



(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) 
1-0021613

(51)⁷ **C07D 471/08, A61K 31/439, 31/404,**
31/416, 31/4184, 31/428, 31/437, A61P
3/04, 3/06, 3/10

(13) **B**

-
- | | |
|---|---------------------------------|
| (21) 1-2014-02435 | (22) 21.12.2012 |
| (86) PCT/IN2012/000842 21.12.2012 | (87) WO2013/111150A1 01.08.2013 |
| (30) 4526/CHE/2011 22.12.2011 IN | |
| (45) 25.09.2019 378 | (43) 25.12.2014 321 |
| (73) CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD. (IN)
No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase, Bangalore 560078, India | |
| (72) RAO, Jagannath Madanahalli Ranganath (IN), VENKATESHAM, Uppala (IN), DOPPALAPUDI, Sivanageswara Rao (IN), KENCHEGOWDA, Bommegowda Yadaganahalli (IN), FERNAND, George (IN), GEORGE, Jenson (IN), MADHAVAN, G R (IN), NAIDU, Gorle Paidapu (IN), KADAMBARI, V. S. Naga Rajesh (IN), JAGANNATH, S (IN), MANIVANNAN, R (IN), KUMAR, T Senthil (IN), KUMAR, B Siva Senthil (IN), MALLIKARJUNA, Rayl (IN) | |
| (74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.) | |
-

(54) **HỢP CHẤT AZA ADAMANTAN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất amit nhất định có khả năng ức chế 11- β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 1 (11 β -HSD-1) và do đó hữu dụng để điều trị một số rối loạn nhất định mà có thể được phòng hoặc điều trị bằng cách ức chế enzym này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này để điều trị một số rối loạn bệnh lý nhất định. Kỳ vọng rằng các hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý như bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin typ 2 (NIDDM), chứng kháng insulin, bệnh béo phì, chứng giảm glucoza khi đói, chứng giảm dung nạp glucoza, rối loạn bệnh lý liên quan đến lipit như bệnh rối loạn mỡ máu, bệnh cao huyết áp cũng như các bệnh khác và các tình trạng bệnh lý khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất aza adamantan có khả năng ức chế 11- β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 1 (11 β -HSD-1) và do đó có thể được dùng để điều trị một số rối loạn bệnh lý nhất định mà có thể được phòng hoặc điều trị bằng cách ức chế enzym này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất, phương pháp điều chế chúng, dược phẩm chứa hợp chất này hữu dụng để điều trị một số rối loạn bệnh lý nhất định. Mong muốn rằng hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị các tình trạng bệnh lý như bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin typ 2 (NIDDM), chứng kháng insulin, bệnh béo phì, bệnh giảm glucoza khi đói, chứng giảm khả năng dung nạp glucoza, các rối loạn liên quan đến lipid như bệnh rối loạn mỡ máu, cao huyết áp cũng như các bệnh khác và các tình trạng bệnh lý khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Glucocorticoit là hormon gây căng thẳng (stress hormon) có tác dụng điều hòa việc chuyển hóa hydrat cacbon, protein và lipid. Cortisol (hay hydrocortison ở động vật gặm nhấm) là glucocorticoit quan trọng nhất ở người. 11-beta hydroxyl steroid dehydrogenaza hay 11 beta-HSD1 (11 β -HSD-1) là thành viên của siêu họ enzym dehydrogenaza mạch ngắn mà chuyển hóa về mặt chức năng cortison trở thành cortisol hoạt tính tại chỗ, theo cách tiền thụ thể. Vì là enzym được biểu hiện một cách rộng rãi ở các mô quan trọng về mặt chuyển hóa, như mỡ, cơ, và gan, mà kháng hoạt động của insulin ở bệnh đái tháo đường typ 2, nên việc ức chế 11 β -HSD-1 là cơ hội phục hồi tác dụng làm giảm nồng độ glucoza của insulin ở mô này mà không ảnh hưởng đến HPA trung tâm. Một 11-beta hydroxyl steroid dehydrogenaza quan trọng khá nữa, cụ thể là 11-beta-HSD typ 2 (11 β -HSD-2), mà chuyển hóa cortisol thành cortison, là dehydrogenaza đơn hướng duy nhất chủ yếu nằm ở thận và bảo vệ thụ thể corticoid kim loại không bị hoạt hóa không theo quy tắc thông thường bởi glucocorticoit.

Nhiều bằng chứng cho thấy rằng quá trình sản xuất cortisol nội bào do 11 β -HSD-1 gây ra có thể có vai trò gây bệnh ở bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường typ 2 và các bệnh kèm theo đó.

Ở người, việc điều trị bệnh bằng chất ức chế không đặc hiệu carbenoxolon làm gia tăng mức độ nhạy với insulin ở những người tình nguyện gây khỏe mạnh và người mắc

bệnh đái tháo đường typ 2 (Walker B R et al (1995)). Tương tự, hoạt tính 11 β -HSD-1 giảm ở gan và tăng ở mô chứa mỡ ở các cá thể béo phì. Tương tự, đã phát hiện rằng ARN thông tin 11 β -HSD-1 tăng ở cả mô mỡ nội tạng và mô mỡ dưới da của các bệnh nhân béo phì (Desbriere R et al (2006)) và liên quan trực tiếp đến BMI và bệnh béo bụng ở người da đỏ Pima, người Capca và thanh niên Trung Quốc (Lindsay RS et al (2003), Lee ZS et al (1999)). Cũng đã thấy rằng mức độ biểu hiện gen 11 β -HSD-1 và hexoza-6-phosphat dehydrogenaza ở mô chứa mỡ tăng ở các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 (Uçkaya G et al (2008)). Đã phát hiện thấy rằng sự biểu hiện 11 β -HSD-1 ở cơ xương của người liên quan trực tiếp đến tính kháng insulin (Whorwood CB et al (2002)). Còn thấy cả mức biểu hiện 11 β -HSD-1 gia tăng ở ống cơ của cá thể mắc bệnh đái tháo đường (Abdallah BM et al (2005)).

Nhiều nghiên cứu thử nghiệm khác nhau đã được thực hiện ở mô hình động vật gặm nhấm nhằm chứng minh vai trò của 11 β -HSD-1 ở bệnh đái tháo đường và bệnh béo phì. Ví dụ, sự biểu hiện quá mức của 11 β -HSD-1 đặc biệt là ở mô chứa mỡ gây phát triển hội chứng chuyển hóa (chứng bất dung nạp glucoza, bệnh béo phì, bệnh rối loạn mỡ máu và chứng tăng huyết áp) ở chuột nhắt (Masuzaki H et al (2001)). Trái lại, khi gen 11 β -HSD-1 được làm bất hoạt ở chuột nhắt, thì con chuột này thể hiện tính kháng bệnh béo phì do chế độ dinh dưỡng gây ra và cải thiện hiện tượng rối loạn điều hòa đối với chuyển hóa glucoza và chuyển hóa lipid (Kotelevtsev Y et al (1997), Morton NM et al (2001), Morton NM et al (2004)). Ngoài ra, việc điều trị mô hình chuột mắc bệnh đái tháo đường bằng các chất ức chế đặc hiệu 11 β -HSD-1 làm giảm lượng glucoza tiết ra khỏi gan và tăng toàn bộ độ nhạy với insulin (Alberts P et al (2003)).

Kết quả của nghiên cứu tiền lâm sàng và nghiên cứu lâm sàng giai đoạn sớm gợi ý rằng việc điều trị bệnh bằng chất ức chế 11 β -HSD-1 chọn lọc và hiệu nghiệm sẽ là cách điều trị hiệu nghiệm đối với bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì và hội chứng chuyển hóa.

Đã làm rõ được vai trò của 11 β -HSD-1 làm tác nhân điều biến quan trọng đối với nồng độ glucocorticoid ở gan và nhờ đó đối với mức sản sinh glucoza ở gan. Độ nhạy với insulin ở gan được cải thiện ở người tình nguyện mạnh khỏe đã được điều trị bằng chất ức chế 11 β -HSD-1 không đặc hiệu là carbenoxolon (Walker BR (1995)). Nhiều nghiên cứu thử nghiệm *in vitro* và nhiều nghiên cứu thử nghiệm *in vivo* (mô hình động vật) cho thấy rằng nồng độ của ARN thông tin và hoạt tính của hai enzym then chốt (PEPCK và

G6PC) trong quá trình hình thành glucoza trong cơ thể động vật và quá trình tiêu glycogen bị giảm bằng cách làm giảm hoạt tính của 11β -HSD-1. Dữ liệu từ các mô hình này còn xác nhận rằng việc ức chế 11β -HSD-1 sẽ không gây ra chứng giảm glucoza huyết, như đã dự đoán vì lượng PEPCCK và G6Paza cơ bản được điều chỉnh độc lập với glucocorticoid (Kotelevtsev Y (1997)).

Ở tụy, đã thấy rằng cortisol ức chế hiện tượng tiết insulin gây ra bởi glucoza cũng như làm tăng mức độ làm chết tế bào beta theo chương trình gây ra bởi stress. Việc ức chế 11β -HSD-1 bằng carbenoxolon ở các tế bào beta của tụy phân lập từ chuột cải thiện mức độ tiết insulin dưới tác dụng kích thích của glucoza (Davani B et al (2000)). Gần đây, đã thấy rằng 11β -HSD-1 trong các tế bào alpha điều tiết quá trình tiết glucagon và ngoài ra có thể hoạt động theo cách cận chế tiết để hạn chế mức độ tiết insulin từ các tế bào beta (Swali A et al (2008)). Đã thấy rằng lượng 11β -HSD-1 trong các tiểu đảo từ chuột nhất ob/ob được điều tiết một cách tích cực bởi glucocorticoid và được làm giảm bởi chất ức chế 11β -HSD-1 chọn lọc và chất đối kháng thụ thể glucocorticoid. Lượng 11β -HSD-1 tăng liên quan đến GSIS suy yếu (Ortsäter H et al (2005)). Ở chuột to Zucker bị mắc bệnh đái tháo đường, việc điều trị bệnh bằng troglitazon làm tăng mức bất thường trong chuyển hóa với mức biểu hiện 11β -HSD-1 giảm 40% ở các tiểu đảo (Duplomb L et al (2004)). Việc ức chế cortisol có thể dẫn đến sự tăng phiên mã gen insulin và bình thường hóa mức tiết insulin ở pha thứ nhất (Shinozuka Y et al (2001)).

Ở cơ xương của người, sự biểu hiện 11β -HSD-1 liên quan trực tiếp đến tính kháng insulin và mức biểu hiện 11β -HSD-1 tăng cũng đã được thông báo ở ống cơ của cá thể mắc bệnh đái tháo đường typ 2 (Abdallah BM et al (2005)). Gần đây, sự tham gia của cortisol trong sinh bệnh học cơ đang được xem xét để điều biến hoạt động của nó. Rất gần đây đã chứng minh được rằng đích làm giảm hoặc ức chế về mặt dược lý 11β -HSD-1 ở cơ xương chính của người ngăn ngừa tác động của cortisol đến quá trình glucoza chuyển hóa và oxy hóa palmitat (Salehzadeh F et al (2009)). Hoạt tính quá mức của cortisol trong cơ dẫn đến sự teo cơ, chuyển đổi loại sợi và kém sử dụng glucoza do kháng insulin. Cortisol có thể có vai trò trực tiếp trong việc làm giảm mức hấp thụ glucoza ở cơ.

