4,40 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 7,30 (dd, <i>J</i> =8,69, 1,65 Hz, 1 H) 7,56 - 7,72 (m, 3 H) 8,37 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 484,07 (M+H) ⁺
109		4-{5-clo-2-[(3-hydroxy-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-yl)metyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl}butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,96 (quin, <i>J</i> =7,65 Hz, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 4 H) 2,59 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 4,30 - 4,43 (m, 2 H) 4,65 - 4,79 (m, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 5,58 (d, <i>J</i> =6,60 Hz, 1 H) 7,07 (td, <i>J</i> =7,48, 0,88 Hz, 1 H) 7,10 - 7,14 (m, 1 H) 7,22 (td, <i>J</i> =7,70, 1,10 Hz, 1 H) 7,29 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =8,58 Hz, 1 H) 7,66 (d, <i>J</i> =1,98 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 421 (M+H) ⁺
110		4-(5-clo-2-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yloxy)metyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,97 (quin, <i>J</i> =7,54 Hz, 2 H) 2,15 (quin, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 2,44 - 2,56 (m, 4 H) 2,59 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 2,66 (t, <i>J</i> =7,15 Hz, 2 H) 4,29 - 4,46 (m, 4 H) 4,75 - 4,87 (m, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,33 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,62 - 7,66 (m, 2 H) 7,69 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H) 7,72 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 652 (M+H) ⁺
111		1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1 <i>H</i> -indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1 <i>H</i> -spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3- <i>c</i>]-pyridin]-1-sulfonamit ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,60 - 1,81 (m, 4 H), 1,84 - 2,09 (m, 4 H), 3,31 (s, 2 H), 3,41 - 3,53 (m, 2 H), 4,27 (t, <i>J</i> =7,04 Hz, 2 H), 4,40 (t, <i>J</i> =5,83 Hz, 1 H), 4,47 - 4,57 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 6,38 - 6,47 (m, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 7,13 (dd, <i>J</i> =8,69, 2,09 Hz, 1 H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> =1,98 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> =5,28 Hz, 1 H), 8,35 (d, <i>J</i> =4,62 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 520 (M+H) ⁺ ;

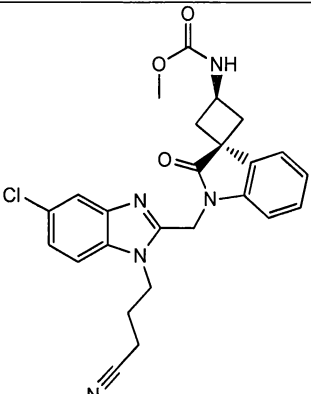
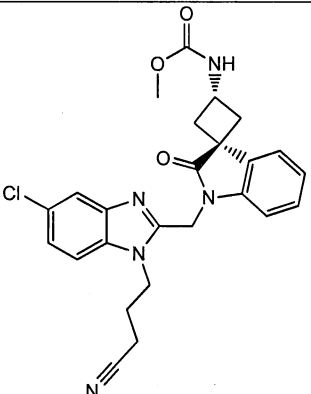
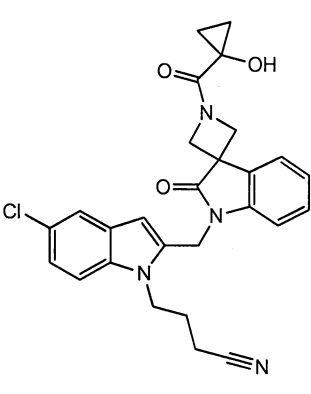
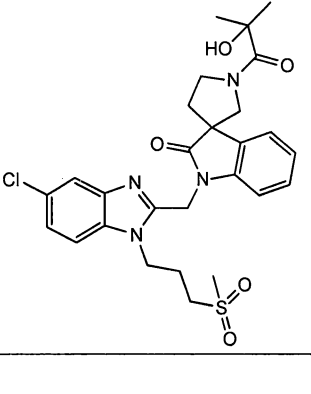
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
112		4-(5-clo-2-{[1-(xyclopropylsulfonyl)-2'-oxospiro-[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl]metyl}-1H-benzimidazol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94 - 1,11 (m, 4 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 1,98 - 2,15 (m, 4 H), 2,64 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,68 - 2,78 (m, 1 H), 3,49 - 3,59 (m, 2 H), 3,60 - 3,72 (m, 2 H), 4,40 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,30 (dd, J=8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,61 - 7,71 (m, 3 H), 8,37 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H); m/z = 539 (M+H) ⁺ ;
113		tert-Butyl 2'-oxo-1'-{[1-(4,4,4-triflobutyl)-1H-indol-2-yl]metyl}-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,51 (s, 9 H), 1,71 - 1,82 (m, 2 H), 1,83 - 1,92 (m, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,11 - 2,27 (m, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 2 H), 3,84 - 3,96 (m, 2 H), 4,23 - 4,32 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 7,12 (ddd, J=7,81, 6,60, 1,43 Hz, 1 H), 7,19 - 7,30 (m, 3 H), 7,58 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 8,38 (d, J=4,62 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H); m/z = 543 (M+H) ⁺ ;
114		N-[(1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)sulfonyl]axetamit ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1,60 - 1,78 (m, 4 H), 1,85 - 2,02 (m, 4 H), 2,04 (s, 3 H), 3,50 - 3,61 (m, 2 H), 3,68 (ddd, J=12,71, 8,97, 3,63 Hz, 2 H), 4,27 (t, J=7,04 Hz, 2 H), 4,40 (t, J=5,72 Hz, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,13 (dd, J=8,69, 2,09 Hz, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 2 H), 7,56 (d, J=4,84 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=4,84 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 11,54 (s, 1 H); m/z = 562 (M+H) ⁺ ; MP = 236,92°C
115		Dietyl (1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)phosphonat ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 (t, J=7,70 Hz, 6 H) 1,66 - 1,89 (m, 4 H) 1,99 - 2,16 (m, 2 H) 2,63 (t, J=7,30 Hz, 2 H) 3,26 - 3,38 (m, 2 H) 3,41 - 3,58 (m, 2 H) 3,89 - 4,07 (m, 4 H) 4,37 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 7,30 (dd, J=8,80, 1,98 Hz, 1 H) 7,54 - 7,71 (m, 3 H) 8,34 (d, J=6,16 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H); m/z = 571 (M+H) ⁺

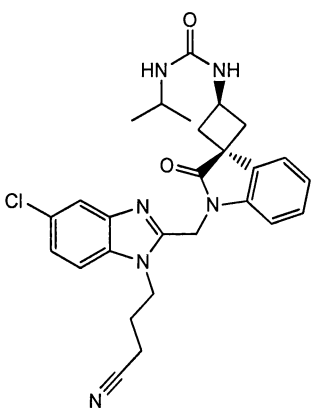
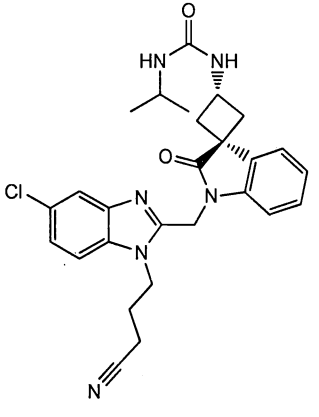
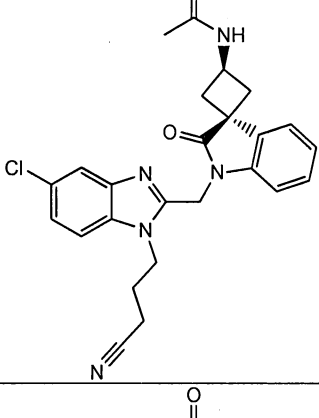
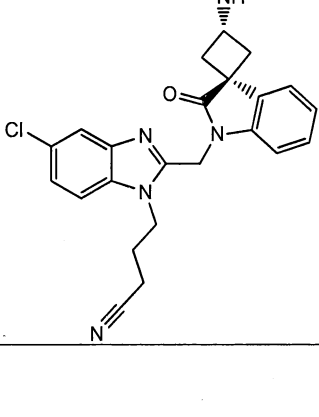
Hợp chất	Cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
116		4-(5-clo-2-{{2'-oxo-1-(3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'<i>H</i>)-yl]metyl}-1<i>H</i>-benzimidazol-1-yl)butannitril ¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 1,70 - 1,99 (m, 4 H) 2,02 - 2,17 (m, 2 H) 2,63 (t, <i>J</i>=7,50 Hz, 2 H) 3,73 - 3,99 (m, 2 H) 4,15 - 4,29 (m, 2 H) 4,40 (t, <i>J</i>=7,90 Hz, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 7,17 (br. s, 1 H) 7,29 (dd, <i>J</i>=8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,56 - 7,74 (m, 3 H) 8,32 (d, <i>J</i>=5,06 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 575 (M+H)⁺
117		<i>N</i>-[(1'-{{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1<i>H</i>-indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1<i>H</i>-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-yl)-sulfonyl]axetamit ¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,58 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 2 H), 4,25 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 2 H), 4,27 - 4,35 (m, 2 H), 4,40 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 7,08 (d, <i>J</i>=7,9 Hz, 1 H), 7,11 - 7,21 (m, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,58 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 1 H), 10,84 - 10,85 (m, 0 H), 11,75 (br. s., 2 H); <i>m/z</i> = 524 (M-H)⁻; MP = 182,85°C