Bệnh béo phì là một yếu tố quan trọng trong hội chứng chuyển hóa cũng như ở phần lớn (>80%) bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2, và mỡ màng nổi (phủ tạng) dường như là có tầm quan trọng nhất. Hoạt tính 11β -HSD-1 được tăng ở cả mô mỡ nội tạng và mô mỡ dưới da của cá thể béo phì (Lindsay R S et al (2003)). Hoạt tính cortisol

trong chất béo đã biết là tăng quá trình tạo mỡ. Đã thấy rằng việc ức chế hoạt tính 11β -HSD-1 ở tiền tế bào tạo mỡ làm giảm tốc độ biệt hóa thành tế bào tạo mỡ (Bader T et al (2002)). Dự đoán rằng điều này gây ra mức độ giãn nở ít hơn (có thể là giảm) sự tích tụ mỡ màng nổi, tức là mức độ béo bụng giảm (Bujalska IJ et al (1997) và (2006)). Nồng độ cortisol bên trong mỡ có liên quan đến sự phì đại mỡ, độc lập với bệnh béo phì (Michailidou Z et al (2006)).

Cũng đã biết rằng cortisol phối hợp với sự phát tín hiệu gây tiết adrenalin làm tăng mức độ phân giải lipid mà dẫn đến sự tăng nồng độ của axit béo tự do trong huyết tương mà đến lượt mình nó là nguyên nhân chính của nhiều tác dụng có hại của bệnh béo phì (Tomlinson JW et al (2007)).

Việc cắt tuyến trên thận làm thuyên giảm tác động của hiện tượng đói làm tăng cả lượng thức ăn đưa vào cơ thể và mức độ biểu hiện neuropeptit Y dưới đồi. Điều này xác nhận vai trò của glucocorticoid trong việc thúc đẩy sự hấp thụ thức ăn vào cơ thể và cho rằng việc ức chế 11β -HSD-1 trong não có thể làm tăng cảm giác no chán và do đó làm giảm lượng thức ăn đưa vào cơ thể (Woods SC (1998)). Việc ức chế 11β -HSD-1 bằng chất ức chế phân tử nhỏ còn làm giảm lượng thức ăn đưa vào cơ thể và tăng cân ở chuột nhắt béo phì do dinh dưỡng (Wang SJY et al (2006)).

Do đó, các tác dụng nêu trên ám chỉ rằng chất ức chế 11β -HSD-1 hữu hiệu sẽ có hoạt tính làm tác nhân chống béo phì.

Cortisol với lượng dư cũng có thể khơi mào quá trình hình thành triglycerit và tiết VLDL ở gan, mà có thể góp phần vào hiện tượng tăng mỡ máu và bệnh rối loạn mỡ máu kèm theo. Đã thấy rằng chuột nhắt chuyển gen 11β -HSD-1^{-/-} có nồng độ triglycerit trong huyết tương thấp hơn đáng kể và nồng độ cholesterol HDL tăng biểu thị kiểu hình bảo vệ vừa động mạch tiềm năng (Morton NM et al (2001)). Ở mô hình chuột béo phì do chế độ dinh dưỡng, chất ức chế không chọn lọc 11β -HSD-1 làm giảm axit béo tự do trong huyết tương cũng như triacylglycerol (Wang SJ et al (2006)). Sự biểu hiện quá mức 11β -HSD-1 ở gan làm tăng triglycerit trong gan và các axit béo tự do trong huyết thanh cùng với việc điều biến tăng gen hình thành chất béo trong gan (Paterson JM et al (2004)). Đã có minh họa rằng việc ức chế 11β -HSD-1 cải thiện nồng độ triglycerit trong máu bằng cách làm giảm tiết VLDL-TG ở gan, cùng với sự dịch chuyển kiểu hình hấp thu axit béo có nguồn gốc từ TG sang mô oxy hóa, trong đó sự tích tụ lipid được ngăn ngừa nhờ mức oxy hóa lipid gia tăng (Berthiaume M et al (2007)).

Mô hình chuột bị xơ vữa động mạch (APOE -/-) mà dễ mắc bệnh xơ vữa động mạch khi được cho ăn chế độ dinh dưỡng giàu chất béo, được bảo vệ chống lại sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch khi được điều trị bằng các chất ức chế 11 β -HSD-1 (Hermanowski-Vostaka A et al, (2005)).

Kỳ vọng rằng việc ức chế 11 β -HSD-1 ở tế bào tạo mỡ thành thực làm giảm tiết chất ức chế yếu tố hoạt hóa plasminogen 1 (PAI-1) -- là yếu tố nguy cơ độc lập đối với tim mạch (Halleux CM et al (1999)). Hơn thế nữa, có sự tương quan rõ ràng giữa hoạt tính của glucocorticoid và yếu tố nguy cơ đối với tim mạch cho thấy rằng hiện tượng giảm tác dụng của glucocorticoid có thể là có lợi (Walker BR et al (1998), Fraser R et al (1999)).

Sự liên quan giữa bệnh cao huyết áp và sự kháng insulin có thể được giải thích bởi hoạt tính mạnh hơn của cortisol. Các dữ liệu gần đây cho thấy rằng mật độ cơ mạch ở da sau khi dùng khu trú glucocorticoid được gia tăng ở các bệnh nhân mắc bệnh cao huyết áp cơ bản (Walker BR et al (1998)). Đã thấy rằng glucocorticoid làm tăng mức biểu hiện của thụ thể angiotensin trong tế bào mạch và do đó làm cho chu trình renin-angiotensin có khả năng xảy ra (Ullian ME et al (1996)), (Sato A et al (1994)). Vai trò của cortisol trong việc phát tín hiệu NO và do đó trong cả sự co mạch đã được chứng minh gần đây (Liu Y et al (2009)). Các phát hiện này khiến cho 11 β -HSD-1 trở thành đích tiềm năng cho việc kiểm soát bệnh cao huyết áp và cải thiện dòng máu ở mô đích.

Trong thập kỷ trước, mối quan tâm đến chứng loãng xương do glucocorticoid gây ra gia tăng cùng với việc sử dụng rộng rãi glucocorticoid (glucocorticoid - GC) ngoại sinh. Chứng loãng xương do GC gây ra là tác dụng phụ phổ biến nhất và nghiêm trọng đối với các bệnh nhân dùng GC. Mức độ mất tỷ trọng khoáng ở xương (BMD) là cao nhất trong vài tháng đầu tiên dùng GC. Các tế bào tạo xương thành thực (nguyên bào xương) được xem là vị trí hoạt động về mặt nguyên tắc của GC trong khung. Toàn bộ quá trình biệt hóa của tế bào gốc trung mô đối với dòng nguyên bào xương đã được chứng minh là nhạy với GC cũng như quá trình tổng hợp collagen (Kim CH et al (1999)). Tác động của GC đến quy trình này là khác nhau tùy theo giai đoạn của quá trình biệt hóa của tiền tế bào xương. Sự có mặt của tín hiệu GC nguyên vẹn là quan trọng đối với sinh lý học và sự phát triển bình thường của xương, trái với tác động bất lợi của tình trạng sử dụng liều cao (Pierotti S et al (2008), Cooper MS et al (2000)). Dữ liệu khác ám chỉ vai trò của 11 β -HSD-1 trong việc tạo ra lượng glucocorticoid hoạt tính đủ cao trong tế bào hủy xương, và

do đó trong việc làm gia tăng bệnh tiêu xương (Cooper M S et al (2000)). Tác dụng bất lợi đến sự hình thành cục xương nhỏ có thể được ngăn chặn bằng chất ức chế không đặc hiệu carbenoxolon ám chỉ vai trò quan trọng của 11β -HSD-1 trong tác dụng của glucocorticoit (Bellows C G et al (1998)).

Stress và glucocorticoit có ảnh hưởng đến chức năng nhận thức (de Quervain DJ et al (1998)). Enzym 11β -HSD-1 kiểm soát hoạt động của glucocorticoit trong não cũng đã được biết là góp phần vào độc tính đối với hệ thần kinh (Rajan V et al (1996)). Cũng đã có gợi ý rằng việc ức chế 11β -HSD-1 trong não có thể làm giảm lo âu (Tronche F et al (1999)). Do đó, kết hợp lại, giả thiết là việc ức chế 11β -HSD-1 trong não của người có thể ngăn ngừa được sự hoạt hóa lại cortison thành cortisol và bảo vệ đối với các tác dụng có hại do glucocorticoit gây ra đối với sự sống sót của tế bào thần kinh và các khía cạnh khác của chức năng tế bào thần kinh, kể cả suy giảm nhận thức, chứng trầm cảm, và hiện tượng thèm ăn hơn.

Các dữ liệu gần đây gợi ý rằng lượng thụ thể đích glucocorticoit và enzym 11β -HSD-1 xác định mức độ nhạy đối với bệnh tăng nhãn áp (Stokes, J. et al. (2000)). Đã thấy rằng việc đưa carbenoxolon, là chất ức chế không đặc hiệu 11β -HSD-1, vào cơ thể làm giảm áp lực nội nhãn 20% ở đối tượng bình thường. Có bằng chứng rằng isozym 11β -HSD-1 có thể điều biến sự vận chuyển natri điều tiết bởi steroid thông qua NPE, nhờ đó ảnh hưởng đến áp lực nội nhãn (intra ocular pressure - IOP). Đã có gợi ý rằng 11β -HSD-1 có vai trò trong quá trình tạo ra nước, hơn là dẫn lưu, nhưng hiện vẫn chưa biết liệu điều này là do sự can thiệp vào quá trình hoạt hóa glucocorticoit hay thụ thể corticoit khoáng, hoặc cả hai (Rauz S et al (2001; 2003)).

Vô số hoạt động của glucocorticoit được minh họa bằng ví dụ ở các bệnh nhân mắc hiện tượng gia tăng kéo dài nồng độ glucocorticoit trong huyết tương, còn được gọi là "hội chứng Cushing". Các bệnh nhân này có nồng độ glucocorticoit trong huyết tương gia tăng kéo dài và thể hiện mức độ dung nạp glucoza giảm, bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo bụng, và chứng loãng xương. Các bệnh nhân này còn có khả năng lành vết thương giảm và da giòn. Việc cho các bệnh nhân mắc hội chứng Cushing dùng chất chủ vận thụ thể glucocorticoit (RU38486) làm đảo ngược lại các dấu hiệu của hội chứng chuyển hóa (Neiman LK et al (1985)).

Đã thấy rằng glucocorticoit tăng nguy cơ lây nhiễm và làm trễ quá trình lành vết thương hở. Các bệnh nhân đã được điều trị bằng glucocorticoit có nguy cơ biến chứng khi

trải qua phẫu thuật cao gấp 2 đến 5 lần. Glucocorticoit có ảnh hưởng đến quá trình lành vết thương bằng cách can thiệp vào quá trình sản sinh hoặc hoạt động của các xytokin và các yếu tố sinh trưởng như IGF, TGF-beta, EGF, KGF và PDGF (Beer HD et al (2000)). TGF-beta đảo ngược thiếu hụt khả năng lành vết thương do glucocorticoit gây ra ở chuột to bằng cách điều tiết DGF trong tế bào đơn nhân lớn (Pierce GF et al (1989)). Cũng đã thấy rằng glucocorticoit làm giảm mức độ tổng hợp collagen ở da chuột nhắt và da chuột to *in vivo* và ở nguyên bào sợi của chuột và nguyên bào sợi của người (Oishi Y et al, 2002).

Glucocorticoit còn liên quan đến các tình trạng bệnh lý đa dạng như hội chứng buồng trứng đa nang, chứng vô sinh, rối loạn chức năng nhớ, rối loạn ngủ, bệnh cơ (Endocrinology. 2011 Jan; 152(1):93-102. Epub 2010 Nov 24.PMID: 21106871) và chứng loạn dưỡng cơ. Như vậy, khả năng hướng đích enzym mà có tác động đến nồng độ glucocorticoit được hy vọng tạo ra hứa hẹn trong việc điều trị các tình trạng bệnh lý này.

Trên cơ sở tài liệu sáng chế và công bố báo chí của các hãng, có nhiều hợp chất đã được thử về khả năng ức chế 11 β -HSD-1 ở các giai đoạn khác nhau của kênh phát hiện thuốc.

INCB13739 của Incyte Corporation đã xúc tiến tiếp đến pha IIb của thử nghiệm lâm sàng. Kết quả của thử nghiệm pha IIa đối với bệnh đái tháo đường typ 2 (nghiên cứu thử nghiệm 28 ngày, nghiên cứu thử nghiệm kiểm soát bằng thuốc vờ, nghiên cứu thử nghiệm kẹp tăng insulin huyết hai bước) cho thấy rằng nó là an toàn và được dung nạp tốt không có bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng nào và chứng giảm glucoza huyết.

Mặc dù phân tử này cải thiện đáng kể mức độ nhạy với insulin ở gan không có cải thiện đáng kể nào về nồng độ glucoza trong huyết tương. Phân tử này dường như có tác dụng tích cực đối với các yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim mạch bao gồm làm giảm LDL, tổng lượng cholesterol và triglyxerit cũng như tăng vừa phải HDL. INCB13739 hiện đang được nghiên cứu thử nghiệm trong các thử nghiệm thay đổi liều lượng pha IIb ở các bệnh nhân T2D mà có nồng độ glucoza không kiểm soát được bằng phép điều trị bằng metformin.

Trong giai đoạn tiền lâm sàng, chất ức chế dẫn đầu INCB13739 của Incyte được thử nghiệm ở khỉ nâu và đã thấy ức chế 11 β -HSD-1 béo (INCB13739, chất ức chế chọn lọc 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaza typ 1 (11 β HSD1) làm gia tăng mức độ nhạy với insulin và làm giảm cholesterol trong huyết tương trong thời gian 28 ngày ở các bệnh

nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2.

Do đó, bằng chứng cho rằng các hợp chất là chất ức chế của 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaza sẽ hữu dụng để điều trị nhiều tình trạng bệnh lý lâm sàng liên quan đến sự biểu hiện của enzym này. Ngoài ra, mong muốn là các chất ức chế này là chất ức chế chọn lọc để nó không cản trở việc thực hiện chức năng của enzym có quan hệ mật thiết như 11 β -HSD-2 mà đã biết là enzym này tạo ra tác dụng bảo vệ trong cơ thể.

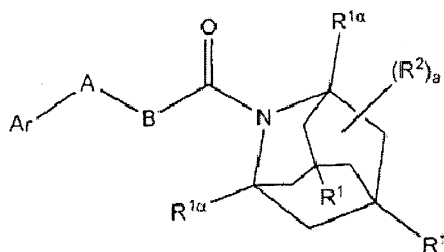
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chính của sáng chế là đề xuất các hợp chất là chất ức chế 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaza. Kỳ vọng rằng các hợp chất này hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaza như nêu trên.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất là chất ức chế 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaza và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế được dùng để phòng hoặc điều trị tình trạng bệnh lý có liên quan đến hoạt tính của 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaza ở động vật có vú.

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó:

mỗi nhóm R¹, R^{1a} và R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO₂, CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃, OCH₃, CH₂OH, CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂NH₂, C₁-C₁₂alkyl tùy ý được thế, C₁-C₁₂haloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂alkynyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂heteroalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkenyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂heteroxyxyloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂heteroxyxyloalkenyl tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryl tùy ý được thế, C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế, C₁-C₁₂alkyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₂alkenyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₂alkynyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₀heteroalkyloxy tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkyloxy tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkenyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₂heteroxyxyloalkyloxy tùy ý được

thế, C₂-C₁₂ heteroxycloalkenyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₂ heteroxycloalkenyloxy tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryloxy tùy ý được thế, C₁-C₁₈heteroaryloxy tùy ý được thế, C₁-C₁₂alkyl-amino tùy ý được thế, SR³, SO₃H, SO₂NR³R⁴, SO₂R³, SONR³R⁴, SOR³, COR³, COOH, COOR³, CONR³R⁴, NR³COR⁴, NR³COOR⁴, NR³SO₂R⁴, NR³CONR³R⁴, và NR³R⁴;

Ar là nhóm C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế hoặc nhóm C₂-C₁₂heteroxycloalkyl tùy ý được thế;

A được chọn từ nhóm bao gồm S, SO, SO₂, O, và -CR^aR^b-;

B là nhóm có công thức -(CR^cR^d)_n-;

trong đó mỗi nhóm R^a, R^b, R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO₂, CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃, C₁-C₁₂alkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₀heteroalkyl tùy ý được thế, C₁-C₁₂haloalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkyl tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryl tùy ý được thế, C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế, SR³, SO₃H, SO₂NR³R⁴, SO₂R³, SONR³R⁴, SOR³, COR³, COOH, COOR³, CONR³R⁴, NR³COR⁴, NR³COOR⁴, NR³SO₂R⁴, NR³CONR³R⁴, NR³R⁴;

hoặc hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^a, R^b, R^c và R^d trên cùng một nguyên tử cacbon có thể cùng nhau tạo thành phần tử thế của công thức:



trong đó mỗi nhóm R³ và R⁴ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₁₂alkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₀heteroalkyl tùy ý được thế, C₁-C₁₂haloalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkyl tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryl tùy ý được thế, và C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế;

R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và NR⁶;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H, OR⁷, C₁-C₁₂alkyl tùy ý được thế, C₁-C₁₂haloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂alkynyl tùy ý được thế, C₁-C₁₂alkyloxy tùy ý được thế, C₁-C₁₂haloalkyloxy tùy ý được thế, C₂-C₁₀heteroalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkenyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂heteroxycloalkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₂ heteroxycloalkenyl tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryl tùy ý được thế, và C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế;

R⁷ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₁₂alkyl tùy ý được thế, C₂-C₁₀heteroalkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂xycloalkyl tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryl tùy ý được thế, và C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế;

hoặc hai hoặc nhiều nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^a , R^b , R^c và R^d có thể cùng nhau tạo ra đa liên kết giữa các nguyên tử cacbon liên kề như liên kết đôi hoặc liên kết ba, hoặc gốc vòng liên kết các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào;

n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3, và 4;

a là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, và 10;

hoặc muối được dụng, N-oxit, hoặc tiền được chất của chúng.

Đối với nhóm bất kỳ của các hợp chất có liên quan về mặt cấu trúc mà có ứng dụng cụ thể, các biến của các hợp chất có công thức (I) theo các phương án nhất định, là đặc biệt hữu dụng trong ứng dụng cuối cùng của chúng.

Theo một số phương án, A là S. Theo một số phương án, A là SO. Theo một số phương án, A là SO_2 . Theo một số phương án, A là O. Theo một số phương án, A là CR^aR^b .

Theo một số phương án, trong đó A là CR^aR^b , R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , NH_2 , CN, SO_3H , OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3 , và OCF_3 . Theo một số phương án, R^a là H. Theo một số phương án, R^b là H. Theo một số phương án, R^a và R^b là khác nhau sao cho nguyên tử cacbon này là nguyên tử cacbon không đối xứng. Theo một số phương án, một trong số các nhóm R^a và R^b là H và gốc còn lại là alkyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, R^b là H và R^a alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, R^b là H và R^a được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl và butyl.

B là nhóm có công thức $-(CR^cR^d)_n-$. Theo một số phương án, n bằng 0. Theo một số phương án, n bằng 1. Theo một số phương án, n bằng 2.

Theo một số phương án, R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , NH_2 , CN, SO_3H , OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3 , và OCF_3 . Theo một số phương án, cả R^c và R^d đều là H sao cho B là CH_2 .

Theo một số phương án, hai hoặc nhiều nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^a , R^b , R^c và R^d có thể cùng nhau tạo ra đa liên kết giữa các nguyên tử cacbon liên kề như liên kết đôi hoặc liên kết ba, hoặc gốc vòng liên kết các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào.

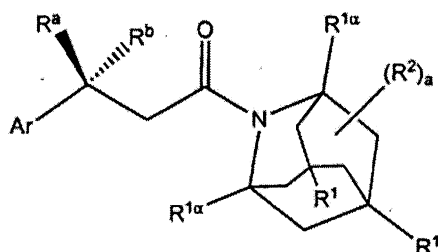
Theo một số phương án, hai nhóm trong số các nhóm R^a , R^b , R^c và R^d trên các nguyên tử cacbon liên kề được kết hợp để tạo ra liên kết đôi. Theo một số phương án, bốn nhóm R^a , R^b , R^c và R^d trên các nguyên tử cacbon liên kề được kết hợp để tạo ra liên kết

ba.

Theo một số phương án, một trong số các nhóm R^a và R^b và một hoặc cả R^c và R^d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra gốc vòng. Các ví dụ về các gốc vòng mà có thể được tạo ra bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Theo một số phương án, $n = 2$ và một trong số các nhóm R^a và R^b và một hoặc cả R^c và R^d trên nguyên tử cacbon hai nguyên tử cacbon bị loại bỏ (trên nguyên tử cacbon ở vị trí beta) cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon alpha tạo ra gốc vòng. Các ví dụ về các gốc vòng mà có thể được tạo ra bao gồm xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Theo một số phương án, A là CR^aR^b và B là CH_2 , sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):

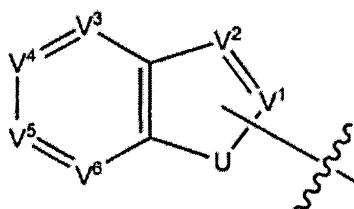


Công thức (II)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^2 và Ar, là như được xác định trên đây.