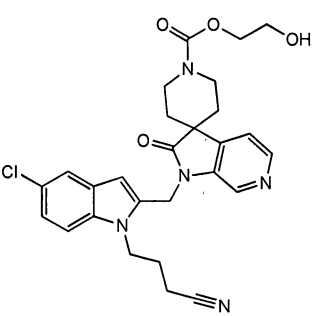
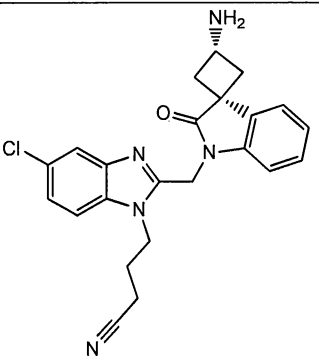
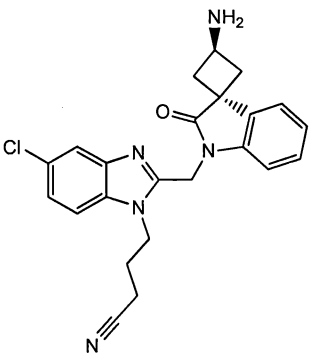
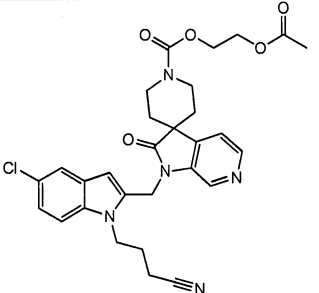
N ^o	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
120		(1r,3r)-1'-((5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl metylcarbamat ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,58 - 1,76 (m, 4 H) 2,59 (d, J=4,62 Hz, 3 H) 2,78 (ddd, J=9,96, 7,32, 2,53 Hz, 2 H) 4,28 (t, J=6,82 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 4,50 (t, J=5,39 Hz, 1 H) 5,08 - 5,14 (m, 2 H) 5,31 (quin, J=7,32 Hz, 1 H) 6,33 - 6,37 (m, 1 H) 7,02 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 3 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 3 H); m/z = 484 (M+H) ⁺
121		(R)-1-((5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)metyl)-1'-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[indol-3,3'-pyrrolidin]-2(1H)-on ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,27 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,36 (d, J=9,5 Hz, 3 H), 2,05 - 2,39 (m, 4 H), 3,01 (s, 3 H), 3,24 (t, J=7,7 Hz, 2 H), 3,59 - 3,85 (m, 2 H), 4,04 (s, 1 H), 4,20 (br. s., 1 H), 4,47 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 5,17 - 5,35 (m, 3 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,17 - 7,41 (m, 4 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H); m/z = 559 (M+H) ⁺

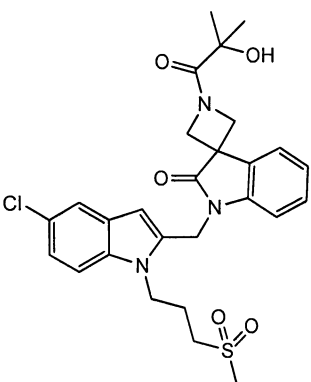
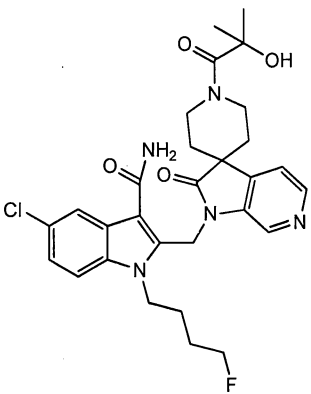
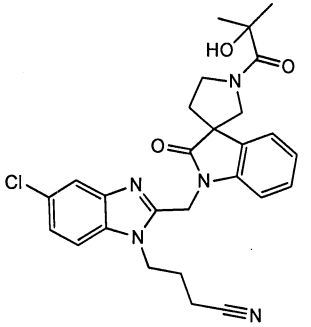
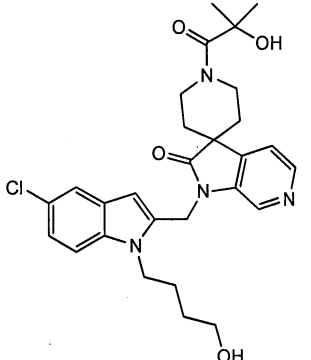
N ^o	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
122		(S)-1-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1'-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[indolin-3,3'-pyrolidin]-2-on ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,27 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 1,37 (d, J=9,5 Hz, 3 H), 2,05 - 2,39 (m, 4 H), 3,01 (s, 3 H), 3,24 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 3,59 - 3,86 (m, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 4,20 (br. s., 1 H), 4,48 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 5,18 - 5,35 (m, 3 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,17 - 7,42 (m, 4 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H); m/z = 559 (M+H) ⁺
123		(1r,3r)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl metylcarbamát ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,92 - 2,02 (m, 2 H) 2,54 - 2,61 (m, 5 H) 2,79 (ddd, J=9,96, 7,32, 2,75 Hz, 2 H) 4,31 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,31 (quin, J=7,37 Hz, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 7,03 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,08 - 7,17 (m, 3 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 3 H); m/z = 478 (M+H) ⁺
125		xyclopropyl ((1s,3s)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl)carbamát ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,46 - 0,73 (m, 4 H) 1,86 - 2,05 (m, 2 H) 2,52 - 2,63 (m, 6 H) 3,79 - 4,07 (m, 1 H) 4,34 (t, J=7,70 Hz, 2 H) 4,49 - 4,65 (m, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,24 (td, J=8,80, 1,10 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J=8,80, 2,20 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 7,62 - 7,67 (m, 2 H) 7,79 (d, J=6,82 Hz, 1 H); m/z = 504 (M+H) ⁺
126		xyclopropyl ((1r,3r)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl)carbamát ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,50 - 0,69 (m, 4 H) 1,97 - 2,11 (m, 2 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 2,57 - 2,71 (m, 4 H) 3,89 - 4,02 (m, 1 H) 4,39 (t, J=7,30 Hz, 2 H) 4,43 - 4,53 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 7,04 - 7,15 (m, 2 H) 7,23 (td, J=7,70, 1,32 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J=8,69, 1,87 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=5,28, 3,30 Hz, 2 H) 7,69 (br. d, J=8,60 Hz, 1 H); m/z = 504 (M+H) ⁺