Nhóm Ar có thể là gốc C_1 - C_{18} heteroaryl bất kỳ tùy ý được thể. Các nhóm heteroaryl thích hợp bao gồm thiophen, benzothiophen, benzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, naphto[2,3-b]thiophen, furan, isoindolizin, xantholen, phenoxatin, pyrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purin, quinolin, isoquinolin, phtalazin, naphtyridin, quinoxalin, xinolin, carbazol, phenanthridin, acridin, phenazin, thiazol, isothiazol, phenothiazin, oxazol, isooxazol, furazan, phenoxazin, pyridyl, quinolyl, isoquinolinyl, indolyl, và thienyl. Trong từng trường hợp, nếu có khả năng cho nhiều vị trí thế trên nhân heteroaryl, thì tất cả các điểm gắn có thể được dự tính đến theo sáng chế này. Chỉ để làm ví dụ, nếu heteroaryl là gốc pyridyl thì nó có thể là 2-pyridyl, 3-pyridyl hoặc 4-pyridyl.

Theo một số phương án, Ar là nhóm có công thức 3:



(3)

trong đó mỗi nhóm V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 và V^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N và CR^8 ;

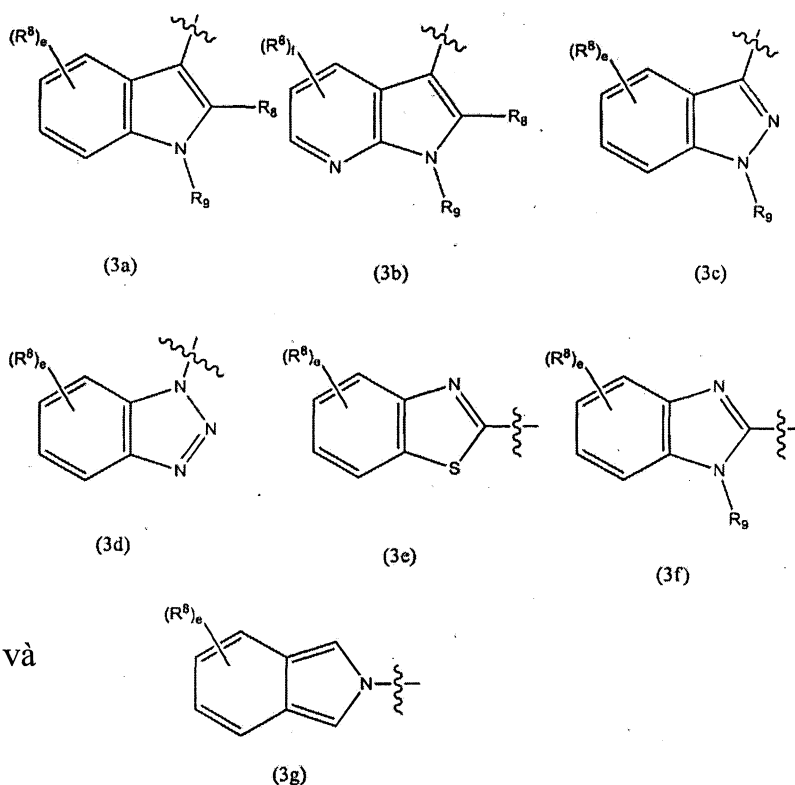
U được chọn từ nhóm bao gồm NR^9 , O, S và CR^9_2 ,

trong đó mỗi nhóm R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , C_1 - C_{12} alkyl tùy ý được thế, C_1 - C_{12} haloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkynyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkenyl tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryl tùy ý được thế, C_1 - C_{18} heteroaryl tùy ý được thế, C_1 - C_{12} alkyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkenyl-oxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkynyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{10} heteroalkyloxy tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyloxy tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkenyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkenyloxy tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryloxy tùy ý được thế, C_1 - C_{18} heteroaryloxy tùy ý được thế, C_1 - C_{12} alkylamino tùy ý được thế, SR^{10} , SO_3H , $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10} , OSO_2R^{10} , $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10} , COR^{10} , $COOH$, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}COOR^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, và $NR^{10}R^{11}$;

trong đó R^9 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_{12} alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkynyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkyl tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryl tùy ý được thế, C_1 - C_{18} heteroaryl tùy ý được thế, SO_3H , $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10} , $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10} , COR^{10} , $COOH$, $COOR^{10}$, và $CONR^{10}R^{11}$;

trong đó mỗi nhóm R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_{12} alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{10} heteroalkyl tùy ý được thế, C_1 - C_{12} haloalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryl tùy ý được thế, và C_1 - C_{18} heteroaryl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, Ar được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức:

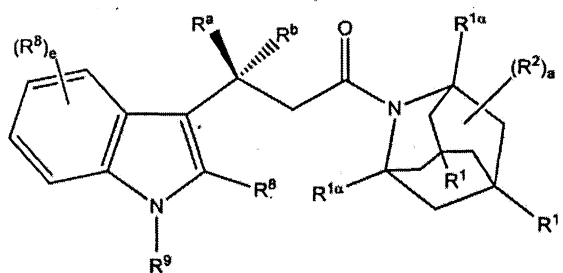


trong đó R^8 và R^9 là như được xác định trên đây;

e là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4;

f là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, và 3.

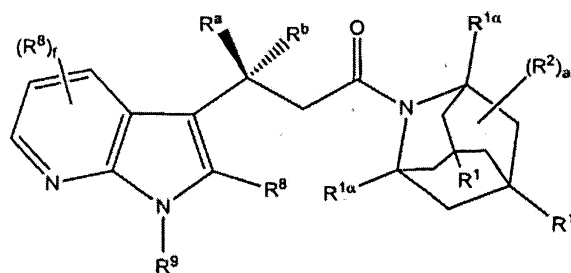
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 và Ar là nhóm có công thức (3a), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IVa):



Công thức (IVa)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^2 , R^8 , R^9 và e , là như được xác định trên đây.

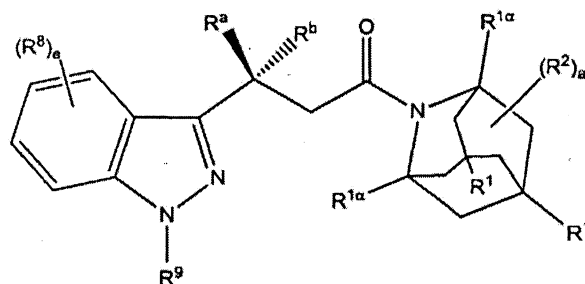
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 và Ar là nhóm có công thức (3b), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IVb):



Công thức (IVb)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^2 , R^8 , R^9 và f , là như được xác định trên đây.

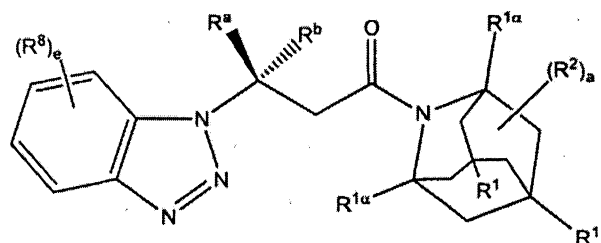
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 và Ar là nhóm có công thức (3c), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IVc):



Công thức (IVc)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^2 , R^8 , R^9 và e , là như được xác định trên đây.

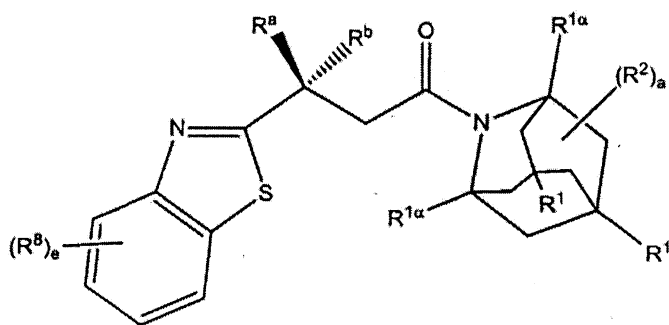
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 và Ar là nhóm có công thức (3d), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IVd):



Công thức (IVd)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^2 , R^8 và e , là như được xác định trên đây.

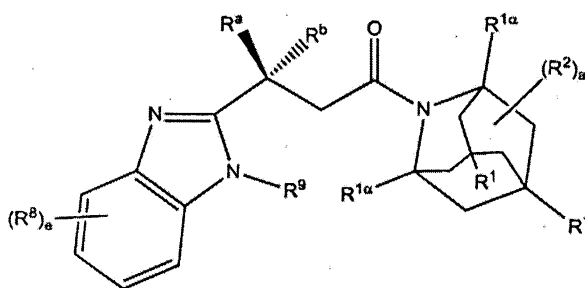
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 và Ar là nhóm có công thức (3e), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IVe):



Công thức (IVe)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^2 , R^8 và e , là như được xác định trên đây.

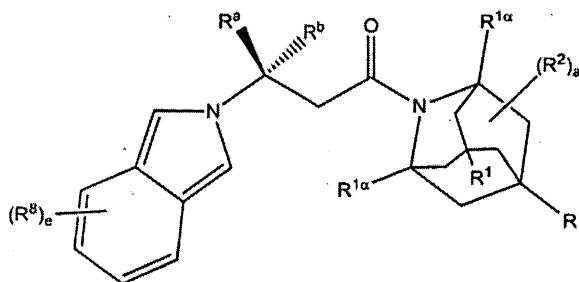
Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 và Ar là nhóm có công thức (3f), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IVf):



Công thức (IVf)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^2 , R^8 , R^9 và e , là như được xác định trên đây.

Theo một số phương án, A là CR^aR^b , B là CH_2 và Ar là nhóm có công thức (3g), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IVg):



Công thức (IVg)

trong đó R^1 , R^{1a} , R^a , R^b , R^2 , R^8 , và e , là như được xác định trên đây.

Theo một số phương án, e bằng 1. Theo một số phương án, e bằng 2. Theo một số phương án, e bằng 3. Theo một số phương án, e bằng 4. Trong trường hợp, nếu e bằng 1 thì nhóm R^8 có thể nằm tại vị trí 4, 5, 6, hoặc 7 trên nhân có sáu cạnh. Theo một số phương án, nếu e bằng 1 thì phần tử thế R^8 nằm ở vị trí 4 trên nhân. Theo một số phương án, nếu e bằng 1 thì phần tử thế R^8 nằm ở vị trí 5 trên nhân. Theo một số phương án, nếu e bằng 1 thì phần tử thế R^8 nằm ở vị trí 6 trên nhân. Theo một số phương án, nếu e bằng 1

thì phần tử thế R^8 nằm ở vị trí 7 trên nhân.

Theo một số phương án, f bằng 1. Theo một số phương án, f bằng 2. Theo một số phương án, f bằng 3. Theo một số phương án, nếu f bằng 1 thì phần tử thế R^8 nằm ở vị trí 4 trên nhân. Theo một số phương án, nếu f bằng 1 thì phần tử thế R^8 nằm ở vị trí 5 trên nhân. Theo một số phương án, nếu f bằng 1 thì phần tử thế R^8 nằm ở vị trí 6 trên nhân. Theo một số phương án, nếu f bằng 1 thì phần tử thế R^8 nằm ở vị trí 7 trên nhân.