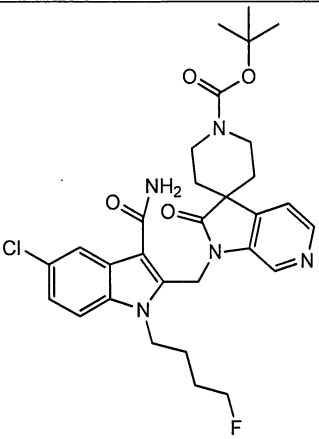
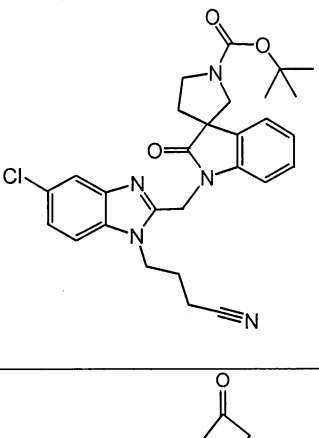
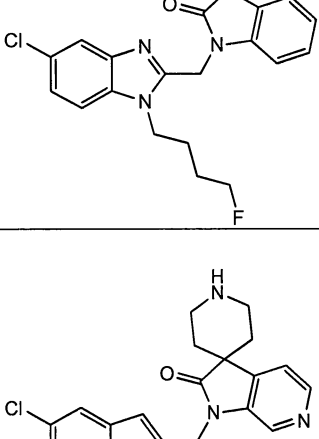
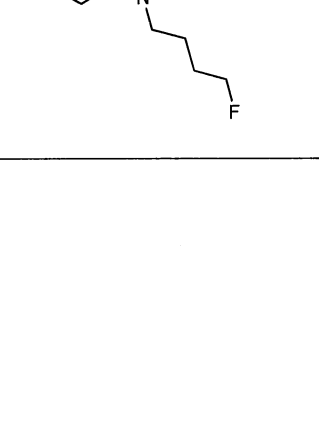
N°	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
129		(S)-4-(5-clo-2-((1-(2,3-dihydroxypropanoyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)butannitril m/z = 493 (M+H)+
131		(R)-4-(5-clo-2-((1-(2,3-dihydroxypropanoyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)butannitril m/z = 493 (M+H)+
132		Xyclopropyl 1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,49 - 0,74 (m, 4 H) 1,60 - 1,90 (m, 4 H) 1,92 - 2,05 (m, 2 H) 2,58 (t, <i>J</i> =7,50 Hz, 2 H) 3,61 - 3,84 (m, 4 H) 3,99 - 4,11 (m, 1 H) 4,30 (t, <i>J</i> =7,30 Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 7,13 (dd, <i>J</i> =8,80, 1,98 Hz, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 2 H) 7,70 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,33 (d, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); m/z = 518 (M+H)+
133		(1r,3r)-1'-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl morpholin-4-carboxylat ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,16 (dt, <i>J</i> =15,24, 7,67 Hz, 2 H) 2,53 - 2,62 (m, 2 H) 2,72 - 2,84 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 3,33 - 3,55 (m, 4 H) 3,55 - 3,66 (m, 4 H) 4,47 (t, <i>J</i> =7,37 Hz, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 5,33 (quin, <i>J</i> =7,43 Hz, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 2 H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 7,30 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,56 (d, <i>J</i> =7,48 Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H); m/z = 587,17 (M+H)+
134		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}metyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'-(1'H)-on m/z = 458 (M+H)+

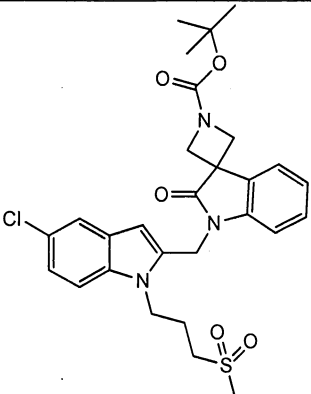
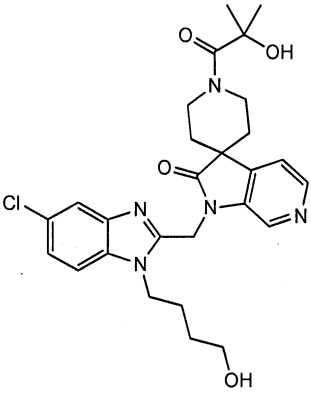
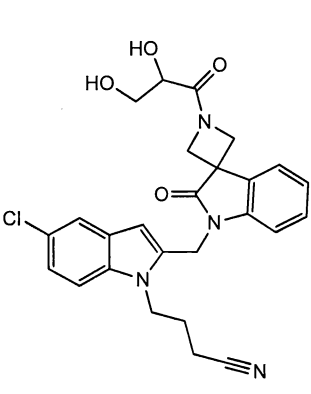
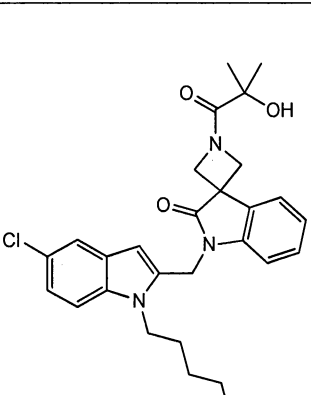
N°	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
135		metyl ((1s,3s)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl)carbamát ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,90 - 2,07 (m, 2 H) 2,36 - 2,49 (m, 2 H) 2,54 - 2,66 (m, 4 H) 3,55 (s, 3 H) 4,33 (t, <i>J</i> =7,70 Hz, 2 H) 4,48 - 4,66 (m, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 (dd, <i>J</i> =8,58, 2,20 Hz, 1 H) 7,59 (d, <i>J</i> =7,48 Hz, 1 H) 7,64 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =1,98 Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H); <i>m/z</i> = 478 (M+H) ⁺
136		metyl ((1r,3r)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl)carbamát ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,94 - 2,12 (m, 2 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 2,58 - 2,69 (m, 4 H) 3,58 (s, 3 H) 4,35 (t, <i>J</i> =7,50 Hz, 2 H) 4,43 - 4,54 (m, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 7,06 - 7,16 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H) 7,19 (td, <i>J</i> =7,70, 1,32 Hz, 1 H) 7,29 (dd, <i>J</i> =8,80, 1,98 Hz, 1 H) 7,54 (d, <i>J</i> =7,26 Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 3 H); <i>m/z</i> = 478 (M+H) ⁺
137		4-[5-clo-2-({1-[(1-hydroxyxyclopropyl)carbonyl]-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl}metyl)-1H-indol-1-yl]butannitril ¹ H-NMR (360MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,87 (d, <i>J</i> =3,7 Hz, 2 H), 1,04 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 6 H), 1,12 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1 H), 1,98 (s, 1 H), 2,58 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 3,60 (t, <i>J</i> =6,0 Hz, 1 H), 4,18 (s, 1 H), 4,31 (br. s., 1 H), 4,79 (s, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 6,21 (br. s., 1 H), 6,35 (s, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 2 H), 7,29 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 489 (M+H) ⁺
138		1-((5-clo-1-(3-(metylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1'-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[indolin-3,3'-pyrolidin]-2-on ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,27 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 6 H), 2,06 - 2,28 (m, 4 H), 3,01 (s, 3 H), 3,24 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 2 H), 3,59 - 3,86 (m, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 4,20 (br. s., 1 H), 4,48 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2 H), 5,18 - 5,36 (m, 2 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 559 (M+H) ⁺

N°	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
143		1-((1s,3s)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl)-3-isopropylure ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (d, <i>J</i> =6,60 Hz, 6 H) 1,90 - 2,06 (m, 2 H) 2,32 - 2,46 (m, 2 H) 2,60 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 3,50 - 3,81 (m, 1 H) 4,24 - 4,48 (m, 2 H) 4,54 - 4,75 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 5,65 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H) 6,32 (d, <i>J</i> =9,02 Hz, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 2 H) 7,23 (dd, <i>J</i> =8,14, 1,32 Hz, 1 H) 7,29 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,58 (d, <i>J</i> =8,36 Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 505 (M+H) ⁺ ; MP = 242,49°C
144		1-((1r,3r)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl)-3-isopropylure ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,04 (d, <i>J</i> =6,60 Hz, 6 H) 1,92 - 2,12 (m, 2 H) 2,37 - 2,48 (m, 2 H) 2,55 - 2,69 (m, 4 H) 3,52 - 3,79 (m, 1 H) 4,24 - 4,46 (m, 2 H) 4,48 - 4,65 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 5,75 (d, <i>J</i> =7,70 Hz, 1 H) 6,26 (d, <i>J</i> =8,58 Hz, 1 H) 7,09 (dd, <i>J</i> =15,19, 7,92 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,29 (dd, <i>J</i> =8,80, 1,98 Hz, 1 H) 7,57 (d, <i>J</i> =6,60 Hz, 1 H) 7,65 (dd, <i>J</i> =5,17, 3,19 Hz, 2 H); <i>m/z</i> = 505 (M+H) ⁺ ; MP = 219,90°C
145		N-((1s,3s)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl)axetamit ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,85 (s, 3 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 6 H) 4,17 - 4,48 (m, 2 H) 4,66 - 4,87 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 (dd, <i>J</i> =8,80, 2,20 Hz, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 3 H) 8,45 (d, <i>J</i> =7,92 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 462 (M+H) ⁺ ; MP = 250,91°C
146		N-((1r,3r)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl)axetamit ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,84 (s, 3 H) 1,96 - 2,10 (m, 2 H) 2,41 - 2,47 (m, 1 H) 2,57 - 2,67 (m, 5 H) 4,37 (t, <i>J</i> =7,30 Hz, 2 H) 4,61 - 4,75 (m, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 7,04 - 7,15 (m, 2 H) 7,22 (td, <i>J</i> =7,70, 1,10 Hz, 1 H) 7,28 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,76 Hz, 1 H) 7,53 (dd, <i>J</i> =8,80, 0,88 Hz, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 2 H) 8,26 (d, <i>J</i> =9,68 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 462 (M+H) ⁺ ; MP = 194,77°C

N°	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
147		2-Hydroxyetyl 1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,75 - 1,91 (m, 4 H), 1,95 - 2,08 (m, 2 H), 2,56 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 2 H), 3,61 (t, <i>J</i> =5,1 Hz, 2 H), 3,69 - 3,89 (m, 4 H), 4,03 - 4,13 (m, 2 H), 4,25 - 4,35 (m, 2 H), 4,61 (br. s., 1 H), 5,18 (s, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,13 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,50 (dd, <i>J</i> =5,5, 3,3 Hz, 2 H), 7,63 (dd, <i>J</i> =4,8, 0,7 Hz, 1 H), 8,33 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 522 (M+H) ⁺ MP = 144,55°C;
148		4-(2-(((1r,3r)-3-amino-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-1'-yl)metyl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,91 - 2,10 (m, 2 H) 2,13 - 2,27 (m, 2 H) 2,55 - 2,71 (m, 4 H) 3,78 (quin, <i>J</i> =8,03 Hz, 1 H) 4,38 (t, <i>J</i> =7,59 Hz, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 7,08 (td, <i>J</i> =8,10, 1,54 Hz, 2 H) 7,20 (td, <i>J</i> =7,70, 1,32 Hz, 1 H) 7,29 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,53 - 7,70 (m, 3 H); <i>m/z</i> = 420 (M+H) ⁺
149		4-(2-(((1s,3s)-3-amino-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-1'-yl)metyl)-5-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril ¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,80 - 2,20 (m, 4 H) 2,20 - 2,34 (m, 2 H) 2,36 - 2,47 (m, 2 H) 2,59 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 2 H) 3,77 - 3,95 (m, 1 H) 4,36 (t, <i>J</i> =7,50 Hz, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 7,00 - 7,14 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 7,29 (dd, <i>J</i> =8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,55 (d, <i>J</i> =6,82 Hz, 1 H) 7,64 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1 H) 7,66 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 420 (M+H) ⁺
150		2-(Axetyloxy)etyl 1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat <i>m/z</i> = 564 (M+H) ⁺

N°	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
152		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl)metyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (s, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 2,02 - 2,14 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,14 - 3,23 (m, 2 H) 4,03 - 4,23 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 4,55 - 4,78 (m, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 5,26 (s, 1 H) 6,38 (s, 1 H) 7,08 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 7,52 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=7,37, 0,77 Hz, 1 H); m/z = 544,08 (M+H) ⁺
153		5-clo-1-(4-flobutyl)-2-{[1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2'-oxospiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl)metyl}-1H-indol-3-carboxamit ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,37 (s, 6 H), 1,54 - 1,69 (m, 4 H), 1,71 - 1,91 (m, 4 H), 3,63 - 4,06 (m, 2 H), 4,13 - 4,31 (m, 2 H), 4,14 - 4,23 (m, 2 H), 4,36 (br. s., 1 H), 4,47 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 7,26 (dd, J=8,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 2 H), 7,84 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H); m/z = 570 (M+H) ⁺
154		4-(5-clo-2-{[1'-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-oxospiro[indol-3,3'-pyrrolidin]-1(2H)-yl)metyl}-1H-benzimidazol-1-yl)butannitril ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,22 - 1,43 (m, 6 H), 2,00 - 2,15 (m, 2 H), 2,15 - 2,38 (m, 2 H), 2,62 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,59 - 3,86 (m, 2 H), 4,04 (s, 1 H), 4,20 (br. s., 1 H), 4,39 (t, J=7,9 Hz, 2 H), 5,16 - 5,35 (m, 3 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,22 - 7,40 (m, 3 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H); m/z = 506 (M+H) ⁺
155		1'-{[5-clo-1-(4-hydroxybutyl)-1H-indol-2-yl)metyl}-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on ¹ H-NMR (360MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,37 (s, 6 H), 1,41 - 1,51 (m, 2 H), 1,65 (m, J=6,6 Hz, 2 H), 1,83 (br. s., 4 H), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 3,73 - 4,41 (m, 4 H), 4,24 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 4,48 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 5,52 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,13 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,43 - 7,57 (m, 2 H), 7,68 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H); m/z = 525 (M+H) ⁺

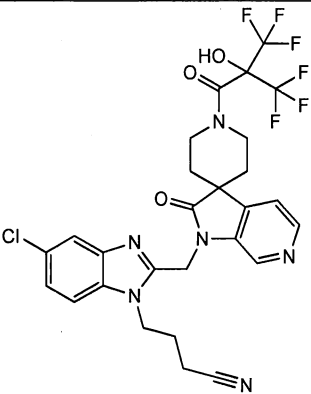
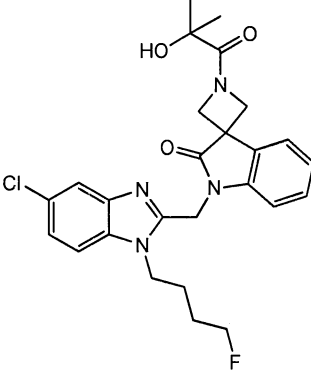
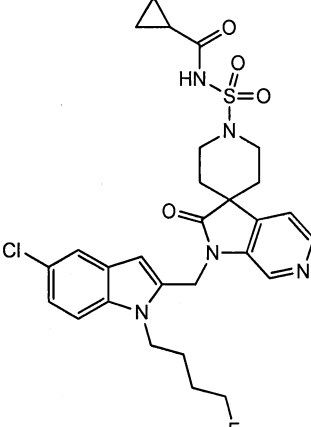
N ^o	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
156		<i>tert</i> -Butyl 1'-{[3-carbamoyl-5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 1,54 - 1,70 (m, 4 H), 1,77 (t, J=5,6 Hz, 4 H), 3,59 - 3,69 (m, 2 H), 3,70 - 3,80 (m, 2 H), 4,18 (t, J=7,0 Hz, 2 H), 4,33 - 4,39 (m, 1 H), 4,48 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 5,52 (s, 2 H), 7,26 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 7,84 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H); m/z = 584 (M+H) ⁺
157		<i>tert</i> -Butyl 1-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-2-oxo-1,2-dihydro-1'H-spiro[indol-3,3'-pyrrolidine]-1'-carboxylat ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,35 - 1,52 (m, 9 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,18 - 2,30 (m, 2 H), 2,62 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,50 - 3,62 (m, 2 H), 3,62 - 3,77 (m, 2 H), 4,39 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 5,17 - 5,33 (m, 2 H), 7,08 (td, J=7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 7,35 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H); m/z = 521 (M+H) ⁺
158		1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-3H-spiro[xcyclobutan-1,3'-indol]-2',3(1'H)-dion ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,52 - 1,86 (m, 4 H) 3,39 - 3,50 (m, 2 H) 3,60 - 3,74 (m, 2 H) 4,32 - 4,42 (m, 3 H) 4,50 (t, J=5,50 Hz, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 7,11 (dd, J=7,48, 0,88 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,60 - 7,69 (m, 3 H); m/z = 426 (M+H) ⁺
162		1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-indol-2-yl]metyl}spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,53 - 1,85 (m, 8 H) 2,77 - 3,00 (m, 2 H) 3,03 - 3,16 (m, 2 H) 4,26 (t, J=6,93 Hz, 2 H) 4,40 (t, J=5,72 Hz, 1 H) 4,47 - 4,56 (m, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 6,40 (s, 1 H) 7,13 (dd, J=8,80, 2,20 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,58 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H); m/z = 441 (M+H) ⁺