Theo một số phương án về các hợp chất nêu trên, mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, CO_2H , $CONH_2$, CH_2OH , CH_2NH_2 , CN, OCH_3 , oxycyclopropyl, và $OCHF_2$. Theo một số phương án, một nhóm R^1 là H và nhóm R^1 còn lại là OH. Theo một số phương án, cả hai nhóm R^1 đều là H.

Theo một số phương án về các hợp chất nêu trên, mỗi nhóm R^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, F, Cl, Br, CO_2H , $CONH_2$, CH_2OH , CN, OCH_3 , và $OCHF_2$. Theo một số phương án, một nhóm R^{1a} là H và nhóm R^{1a} còn lại là OH. Theo một số phương án, cả hai nhóm R^{1a} đều là H.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , NH_2 , CN, SO_3H , OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3 , và OCF_3 .

Theo một số phương án, a bằng 0. Theo một số phương án, a bằng 1. Theo một số phương án, a bằng 2. Theo một số phương án, a bằng 3. Theo một số phương án, a bằng 4. Theo một số phương án, a bằng 5. Theo một số phương án, a bằng 6. Theo một số phương án, a bằng 7. Theo một số phương án, a bằng 8. Theo một số phương án, a bằng 9. Theo một số phương án, a bằng 10.

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm R^3 , nhóm R^3 này được chọn từ H và C_1 - C_{12} alkyl. Theo một số phương án, R^3 là H. Theo một số phương án, R^3 là methyl.

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm R^4 , nhóm R^4 này được chọn từ H và C_1 - C_{12} alkyl. Theo một số phương án, R^4 là H. Theo một số phương án, R^4 là methyl.

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm R^5 , nhóm R^5 này được chọn từ O và S. Theo một số phương án, R^5 là O. Theo một số phương án, R^5 là S.

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm R^6 , nhóm R^6

này được chọn từ H và C₁-C₁₂alkyl. Theo một số phương án, R⁶ là H. Theo một số phương án, R⁶ là methyl.

Theo một số phương án về các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm R⁷, nhóm R⁷ này được chọn từ H và C₁-C₁₂alkyl. Theo một số phương án, R⁷ là H. Theo một số phương án, R⁷ là methyl.

R⁸ có thể được chọn từ nhiều phần tử thể có thể như nêu trên. Theo một số phương án, mỗi nhóm R⁸ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO₂, CN, C₁-C₁₂alkyl, C₁-C₁₂haloalkyl, C₁-C₁₂alkoxyl, và C₁-C₁₂haloalkoxyl. Phần tử thể R⁸ làm ví dụ bao gồm H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, xyclopropyl, I, Br, F, I, OH, NO₂, NH₂, CN, SO₃H, OCH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₃, OSO₂CF₃, CF₃, và OCF₃.

R⁹ có thể được chọn từ nhiều phần tử thể có thể như nêu trên. Theo một số phương án mỗi nhóm R⁹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO₂, CN, C₁-C₁₂alkyl, C₁-C₁₂haloalkyl, C₁-C₁₂alkoxyl, và C₁-C₁₂haloalkoxyl. Các phần tử thể R⁹ làm ví dụ bao gồm CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, I, Br, F, I, OH, NO₂, NH₂, CN, SO₃H, OCH₃, OCH₂CH₂CH₃, CF₃, và OCF₃.

Nhiều, nếu như không phải tất cả, biến nêu trên có thể tùy ý được thể. Nếu biến tùy ý được thể thì theo một số phương án, mỗi phần tử thể tùy ý độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkenyl, heteroxycloalkylalkenyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, xycloalkylheteroalkyl, heteroxycloalkylheteroalkyl, arylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyl, alkyloxyxycloalkyl, alkyloxyheteroxycloalkyl, alkyloxyaryl, alkyloxyheteroaryl, alkyloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, xycloalkenyloxy, heteroxycloalkyloxy, heteroxycloalkenyloxy, aryloxy, phenoxy, benzyloxy, heteroaryloxy, arylalkyloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonylamino, sulfinylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, aminosulfinyl, aminoalkyl, -C(=O)OH, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, C(=O)NR^eR^f, C(=NOH)R^e, C(=NR^e)-NR^fR^g, NR^eR^f, NR^eC(=O)R^f, NR^eC(=O)OR^f, NR^eC(=O)NR^fR^g, NR^eC(=NR^f)NR^gR^h, NR^eSO₂R^f, -SR^e, SO₂NR^eR^f, -OR^e, OC(=O)NR^eR^f, OC(=O)R^e và axyl,

trong đó R^e, R^f, R^g và R^h độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₁₂alkyl, C₁-

C₁₂haloalkyl, C₂-C₁₂alkenyl, C₂-C₁₂alkynyl, C₁-C₁₀heteroalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, C₃-C₁₂-xycloalkenyl, C₁-C₁₂heteroxycloalkyl, C₁-C₁₂heteroxycloalkenyl, C₆-C₁₈aryl, C₁-C₁₈-heteroaryl, và axyl, hoặc hai hoặc nhiều nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^a, R^b, R^c và R^d, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra hệ nhân dị vòng có 3 đến 12 nguyên tử trên nhân.

Theo một số phương án, mỗi phần tử thể tùy ý độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: F, Cl, Br, =O, =S, -CN, -NO₂, alkyl, alkenyl, heteroalkyl, haloalkyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkylamino, aminoalkyl, axylamino, phenoxy, alkoxyalkyl, benzyloxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, -C(O)OR^a, COOH, SH, và axyl.

Theo một số phương án, mỗi phần tử thể tùy ý độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: F, Br, Cl, =O, =S, -CN methyl, triflo-methyl, ethyl, 2,2,2-trifloethyl, isopropyl, propyl, 2-ethyl-propyl, 3,3-dimethyl-propyl, butyl, isobutyl, 3,3-dimethyl-butyl, 2-ethyl-butyl, pentyl, 2-methyl-pentyl, pent-4-enyl, hexyl, heptyl, octyl, phenyl, NH₂, -NO₂, phenoxy, hydroxy, metoxy, triflo-metoxyl, etoxy, và metylendioxy.

Theo cách khác, hai phần tử thể tùy ý trên cùng một gốc có thể cùng nhau kết hợp để tạo ra phần tử thể vòng dung hợp đã được gắn vào gốc này mà tùy ý được thể. Do đó, thuật ngữ tùy ý được thể bao gồm nhân được ngưng tụ như nhân xycloalkyl, nhân heteroxycloalkyl, nhân aryl hoặc nhân heteroaryl.

Ngoài các hợp chất có công thức I, các phương án đã được bộc lộ còn bao gồm các muối được dụng, các N-oxit được dụng, các tiền được chất được dụng, và các được chất chuyển hóa của các hợp chất này, và các muối được dụng của các chất chuyển hóa này.

Sáng chế còn đề xuất các được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang được dụng, chất pha loãng hoặc tá được.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị tình trạng bệnh lý ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án, tình trạng bệnh lý này là tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng cách ức chế 11 β -HSD1.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong quy trình bào chế thuốc dùng để điều trị tình trạng bệnh lý ở động vật có vú. Theo một phương án, tình trạng bệnh lý này là tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng cách ức chế 11 β -HSD1.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị tình trạng bệnh lý ở động vật có vú. Theo một phương án, tình trạng bệnh lý này là tình trạng bệnh lý mà có thể điều trị được bằng cách ức chế 11 β -HSD1.

Theo một số phương án, tình trạng bệnh lý này được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, chứng tăng đường huyết quá mức, hiện tượng dung nạp glucoza kém, chứng tăng insulin huyết, tăng mỡ máu, chứng tăng triglyxerit trong máu, chứng tăng cholesterol trong máu, bệnh rối loạn mỡ máu, bệnh béo phì, hiện tượng béo bụng, bệnh tăng nhãn áp, chứng cao huyết áp, chứng xơ vữa động mạch và di chứng của nó, bệnh vồng mạc và rối loạn bệnh lý khác ở mắt, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh cơ, chứng loãng xương, bệnh viêm xương khớp mãn tính, mất trí, chứng trầm cảm, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn tâm thần, hội chứng buồng trứng đa nang, chứng vô sinh, bệnh Cushing, hội chứng Cushing, bệnh do virus, và các bệnh viêm.

Theo một số phương án, tình trạng bệnh lý là bệnh đái tháo đường. Theo một số phương án tình trạng bệnh lý là bệnh đái tháo đường typ II.

Theo một số phương án, hợp chất này được dùng kết hợp với tá dược. Theo một số phương án, tá dược này được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV (DP-IV); (b) tác nhân làm nhạy insulin; (c) insulin và chất có tác dụng giống insulin; (d) sulfonylure và chất kích thích tiết insulin khác; (e) chất ức chế alpha.-glucosidaza; (f) GLP-1, chất tương tự GLP-1, và chất chủ vận thụ thể GLP-1; và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất này được dùng làm chất thay thế cho phép điều trị đơn lẻ hoặc phép điều trị kết hợp, trong trường hợp điều trị không thành công bằng tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV (DP-IV); (b) tác nhân làm nhạy insulin; (c) insulin và chất có tác dụng giống insulin; (d) sulfonylure và chất kích thích tiết insulin khác; (e) chất ức chế alpha.-glucosidaza; (f) GLP-1, chất tương tự GLP-1, và chất chủ vận thụ thể GLP-1; và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, tác nhân làm nhạy insulin được chọn từ nhóm bao gồm (i) chất chủ vận PPAR-gama, (ii) chất chủ vận PPAR-alpha, (iii) chất chủ vận kép PPAR-alpha/gama, (iv) điguanua, và hỗn hợp của chúng.

Các đối tượng này và các bộ lộ khác theo sáng chế được nêu trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, nhiều thuật ngữ được dùng là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên, nhằm mục đích rõ ràng nhiều thuật ngữ sẽ được

định nghĩa.