N°	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
163		<i>tert</i> -Butyl 1'-({5-clo-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}metyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-carboxylat ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,98 - 2,13 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,13 - 3,22 (m, 2 H) 4,01 - 4,24 (m, 4 H) 4,38 (t, J=7,59 Hz, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,39 (s, 1 H) 7,05 - 7,19 (m, 3 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 7,52 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 1 H); m/z = 558,23 (M+H) ⁺
164		1'-{[5-clo-1-(4-hydroxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on ¹ H-NMR (360MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,37 (s, 6 H), 1,40 - 1,57 (m, 2 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 1,82 (br. s., 4 H), 3,42 (q, J=6,1 Hz, 2 H), 3,85 (br. s., 2 H), 4,34 (m, J=7,5, 7,5 Hz, 4 H), 4,50 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 5,51 (s, 1 H), 7,28 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,55 - 7,75 (m, 3 H), 8,34 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H); m/z = 526 (M+H) ⁺ ; MP = 191,87°C
165		4-(5-clo-2-((1-(2,3-dihydroxypropanoyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indolin]-1'-yl)metyl)-1H-indol-1-yl)butannitril ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,83 - 2,05 (m, 2 H) 2,56 (t, J=7,30 Hz, 2 H) 3,44 - 3,66 (m, 2 H) 4,01 - 4,24 (m, 3 H) 4,25 - 4,34 (m, 2 H) 4,43 - 4,67 (m, 2 H) 4,76 - 4,92 (m, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 5,30 (dd, J=49,08, 5,50 Hz, 1 H) 6,32 (d, J=2,86 Hz, 1 H) 7,05 (br. d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 2 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,59 - 7,69 (m, 1 H); m/z = 493 (M+H) ⁺
166		1'-{[5-clo-1-(4-hydroxybutyl)-1H-indol-2-yl]metyl}-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on ¹ H-NMR (360MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (d, J=5,9 Hz, 6 H), 1,37 - 1,50 (m, 2 H), 1,61 (m, J=7,0 Hz, 2 H), 3,39 (q, J=6,2 Hz, 2 H), 4,06 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 4,17 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 4,24 (t, J=7,7 Hz, 2 H), 4,46 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 4,59 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 4,72 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 5,29 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,02 - 7,18 (m, 3 H), 7,27 (m, J=7,0 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=7,0 Hz, 1 H); m/z = 496 (M+H) ⁺ ; MP = 157,11°C

N°	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
167		1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-indol-2-yl]metyl}-1-(2,3-dihydroxypropanoyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,55 - 1,95 (m, 8 H) 3,42 - 3,52 (m, 1 H) 3,53 - 3,65 (m, 1 H) 3,74 - 4,02 (m, 4 H) 4,17 - 4,31 (m, 2 H) 4,38 (t, J=6,40 Hz, 2 H) 4,46 - 4,55 (m, 1 H) 4,71 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 4,95 (dd, J=21,13, 6,82 Hz, 1 H) 5,18 (s, 2 H) 6,40 (s, 1 H) 7,11 (dd, J=8,80, 2,20 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 1 H) 8,32 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H); m/z = 530 (M+H) ⁺
168		(1r,3r)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xcyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl metylcarbamát ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,07 (quin, J=7,48 Hz, 2 H) 2,44 - 2,53 (m, 2 H) 2,56 - 2,67 (m, 5 H) 2,72 - 2,83 (m, 2 H) 4,40 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,30 (quin, J=7,37 Hz, 1 H) 7,06 - 7,19 (m, 3 H) 7,22 - 7,27 (m, 1 H) 7,29 (dd, J=8,80, 1,98 Hz, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 2 H); m/z = 478,10 (M+H) ⁺
169		1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-on ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,40 (s, 6 H), 1,69 - 1,93 (m, 8 H), 4,05 (t, J=5,6 Hz, 4 H), 4,35 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 4,40 (t, J=6,1 Hz, 1 H), 4,52 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 7,24 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J=4,6, 0,7 Hz, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 8,32 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H); m/z = 528 (M+H) ⁺ ; MP = 222,72°C
170		N-[(1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidin-3,3'-indol]-1-yl)sulfonyl]axetamít ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,00 - 2,13 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,62 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 4,24 (d, J=8,36 Hz, 2 H) 4,33 - 4,44 (m, 4 H) 5,21 (s, 2 H) 7,07 - 7,23 (m, 2 H) 7,25 - 7,35 (m, 2 H) 7,56 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 2 H) 11,73 (s, 1 H); m/z = 527 (M+H) ⁺

N ^o	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
172		N-[(1'-{[5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)sulfonyl]axetamit ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,84 - 2,08 (m, 9 H) 2,58 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 3,49 - 3,74 (m, 4 H) 4,24 - 4,37 (m, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,34 (s, 1 H) 7,15 (dd, J=8,69, 2,09 Hz, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 3 H) 8,36 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 11,54 (s, 1 H); m/z = 555,06 (M+H) ⁺ ; MP = 230,52°C
173		(1r,3r)-1'-((5-clo-1-(3-xyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-3-yl xyclopropylcarbamát ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,36 - 0,50 (m, 2 H) 0,53 - 0,67 (m, 2 H) 2,06 (quin, J=7,43 Hz, 2 H) 2,42 - 2,52 (m, 3 H) 2,62 (t, J=7,37 Hz, 2 H) 2,70 - 2,83 (m, 2 H) 4,40 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,31 (quin, J=7,37 Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,22 - 7,27 (m, 1 H) 7,29 (dd, J=8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,41 - 7,55 (m, 2 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H); m/z = 504,15 (M+H) ⁺
174		1'-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)-2,6-dimetyl-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-2'-(1'H)-on ¹ H-NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,23 (d, J=6,16 Hz, 6 H) 1,59 - 1,74 (m, 4 H) 2,30 - 2,41 (m, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 3,12 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,33 - 4,43 (m, 2 H) 4,48 - 4,56 (m, 2 H) 5,18 (s, 2 H) 7,10 - 7,14 (m, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,73 (d, J=1,54 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 8,69 - 8,74 (m, 1 H); m/z = 517,05 (M+H) ⁺
175		1'-{[5-clo-1-(4-hydroxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'-(1'H)-on ¹ H-NMR (360MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,31 (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H), 1,39 - 1,51 (m, 2 H), 1,61 - 1,75 (m, 2 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 4,02 - 4,18 (m, 2 H), 4,33 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 4,48 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 4,54 - 4,74 (m, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 5,29 (s, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,59 - 7,65 (m, 2 H), 7,67 (d, J=1,8 Hz, 1 H); m/z = 497 (M+H) ⁺