Thuật ngữ “không được thế” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là không có phần tử thế hoặc các phần tử thế duy nhất là hydro.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" được dùng trong toàn bộ bản mô tả này biểu thị rằng nhóm có thể hoặc không thể được thế tiếp hoặc được ngưng tụ (sao cho tạo ra hệ đa vòng ngưng tụ), bằng một hoặc nhiều phần tử thế không là hydro. Theo các phương án nhất định, các phần tử thế là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkenyl, heteroxycloalkylalkenyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, xycloalkylheteroalkyl, heteroxycloalkylheteroalkyl, arylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyl, alkyloxyxycloalkyl, alkyloxyheteroxycloalkyl, alkyloxyaryl, alkyloxyheteroaryl, alkyloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, xycloalkenyloxy, heteroxycloalkyloxy, heteroxycloalkenyloxy, aryloxy, phenoxy, benzyloxy, heteroaryloxy, arylalkyloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonylamino, sulfinylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, aminosulfinylaminoalkyl, -C(=O)OH, -C(=O)R^e, -C(=O)OR^e, C(=O)NR^eR^f, C(=NOH)R^e, C(=NR^e)NR^fR^g, NR^eR^f, NR^eC(=O)R^f, NR^eC(=O)OR^f, NR^eC(=O)NR^fR^g, NR^eC(=NR^f)NR^gR^h, NR^eSO₂R^f, -SR^e, SO₂NR^eR^f, -OR^e OC(=O)NR^eR^f, OC(=O)R^e và axyl,

trong đó R^e, R^f, R^g và R^h độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₁₂alkyl, C₁-C₁₂haloalkyl, C₂-C₁₂alkenyl, C₂-C₁₂alkynyl, C₁-C₁₀heteroalkyl, C₃-C₁₂xycloalkyl, C₃-C₁₂xycloalkenyl, C₁-C₁₂heteroxycloalkyl, C₁-C₁₂heteroxycloalkenyl, C₆-C₁₈aryl, C₁-C₁₈heteroaryl, và axyl, hoặc hai hoặc nhiều nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^a, R^b, R^c và R^d, khi cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra hệ nhân dị vòng với 3 đến 12 nguyên tử trên nhân.

Theo một số phương án, mỗi phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyl, alkyloxyaryl, alkyloxyheteroaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, xycloalkenyloxy,

heteroxycloalkyloxy, heteroxycloalkenyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, arylalkyl, hetero-arylalkyl, arylalkyloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, aminoalkyl, -COOH, -SH, và axyl.

Các ví dụ về các phần tử thể tùy ý thích hợp cụ thể bao gồm F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂, và CN.

Trong định nghĩa của nhiều phần tử thể dưới đây có cụm từ “nhóm có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối”. Điều này nhằm nhấn mạnh rằng việc sử dụng thuật ngữ nhằm bao gồm tình huống khi nhóm này là nhóm liên kết giữa hai phần khác của phân tử cũng như khi nó là gốc cuối mạch. Bằng cách sử dụng thuật ngữ alkyl làm ví dụ, một số tài liệu công bố có thể sử dụng thuật ngữ “alkylen” cho nhóm cầu nối và do đó trong các tài liệu công bố khác này có sự phân biệt giữa các thuật ngữ “alkyl” (nhóm cuối mạch) và “alkylen” (nhóm cầu nối). Trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này không phân biệt như vậy và hầu hết nhóm có thể là nhóm cầu nối hoặc nhóm cuối mạch.

Thuật ngữ "axyl" có nghĩa là nhóm R-C(=O)-, trong đó nhóm R có thể là alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc nhóm heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ về axyl bao gồm axetyl và benzoyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon của carbonyl.

Thuật ngữ "axylamino" có nghĩa là nhóm R-C(=O)-NH-, trong đó nhóm R có thể là alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc nhóm heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Thuật ngữ "alkenyl" làm nhóm hoặc phần của nhóm biểu thị nhóm hydrocacbon béo chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là có 2 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là có 2 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt nhất là có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, trong mạch thẳng. Nhóm có thể chứa nhiều liên kết đôi trong mạch thẳng và định hướng của từng chúng độc lập là E hoặc Z. Tốt hơn, nếu nhóm alkenyl là nhóm 1-alkenyl. Các nhóm alkenyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl và nonenyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "alkenyloxy" được dùng để chỉ nhóm alkenyl-O-, trong đó alkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm alkenyloxy được ưu tiên là

nhóm C_1 - C_6 alkenyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "alkyl" làm nhóm hoặc phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là C_1 - C_{12} alkyl, tốt hơn nữa C_1 - C_{10} alkyl, tốt nhất là C_1 - C_6 trừ khi được nêu rõ theo cách khác. Các ví dụ về thích hợp các phân tử thể C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh bao gồm metyl, etyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, hexyl, và các nhóm tương tự. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "alkylamino" bao gồm cả mono-alkylamino và dialkylamino, trừ khi được nêu cụ thể. Thuật ngữ "mono-alkylamino" có nghĩa là nhóm alkyl-NH-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Thuật ngữ "dialkylamino" có nghĩa là nhóm $(alkyl)_2N$ -, trong đó các alkyl có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là như được xác định trên đây trong bản mô tả này về alkyl. Tốt hơn, nếu nhóm alkyl là nhóm C_1 - C_6 alkyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Thuật ngữ "alkylaminocarbonyl" được dùng để chỉ nhóm có công thức $(alkyl)_x(H)_yNC(=O)-$, trong đó alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này, x bằng 1 hoặc 2, và tổng $X+Y=2$. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon của carbonyl.

Thuật ngữ "alkyloxy" được dùng để chỉ nhóm alkyl-O-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu alkyloxy là C_1 - C_6 alkyloxy. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy và etoxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "alkyloxyalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyloxy-alkyl-, trong đó gốc alkyloxy và gốc alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "alkyloxyaryl" được dùng để chỉ nhóm alkyloxy-aryl-, trong đó gốc alkyloxy và gốc aryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể

là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm aryl.

Thuật ngữ "alkyloxycarbonyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl-O-C(=O)-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu nhóm alkyl là nhóm C₁-C₆ alkyl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxycarbonyl và etoxycarbonyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon của carbonyl.

Thuật ngữ "alkyloxyxycloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyloxy-xycloalkyl-, trong đó gốc alkyloxy và gốc xycloalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm xycloalkyl.

Thuật ngữ "alkyloxyheteroaryl" được dùng để chỉ nhóm alkyloxy-heteroaryl-, trong đó gốc alkyloxy và gốc heteroaryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroaryl này.

Thuật ngữ "alkyloxyheteroxycloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyloxy-heteroxycloalkyl-, trong đó gốc alkyloxy và gốc heteroxycloalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroxycloalkyl.

Thuật ngữ "alkylsulfinyl" có nghĩa là nhóm alkyl-S(=O)-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu nhóm alkyl là nhóm C₁-C₆ alkyl. Các nhóm alkylsulfinyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylsulfinyl và etylsulfinyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "alkylsulfonyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl-S(=O)₂-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tốt hơn, nếu nhóm alkyl là nhóm C₁-C₆alkyl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylsulfonyl và etylsulfonyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "alkynyl" làm nhóm hoặc phần của nhóm có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo chứa liên kết ba cacbon-cacbon và mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là có 2 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là có 2 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là có 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch thẳng. Các cấu trúc làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl và propynyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "alkynyloxy" được dùng để chỉ nhóm alkynyl-O-, trong đó alkynyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm alkynyloxy được ưu tiên là nhóm C₁-C₆alkynyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "aminoalkyl" có nghĩa là nhóm NH₂-alkyl-, trong đó nhóm alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "aminosulfonyl" có nghĩa là nhóm NH₂-S(=O)₂-. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "aryl" làm nhóm hoặc phần của nhóm biểu thị (i) vòng cacbon thơm một vòng hoặc đa vòng ngưng tụ (cấu trúc nhân có các nguyên tử trên nhân đều là cacbon), tốt hơn là có 5 đến 12 nguyên tử trong mỗi nhân. Các ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl, naphthyl, và nhóm tương tự; (ii) gốc vòng cacbon thơm hai vòng no một phần tùy ý được thế, trong đó phenyl và nhóm C₅₋₇cycloalkyl hoặc C₅₋₇cycloalkenyl được ngưng tụ cùng với nhau để tạo ra cấu trúc vòng, như tetrahydronaphthyl, indenyl hoặc indanyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Thông thường, nhóm aryl là nhóm C₆-C₁₈ aryl.

Thuật ngữ "arylalkenyl" có nghĩa là nhóm aryl-alkenyl-, trong đó aryl và alkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm arylalkenyl làm ví dụ bao gồm phenylalyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkenyl.

Thuật ngữ "arylalkyl" có nghĩa là nhóm aryl-alkyl-, trong đó gốc aryl và gốc alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm arylalkyl được ưu tiên

chứa gốc C_{1-5} alkyl. Các nhóm arylalkyl làm ví dụ bao gồm benzyl, phenetyl, 1-naphtalenmetyl và 2-naphtalenmetyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "arylalkyloxy" được dùng để chỉ nhóm aryl-alkyl-O-, trong đó alkyl và aryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "arylamino" bao gồm cả mono-arylamino và di-arylamino trừ khi được nêu cụ thể. Mono-arylamino có nghĩa là nhóm có công thức arylNH-, trong đó aryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Di-arylamino có nghĩa là nhóm có công thức (aryl)₂N-, trong đó các aryl có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là như được xác định trên đây trong bản mô tả này về aryl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Thuật ngữ "arylheteroalkyl" có nghĩa là nhóm aryl-heteroalkyl-, trong đó gốc aryl và gốc heteroalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroalkyl.

Thuật ngữ "aryloxy" được dùng để chỉ nhóm aryl-O-, trong đó aryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu aryloxy là C_6 - C_{18} aryloxy, tốt hơn nữa là C_6 - C_{10} aryloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "arylsulfonyl" có nghĩa là nhóm aryl-S(=O)₂-, trong đó nhóm aryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "liên kết" là liên kết giữa các nguyên tử trong một hợp chất hoặc một phân tử. Liên kết có thể là liên kết đơn, liên kết đôi, hoặc liên kết ba.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" có nghĩa là hệ nhân một vòng không no hoặc hệ nhân đa vòng chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và tốt hơn là có từ 5 đến 10 nguyên tử

cacbon trong mỗi nhân. Các nhân xycloalkenyl một vòng làm ví dụ bao gồm xyclopentenyl, xyclohexenyl hoặc xycloheptenyl. Nhóm xycloalkenyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Nhóm xycloalkenyl thường là nhóm C_3 - C_{12} alkenyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng để chỉ vòng cacbon một vòng no hoặc vòng cacbon ngưng tụ hoặc vòng cacbon đa vòng spiro, tốt hơn là có 3 đến 9 nguyên tử cacbon trên mỗi nhân, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và nhân tương tự, trừ khi có quy định khác. Nó bao gồm các hệ một vòng như xyclopropyl và xyclohexyl, hệ hai vòng như decalin, và các hệ đa vòng như adamantan. Nhóm xycloalkyl thường là nhóm C_3 - C_{12} alkyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "xycloalkylalkyl" có nghĩa là nhóm xycloalkyl-alkyl-, trong đó gốc xycloalkyl và gốc alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm monoxycloalkylalkyl làm ví dụ bao gồm xyclopropylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl và xycloheptylmetyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "xycloalkylalkenyl" có nghĩa là nhóm xycloalkyl-alkenyl-, trong đó gốc xycloalkyl và gốc alkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkenyl.

Thuật ngữ "xycloalkylheteroalkyl" có nghĩa là nhóm xycloalkyl-heteroalkyl-, trong đó gốc xycloalkyl và gốc heteroalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroalkyl.

Thuật ngữ "xycloalkyloxy" được dùng để chỉ nhóm xycloalkyl-O-, trong đó xycloalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu xycloalkyloxy là C_1 - C_6 xycloalkyloxy. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropanoxy và xyclobutanoxi. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "xycloalkenyloxy" được dùng để chỉ nhóm xycloalkenyl-O-, trong đó xycloalkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu xycloalkenyloxy là C_1 - C_6 xycloalkenyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu

nổi. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Việc điều trị không thành công có thể được xác định là tình trạng mà trong đó nồng độ glucoza huyết khi không đói thấp hơn 200mg/dl và nồng độ glucoza huyết khi đói (không được ăn trong khoảng thời gian ít nhất 8 giờ) thấp hơn 126mg/dl được duy trì sau khi dùng tác nhân này với liều lượng khuyến cáo.

Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom và iốt. Nhóm haloalkyl thường có công thức $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$ trong đó mỗi X độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br và I. Trong các nhóm loại này, n thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 3. m thường nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm flometyl, điflometyl và triflometyl.

Thuật ngữ “haloalkenyl” được dùng để chỉ nhóm alkenyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br và I.

Thuật ngữ “haloalkynyl” được dùng để chỉ nhóm alkynyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br và I.

Thuật ngữ "halogen" là clo, flo, brom hoặc iốt.

Thuật ngữ “heteroalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tốt hơn là có 2 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là có 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (và nguyên tử hydro liên kết bất kỳ) được thế một cách độc lập bằng nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ S, O, P và NR', trong đó R' được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₁₂alkyl tùy ý được thế, C₃-C₁₂cycloalkyl tùy ý được thế, C₆-C₁₈aryl tùy ý được thế, và C₁-C₁₈heteroaryl tùy ý được thế. Heteroalkyl làm ví dụ bao gồm alkyl ete, alkyl amin bậc hai và alkyl amin bậc ba, các amit, alkyl sulfua, và các nhóm tương tự. Các ví dụ về heteroalkyl còn bao gồm hydroxyC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyl, aminoC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkylaminoC₁-C₆alkyl, và di(C₁-C₆alkyl)aminoC₁-C₆alkyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "heteroalkyloxy" được dùng để chỉ nhóm heteroalkyl-O-, trong đó heteroalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu heteroalkyloxy là C₂-C₆heteroalkyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "heteroaryl" riêng lẻ hoặc là một phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm chứa nhân thơm (tốt hơn là nhân thơm có 5 hoặc 6 cạnh) có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại làm nguyên tử trên nhân trên nhân thơm trong khi các nguyên tử trên nhân còn lại là nguyên tử cacbon. Các nguyên tử khác loại thích hợp bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ về heteroaryl bao gồm thiophen, benzothiophen, benzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, naphtho[2,3-b]thiophen, furan, isoindolizin, xantholen, phenoxatin, pyrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purin, quinolin, isoquinolin, phtalazin, naphthyridin, quinoxalin, xinolin, carbazol, phenanthridin, acridin, phenazin, thiazol, isothiazol, phenothiazin, oxazol, isooxazol, furazan, phenoxazin, 2-, 3- hoặc 4-pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, hoặc 8-quinolyl, 1-, 3-, 4-, hoặc 5-isoquinoliny 1-, 2-, hoặc 3-indolyl, và 2-, hoặc 3-thienyl. Nhóm heteroaryl thường là nhóm C₁-C₁₈ heteroaryl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "heteroarylalkyl" có nghĩa là nhóm heteroaryl-alkyl, trong đó gốc heteroaryl và gốc alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm heteroarylalkyl được ưu tiên chứa gốc alkyl thấp. Các nhóm heteroarylalkyl làm ví dụ bao gồm pyridylmetyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "heteroarylalkenyl" có nghĩa là nhóm heteroaryl-alkenyl-, trong đó gốc heteroaryl và gốc alkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkenyl.

Thuật ngữ "heteroarylheteroalkyl" có nghĩa là nhóm heteroaryl-heteroalkyl-, trong đó gốc heteroaryl và gốc heteroalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroalkyl.

Thuật ngữ "heteroaryloxy" được dùng để chỉ nhóm heteroaryl-O-, trong đó

heteroaryl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu heteroaryloxy là C_1 - C_{18} heteroaryloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "dị vòng" được dùng để chỉ hệ nhân một vòng, hai vòng hoặc đa vòng no, no một phần hoặc hoàn toàn không no chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh và oxy làm nguyên tử trên nhân. Các ví dụ về các gốc dị vòng bao gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl và heteroaryl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyl" được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl như được xác định trong bản mô tả này nhưng chứa ít nhất một liên kết đôi. Nhóm heteroxycloalkenyl thường là nhóm C_2 - C_{12} heteroxycloalkenyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" được dùng để chỉ nhân no một vòng, hai vòng, hoặc đa vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, oxy, tốt hơn là từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên ít nhất một nhân. Tốt hơn, nếu mỗi nhân có 3 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là có 4 đến 7 cạnh. Các ví dụ về các phân tử thể heteroxycloalkyl thích hợp bao gồm pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothiofuranyl, piperidyl, piperazyl, tetrahydropyranyl, morpholino, 1,3-diazapan, 1,4-diazapan, 1,4-oxazapan, và 1,4-oxathiapan. Nhóm heteroxycloalkyl thường là nhóm C_2 - C_{12} heteroxycloalkyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối.

Thuật ngữ "heteroxycloalkylalkyl" được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl-alkyl-, trong đó gốc heteroxycloalkyl và gốc alkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Các nhóm heteroxycloalkylalkyl làm ví dụ bao gồm (2-tetrahydrofuryl)metyl, (2-tetrahydrothiofuranyl) metyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkylalkenyl" được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl-alkenyl-, trong đó gốc heteroxycloalkyl và gốc alkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm alkenyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkylheteroalkyl" được dùng có nghĩa là nhóm

heteroxycloalkyl-heteroalkyl-, trong đó gốc heteroxycloalkyl và gốc heteroalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nhóm heteroalkyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyloxy" được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl-O-, trong đó heteroxycloalkyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu heteroxycloalkyloxy là C₁-C₆heteroxycloalkyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyloxy" được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkenyl-O-, trong đó heteroxycloalkenyl là như được xác định trên đây trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu heteroxycloalkenyloxy là C₁-C₆heteroxycloalkenyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "hydroxyalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nhóm OH. Nhóm hydroxyalkyl thường có công thức C_nH_(2n+1-x)(OH)_x. Trong các nhóm loại này, n thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 3. x thường nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

Thuật ngữ "sulfinyl" có nghĩa là nhóm R-S(=O)-, trong đó nhóm R có thể là OH, alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl; aryl hoặc nhóm heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "sulfinylamino" có nghĩa là nhóm R-S(=O)-NH-, trong đó nhóm R có thể là OH, alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl; aryl hoặc nhóm heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Thuật ngữ "sulfonyl" có nghĩa là nhóm R-S(=O)₂-, trong đó nhóm R có thể là OH, alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl; nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl như được xác định

trong bản mô tả này. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "sulfonylamino" có nghĩa là nhóm $R-S(=O)_2-NH-$. Nhóm này có thể là nhóm cuối mạch hoặc nhóm cầu nối. Nếu nhóm này là nhóm cuối mạch, thì nó liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ.

Cần phải hiểu rằng nhóm gồm các hợp chất có công thức (I) bao gồm cả các dạng đồng phân, kể cả các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh, các chất hỗn biến, và các chất đồng phân dị hình ở dạng chất đồng phân cấu hình "E" hoặc "Z" hoặc hỗn hợp gồm chất đồng phân E và chất đồng phân Z. Cũng cần phải hiểu rằng một số dạng đồng phân như các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh, và các chất đồng phân dị hình có thể được tách theo phương pháp vật lý và/hoặc phương pháp hóa học và bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Đối với các hợp chất mà có khả năng xảy ra hiện tượng đồng phân dị hình, các tác giả sáng chế tạo ra chất đồng phân mà được xem chính là hợp chất này mặc dù có thể thấy rằng chất đồng phân còn lại có thể là định dạng cấu trúc chính xác.

Một số hợp chất trong số các hợp chất theo các phương án đã được bộc lộ có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể đơn lẻ, chất triệt quang, và/hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang. Tất cả các chất đồng phân lập thể đơn lẻ, chất triệt quang và hỗn hợp của chúng, dự định nằm trong phạm vi đối tượng được bộc lộ và được yêu cầu bảo hộ.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) dự định bao trùm, nếu thích hợp, dạng đã được solvat hóa cũng như dạng không solvat hóa được của các hợp chất. Do đó, mỗi công thức bao gồm các hợp chất có cấu trúc chỉ định, kể cả dạng đã được hydrat hóa cũng như dạng không được hydrat hóa.

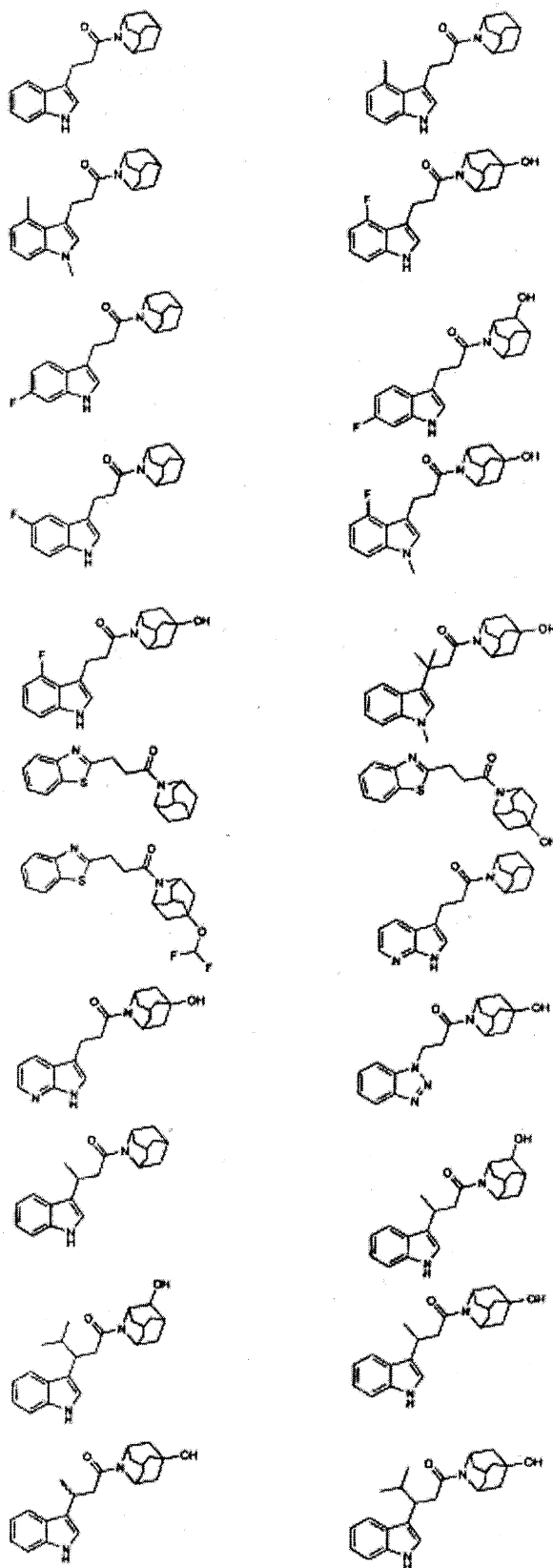
Thuật ngữ "các muối dược dụng" được dùng để chỉ các muối duy trì hoạt tính sinh học mong muốn của các hợp chất nêu trên, và kể cả các muối cộng axit và các muối cộng bazơ dược dụng. Các muối cộng axit dược dụng thích hợp của các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ axit vô cơ hoặc từ axit hữu cơ. Các ví dụ về các axit vô cơ này là axit clohydric, axit sulfuric, và axit phosphoric. Các axit thích hợp hữu cơ có thể được chọn từ các nhóm axit hữu cơ sulfonic và sulfonic dị vòng béo, vòng béo, thơm, các ví dụ về chúng là axit formic, axetic, propanoic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic,