N ^o	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
176		4-(5-clo-2-(((1r,3r)-3-hydroxy-2'-oxospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butannitril ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,03 (quin, J=7,54 Hz, 2 H) 2,27 - 2,40 (m, 2 H) 2,57 - 2,73 (m, 4 H) 4,38 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 4,56 (sxt, J=7,35 Hz, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 5,45 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 7,22 (td, J=7,70, 1,10 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J=8,58, 1,76 Hz, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 2 H); m/z = 421,01 (M+H) ⁺ ; MP = 217,25°C
178		Metyl 1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 - 1,91 (m, 8 H), 3,66 (s, 3 H), 3,71 - 3,81 (m, 4 H), 4,37 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,43 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 4,55 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 7,29 (dd, J=8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 3 H), 8,33 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H); m/z = 500 (M+H) ⁺ ; MP = 182,68°C
179		1-Metyletyl 1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-carboxylat ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23 (d, J=6,2 Hz, 6 H), 1,65 - 1,91 (m, 8 H), 3,65 - 3,81 (m, 4 H), 4,37 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,43 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 4,54 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 4,78 - 4,90 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 7,28 (dd, J=8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J=5,4, 3,2 Hz, 2 H), 7,68 (dd, J=4,7, 0,6 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H); m/z = 528 (M+H) ⁺ ; MP = 198,92°C
180		4-(5-clo-2-{[1-(xyclopropylsulfonyl)-2'-oxospiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl]methyl}-1H-benzimidazol-1-yl)butannitril ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,01 - 1,19 (m, 4 H) 2,01 - 2,14 (m, 2 H) 2,63 (t, J=7,26 Hz, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 1 H) 4,12 - 4,34 (m, 4 H) 4,40 (t, J=7,59 Hz, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 7,12 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 3 H); m/z = 510,10 (M+H) ⁺ ; MP = 190,42°C

N°	cấu trúc	Tên/Thông tin chi tiết về phân tích
181		4-[5-clo-2-({2'-oxo-1-[3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-(triflometyl)propanoyl]spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl}metyl)-1H-benzimidazol-1-yl]butannitril ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72 - 2,01 (m, 4 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,64 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 3,81 - 4,03 (m, 2 H) 4,22 - 4,35 (m, 2 H) 4,35 - 4,45 (m, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 7,29 (dd, J=8,58, 1,98 Hz, 1 H) 7,57 - 7,73 (m, 3 H) 8,35 (d, J=4,62 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H); m/z = 629 (M+H) ⁺ ; MP = 240,41°C
183		1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl}-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)spiro[azetidin-3,3'-indol]-2'(1'H)-on ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (d, J=7,70 Hz, 6 H) 1,60 - 1,83 (m, 4 H) 4,06 (d, J=9,68 Hz, 1 H) 4,16 (d, J=9,68 Hz, 1 H) 4,27 - 4,45 (m, 3 H) 4,52 (t, J=5,39 Hz, 1 H) 4,59 (d, J=9,68 Hz, 1 H) 4,71 (d, J=9,68 Hz, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 7,10 - 7,23 (m, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 7,67 (d, J=1,76 Hz, 1 H); m/z = 499 (M+H) ⁺ ; MP = 219,71°C
184		N-[(1'-{[5-clo-1-(4-flobutyl)-1H-indol-2-yl]metyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidin-4,3'-pyrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)sulfonyl]xyclopropanocarboxamit m/z = 588 (M+H) ⁺

Hoạt tính kháng virus

Các đĩa vi chuẩn độ đáy trong loại 96 lỗ màu đen (Corning, Amsterdam, Hà Lan) được nạp đầy lặp lại hai lần bằng cách sử dụng hệ thống robot tùy chỉnh với các dịch pha loãng 4 lần theo dãy của hợp chất với thể tích cuối cùng là 50μL môi trường nuôi cấy [môi trường RPMI không chứa phenol đỏ, FBS 10%, gentamycin 0,04% (50mg/mL) và DMSO 0,5%]. Sau đó, 100μL huyền phù tế bào HeLa (5 x 10⁴ tế bào/mL) trong môi trường nuôi cấy được thêm vào mỗi lỗ, sau đó thêm 50μL virus rgRSV224 (MOI = 0,02) vào môi trường nuôi cấy bằng cách sử dụng thiết bị phân phối nhiều giọt (Thermo Scientific, Erembodegem, Bỉ). Virus rgRSV224 là virus được thiết kế chứa gen GFP bổ

sung (Hallak và các đồng tác giả, 2000) và đã được cấp phép sử dụng từ NIH (Bethesda, MD, Mỹ). Môi trường, đối chứng được gây nhiễm virus và đối chứng được gây nhiễm giả được bao gồm trong mỗi thử nghiệm. Các tế bào được ủ ở 37°C trong môi trường khí CO₂ 5%. Sau ba ngày phơi nhiễm virus, sự sao chép của virus được định lượng bằng cách đo sự biểu hiện GFP ở các tế bào bằng kính hiển vi laze MSM (Tibotec, Beerse, Bỉ). EC₅₀ được xác định là nồng độ ức chế 50% đối với sự biểu hiện GFP. Song song với đó, các hợp chất được ủ trong ba ngày trong bộ đĩa vi chuẩn độ loại 96 lỗ màu trắng (Corning) và khả năng gây độc tế bào của các hợp chất trong các tế bào HeLa được xác định bằng cách đo lượng ATP của các tế bào bằng cách sử dụng bộ kit ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Bỉ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. CC₅₀ được xác định là nồng độ 50% đối với khả năng gây độc tế bào. SI được tính toán là CC₅₀/EC₅₀.

Tài liệu tham khảo

Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection. J. Virol. 74, 10508-10513 (2000).

Hợp chất	pEC ₅₀	SI
1	9,2	19370
2	7,3	>2193,76
3	10,5	>3,23668e+006
4	10,1	654998
5	8,3	>20325
6	9,3	>220491
7	10,6	>3,59137e+006
8	9,1	>127462
9	9,4	>234634
10	8,7	49544
11	9,4	>249735
12	9,3	>194729
13	10,3	>2,13334e+006
14	>9,8	>655360
15	>9,8	>655360
16	>9,8	>643591
17	9,5	79869
18	8,9	>84288,8
19	8,4	>21417,6
20	8,4	1880
21	8,3	>21256,9
22	8,1	3515
23	8,1	606

Hợp chất	pEC ₅₀	SI
24	8,1	>13913,6
25	7,5	1386
26	6,5	164
27		-
28	>9,8	>660861
29	>9,8	>660861
30	9,6	>405070
31	8,5	>34055,7
32	9,2	>147839
33	9,8	>563300
34	8,9	>79744,4
35	9,1	65535
36	9,6	353419
37	10,0	>935083
38	9,8	>571387
39	9,2	59894
40	8,6	>43461
41	7,34	>2230,95
42	>9,8	>655360
43	9,6	>419527
44	9,6	>384096
45	9,4	>227520
46	9,2	>155253
47	8,8	>61850
48	8,6	>43054,6
49	8,3	2615
50	8,0	>8995,8
51	7,2	595
52	8,6	22757
53	>9,8	>305014
54	8,8	20155
55	10,3	1382102
56	9,5	>298202
57	7,08	842,91
58	>9,7	>386305
59	8,3	14980
60	9,6	>390292
61	9,4	>241324
62	9,0	46732
63	9,8	100580
64	9,6	>379778
65	9,2	158245
66	8,5	>29357,6
67	10,3	1260115
68	9,3	>204235

Hợp chất	pEC ₅₀	SI
69	8,3	4891
70	>9,8	>325484
70	>9,8	>313148
71	8,5	12968
72	9,6	>405070
73	9,3	51488
74	9,7	342437
75	8,3	>21707,5
76	>9,8	>263057
77	>9,8	>96511,7
78	9,2	24938
80	>9,8	>319161
81	>9,8	>655360
82	>9,8	>655360
83	>9,8	>655360
84	9,2	>176673
85	>9,8	>655360
86	>9,8	>349849
88	9,4	>253700
89	10,1	>124385

Hợp chất	RSV-wt pEC ₅₀	SI_TOX-HELA_wt
90	10,33	>2,13954e+006
91	9,63	>428924
92	10,16	>1,43463e+006
93	8,79	>62290,2
94	9,89	>770442
95	10,10	>1,25505e+006
96	9,37	>233222
97	8,84	31764
98	10,17	>1,46504e+006
99	10,62	2437755
100	6,58	>380,041
101	9,05	>111491
102	8,84	>68433,7
103	9,58	76392
104	10,64	3927534
105	10,08	895262
106	9,62	80390
107	10,10	>1,25219e+006
108	9,06	>57149,2
109	9,72	>523866

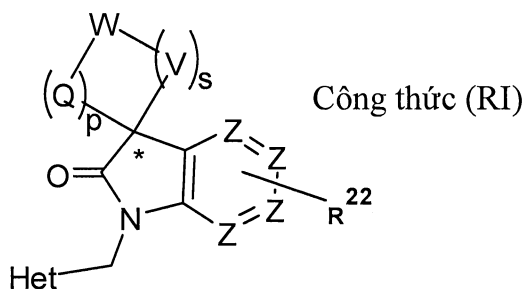
Hợp chất	RSV- wt_pEC50	SI_TOX- HELA_wt
110	8,84	>69368,1
111	9,91	274530
112	10,60	>3,96908e+006
113	7,18	>1507,51
114	9,37	120036
115	10,16	>1,45522e+006
116	10,15	>1,42033e+006
117	8,0	6595

Hợp chất	RSV- wt_pEC50	SI_TOX- HELA_wt
120	8,62	4817
121	8,07	>11676,2
122	8,08	>12032,3
123	9,47	33180
124	8,23	>16849,6
125	9,54	>342949
126	9,59	199719
129	9,45	144016
131	9,37	107026
132	10,19	281041
133	9,85	>714628
134	8,70	21330
135	10,02	>1,05419e+006
136	9,61	251299
137	9,97	232965
138	8,67	>46631,6
143	8,48	>30292,8
144	9,64	>435994
145	9,52	>330255
146	9,30	>198577
147	10,26	872087
148	8,33	10550
149	8,92	43155
150	10,31	862700
152	8,80	31147
153	10,24	388687
154	8,93	>85767
155	9,77	291340
156	10,17	178008
157	8,40	6934
158	9,24	78873
162	8,34	2405

Hợp chất	RSV- wt_pEC50	SI_TOX- HELA_wt
163	9,70	95825
164	9,90	>800424
165	9,84	288416
166	9,27	64805
167	9,91	>408517
168	10,46	2134519
169	10,56	-
170	9,57	>370143
172	10,18	>1,51471e+006
173	10,65	2178763
174	7,75	>5597,19
175	10,13	>1,34645e+006
176	9,44	>278272
178	10,54	3132492
179	10,36	1045996
180	9,93	>847754
181	9,60	271188
183	10,12	1295538
184	9,66	215909

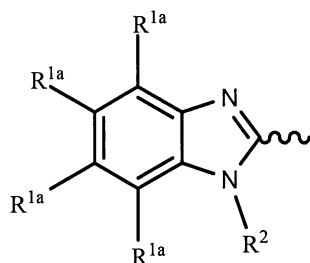
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (RI):

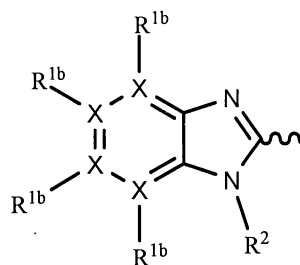


hoặc dạng đồng phân lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

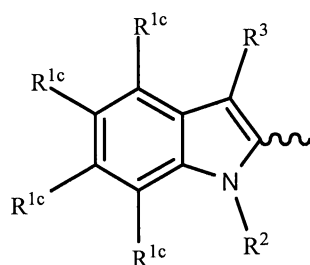
Het là dị vòng có công thức bất kỳ trong số các công thức (a), (b), (c), (d) nêu dưới đây:



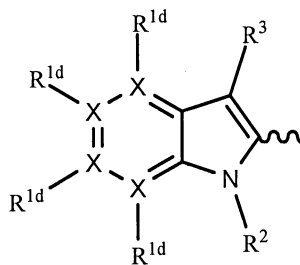
(a)



(b)



(c)



(d)

mỗi X độc lập là C hoặc N; với điều kiện là ít nhất hai X là C;

mỗi nhóm trong số các nhóm R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} hoặc R^{1d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkyloxy, $N(R^6)_2$, $CO(R^7)$, CH_2NH_2 , CH_2OH , CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3 và OCF_3 ;

R^{1b} hoặc R^{1d} không có mặt khi X mà nó gắn kết vào là N;

mỗi nhóm R^2 là $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6;

mỗi nhóm R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, aryl, heteroaryl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyloxy và $CO(R^7)$;

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, $COOCH_3$ và $CONHSO_2CH_3$;

mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, OH, C_1 - C_6 alkyloxy, NH_2 , $NHSO_2N(C_1-C_6alkyl)_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2(C_1-C_6alkyl)$, $NHSO_2(C_3-C_7xycloalkyl)$ và NR^9R^{10} ;

mỗi nhóm R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_{10} alkyl và C_3 - C_7 xycloalkyl; hoặc R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành vòng no có 4 đến 6 cạnh mà tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, CN, CF_2H , CF_3 , C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1-C_6alkyl$, $C(=O)C_3-C_7xycloalkyl$, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)OR^8$, SO_2R^8 , $C(=O)N(R^8)SO_2R^9$, $C(=O)N(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9 , $NR^8C(=O)OR^9$, $OC(=O)R^8$, O-benzyl, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 , $OC(=O)NR^8R^9$, $OC(=O)NR^8R^{12}$, $N(R^8)C(=O)N(R^8R^9)$, R^{11} , $N(R^8)C(=O)OR^{12}$, OR^{11} , $C(=O)R^{11}$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy;

R^{11} là phenyl, pyridinyl hoặc pyrazolyl; mỗi nhóm trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

R^{12} là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_7 xycloalkyl; mỗi nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

mỗi Z độc lập là C hoặc N, với điều kiện là ít nhất hai Z là C;

mỗi Q và V độc lập là $C=O$, SO_2 hoặc $CR^{20}R^{21}$;

p và s độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, trong đó tổng của p và s tối thiểu phải bằng 2, và khi $p = 0$ hoặc $s = 0$ thì nguyên tử cacbon được đánh dấu * được gắn kết trực tiếp với W;

R^{20} và R^{21} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

R^{22} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

W được chọn từ nhóm bao gồm SO , SO_2 , S , C , O và N , trong đó C hoặc N này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{23} ;

R^{23} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $SO_2N(R^{24})_2$, aryl, heteroaryl, $C(=O)OR^{24}$, OR^{24} , $C(=O)R^{24}$, $C(=O)N(R^{24})_2$, $OC(=O)N(R^{24})_2$, $P(=O)-(O-C_1-C_6\text{-alkyl})_2$, $N(R^{24})_2$, $NR^{25}C(=O)OR^{24}$, $NR^{25}C(=O)N(R^{24})_2$, $NR^{25}SO_2R^{24}$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể trong số các phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH , CN , OCH_3 ;

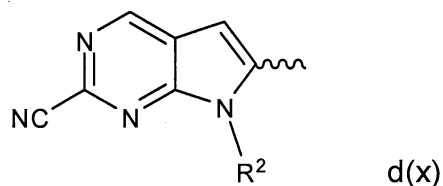
R^{24} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH , halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CF_3 , OH , CN , OCH_3 , $OC(=O)CH_3$ và C_1 - C_3 alkyl được thể bằng ít nhất một CN ;

R^{25} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_3 alkyl;

aryl là phenyl hoặc naphtalenyl;

heteroaryl là dị vòng thơm dạng một vòng có 5 đến 6 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O , S và N ; hoặc dị vòng thơm dạng hai vòng có 8 đến 12 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O , S và N ;

với điều kiện là Het không thỏa mãn công thức d(x):

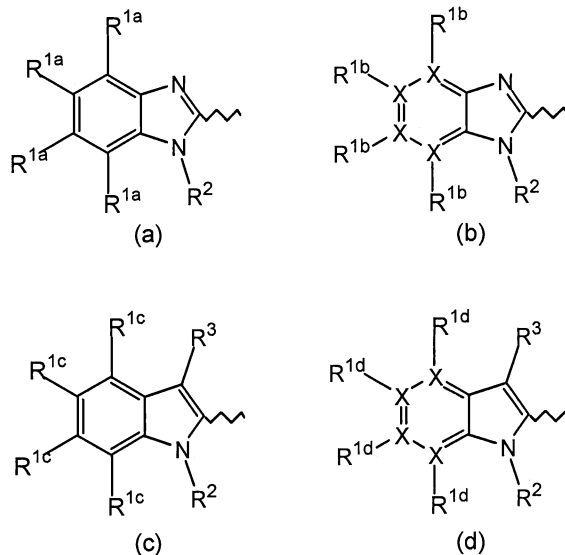


với điều kiện là khi Het có công thức (a) thì ít nhất một trong số các phần tử thể R^{1a} là halo, hoặc khi Het có công thức (b) thì ít nhất một trong số các phần tử thể R^{1b} là halo,

hoặc muối cộng được dụng hoặc solvat của nó.

2. Hợp chất có công thức (RI) theo điểm 1, hoặc dạng đồng phân lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

Het là dị vòng có công thức bất kỳ trong số các công thức (a), (b), (c), (d) nêu dưới đây:



mỗi X độc lập là C hoặc N; với điều kiện là ít nhất hai X là C;

mỗi nhóm trong số các nhóm R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} hoặc R^{1d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyloxy, CF_3 và OCF_3 ;

R^{1b} hoặc R^{1d} không có mặt khi X mà nó gắn kết vào là N;

mỗi nhóm R^2 là $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 6;

mỗi nhóm R^3 là H, halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl;

mỗi nhóm R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_{10} alkyl;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, CN, CF_2H , CF_3 , C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)OR^8$ và SO_2R^8 ;

mỗi Z độc lập là C hoặc N, với điều kiện là ít nhất hai Z là C;

mỗi Q và V độc lập là $CR^{20}R^{21}$;

p và s độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, trong đó tổng của p và s tối thiểu phải bằng 2, và khi $p = 0$ hoặc $s = 0$ thì nguyên tử cacbon được đánh dấu * được gắn kết trực tiếp với W;

R^{20} và R^{21} là hydro;

R^{22} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 và halogen;

W được chọn từ nhóm bao gồm SO_2 , C, O và N, trong đó C hoặc N này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{23} ;

R^{23} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $SO_2N(R^{24})_2$, aryl, heteroaryl, $C(=O)OR^{24}$, OR^{24} , $C(=O)R^{24}$, $C(=O)N(R^{24})_2$, $OC(=O)N(R^{24})_2$, $P(=O)-(O-C_1-C_6-alkyl)_2$, $N(R^{24})_2$, $NR^{25}C(=O)OR^{24}$, $NR^{25}C(=O)N(R^{24})_2$, $NR^{25}SO_2R^{24}$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế trong số các phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, CN, OCH_3 ;

R^{24} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, $C(=O)C_1$ - C_6 alkyl, $C(=O)C_3$ - C_7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CF_3 , OH, CN, OCH_3 , $OC(=O)CH_3$ và C_1 - C_3 alkyl được thế bằng ít nhất một CN;

R^{25} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_3 alkyl;

aryl là phenyl hoặc naphtalenyl;

heteroaryl là furanyl, thiophenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinoxalinyl hoặc benzimidazolyl;

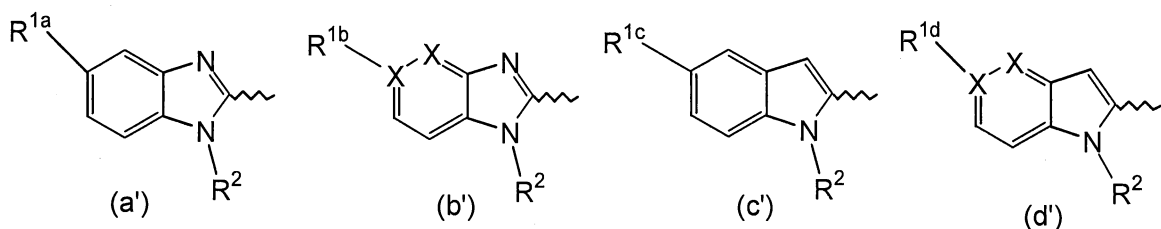
hoặc muối cộng được dụng hoặc solvat của nó.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^{23} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $SO_2N(R^{24})_2$, aryl, heteroaryl, $C(=O)OR^{24}$, OR^{24} , $C(=O)R^{24}$, $C(=O)N(R^{24})_2$, $OC(=O)N(R^{24})_2$ và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_3 -

C₇xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể trong số các phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, CN, OCH₃;

R²⁴ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH, halogen, C₁-C₆alkyl, C₃-C₇xycloalkyl, C(=O) C₁-C₆alkyl, C(=O) C₃-C₇xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl và vòng no có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử oxy, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C₁-C₆alkyl, C₃-C₇xycloalkyl, C(=O) C₁-C₆alkyl, C(=O) C₃-C₇xycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CF₃, OH, CN, OCH₃ và OC(=O)CH₃).

4. Hợp chất theo công thức (RI) theo điểm 1, trong đó Het được thể hiện bằng công thức (a'), (b'), (c') hoặc (d'):



trong đó ít nhất một X là N;

và R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} và R² được xác định như trong điểm 1.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó đối với công thức (b') và (d'), một X là N.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} hoặc R^{1d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halogen.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} hoặc R^{1d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, brom và flo.

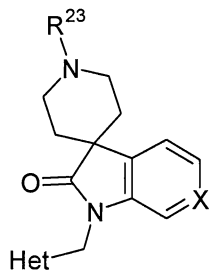
8. Hợp chất theo điểm 4, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} hoặc R^{1d} là clo.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R² là -(CR⁸R⁹)_m-R¹⁰ và trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4 và mỗi nhóm R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ H hoặc C₁-C₆alkyl.

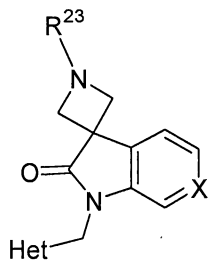
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R² là C₁-C₆ alkyl-R¹⁰.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_3 alkyl, H, OH, CN, F, CF_2H , CF_3 , SO_2 - C_1 - C_3 alkyl và SO_2C_3 - C_6 cycloalkyl.

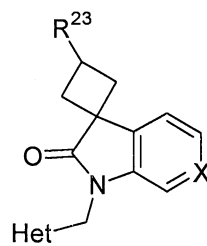
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất này có công thức RII, RIII, RIV, RV, RVI hoặc RVII:



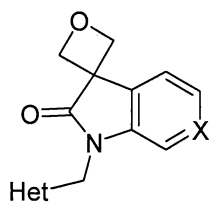
Công thức RII



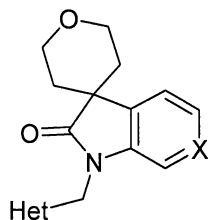
Công thức RIII



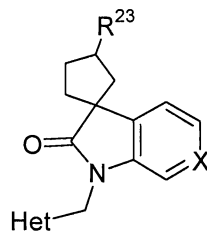
Công thức RIV



Công thức RV



Công thức RVI



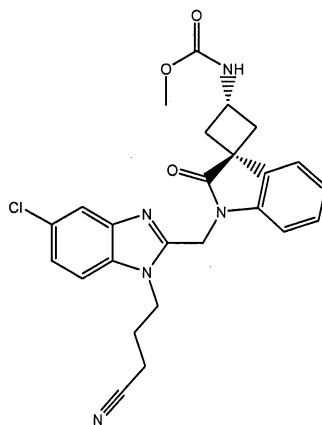
Công thức RVII

hoặc dạng đồng phân lập thể bất kỳ của nó, trong đó Het, X và R^{23} được xác định như trong điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó R^{23} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 alkyl- R^{24} , SO_2R^{24} , $O-R^{24}$, phenyl, pyridinyl, pyrimidyl, pyrazolyl, $C(=O)OR^{24}$, $C(=O)R^{24}$, trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridinyl, pyrimidyl, pyrazolyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế trong số các phần tử thế sau: OCH_3 , halogen, OH hoặc CN.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

21269



hoặc muối cộng được dụng hoặc solvat của nó.

15. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 với vai trò làm thành phần hoạt tính.