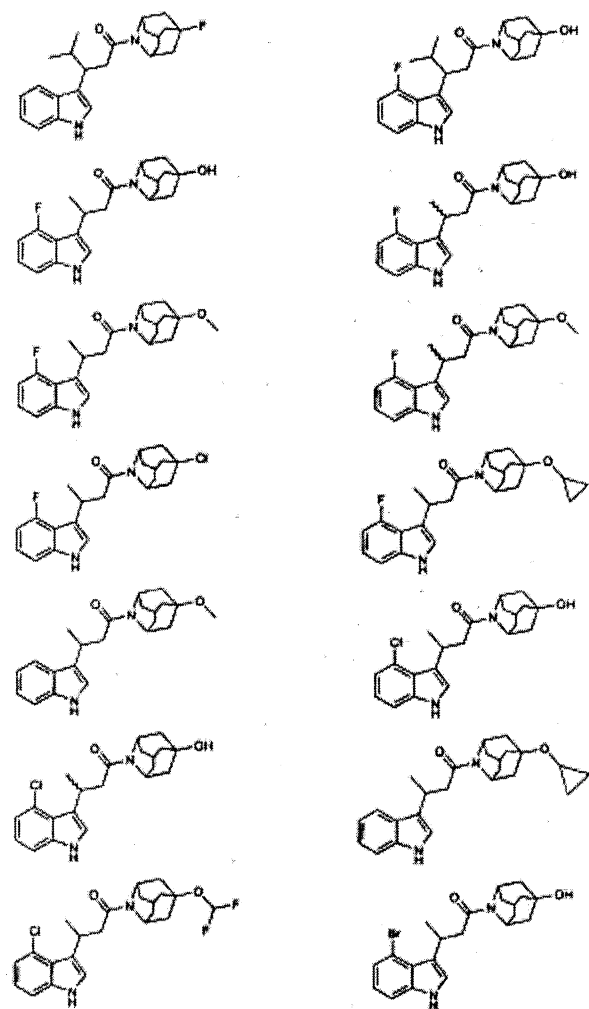
tartric, xitric, fumaric, maleic, alkyl sulfonic, arylsulfonic. Thông tin bổ sung về các muối được dụng có thể được tìm thấy trong: Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. Trong trường hợp các tác nhân mà là chất rắn, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu được rằng các hợp chất theo sáng chế, các tác nhân và các muối có thể tồn tại ở dạng tinh thể hoặc dạng chất đa hình khác nhau, tất cả được dự định trong phạm vi của sáng chế và các công thức đã nêu.

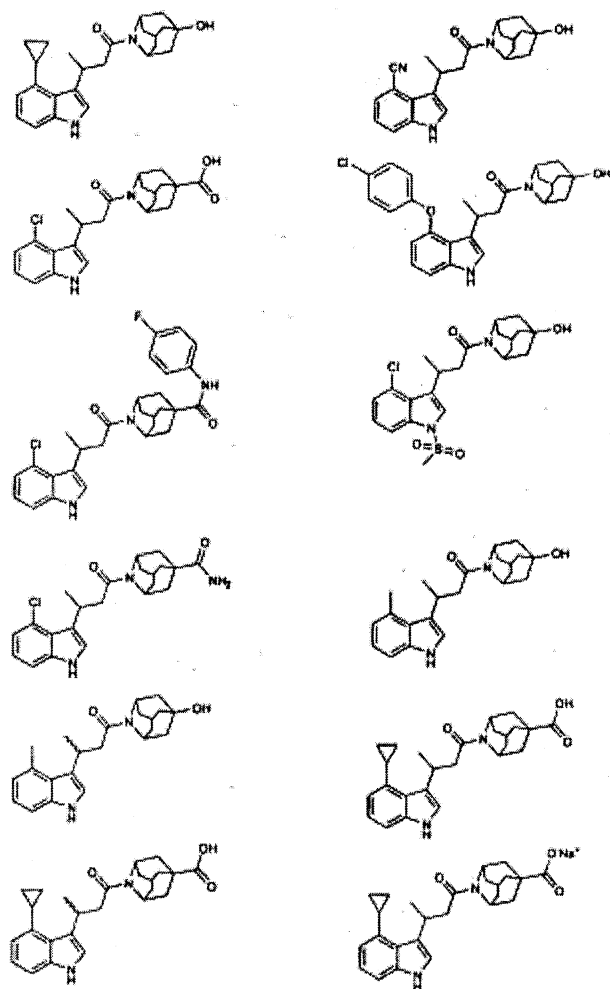
Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa là hợp chất mà trải qua quá trình chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) trong hệ sinh học, thường theo cách chuyển hóa (ví dụ, bằng cách thủy phân, khử hoặc oxy hóa). Ví dụ, tiền dược chất este của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxyl có thể chuyển hóa được bằng cách thủy phân *in vivo* thành phân tử gốc. Các este thích hợp của các hợp chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxyl, ví dụ, axetat, xitrat, lactat, tartrat, malonat, oxalat, salixylat, propionat, succinat, fumarat, maleat, metylen-bis- β -hydroxynaphtoat, gestisat, isethionat, di-*p*-toluoyltartrat, metan-sulphonat, etansulphonat, benzensulphonat, p-toluensulphonat, xyclohexylsulphamat và quinat. Để làm ví dụ khác, este tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm carboxy có thể được chuyển hóa bằng cách thủy phân *in vivo* thành phân tử gốc. (Các ví dụ về tiền dược chất este là các ví dụ đã được mô tả trong: F.J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 18:379, 1987). Tương tự, tiền dược chất axyl của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm amin có thể được chuyển hóa bằng cách thủy phân *in vivo* thành phân tử gốc (Nhiều ví dụ về các tiền dược chất đối với nhóm chức này và các nhóm chức khác, kể cả các amin, đã được bộc lộ trong: *Prodrugs: Challenges and Rewards* (Parts 1 and 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag and J Tilley; Springer, 2007).

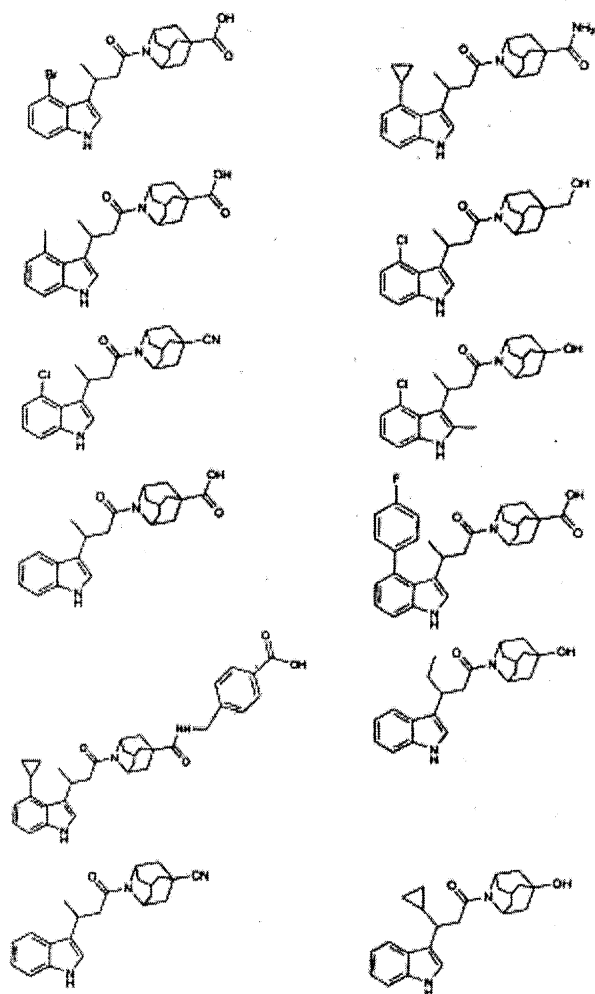
Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" hoặc "lượng hữu hiệu" là lượng đủ để có được kết quả có lợi hoặc kết quả mong muốn về mặt lâm sàng. Lượng hữu hiệu có thể được dùng thành một hoặc nhiều lần dùng. Lượng hữu hiệu thường là đủ để làm thuyên giảm, làm giảm nhẹ, làm ổn định, đảo ngược, làm chậm hoặc trì hoãn tiến triển của tình trạng bệnh lý.

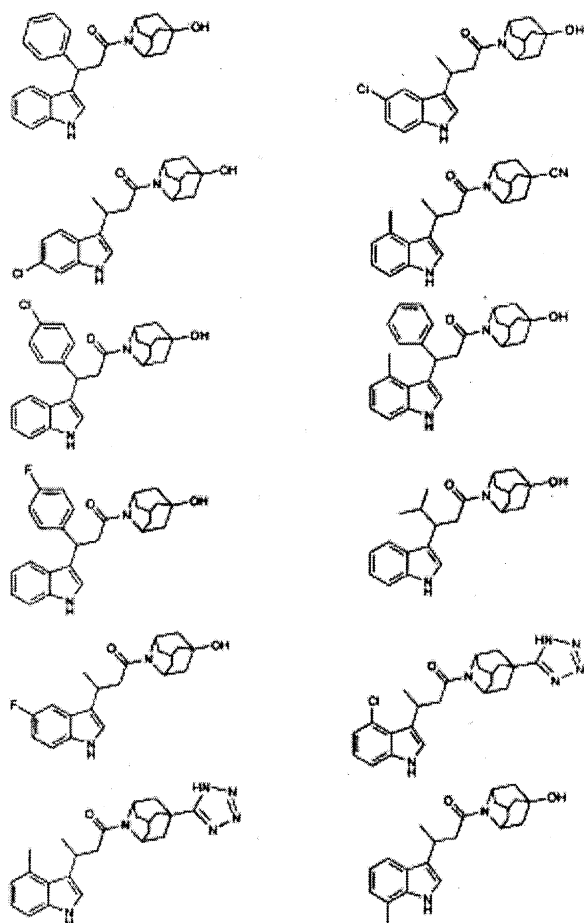
Các hợp chất cụ thể theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức dưới đây:

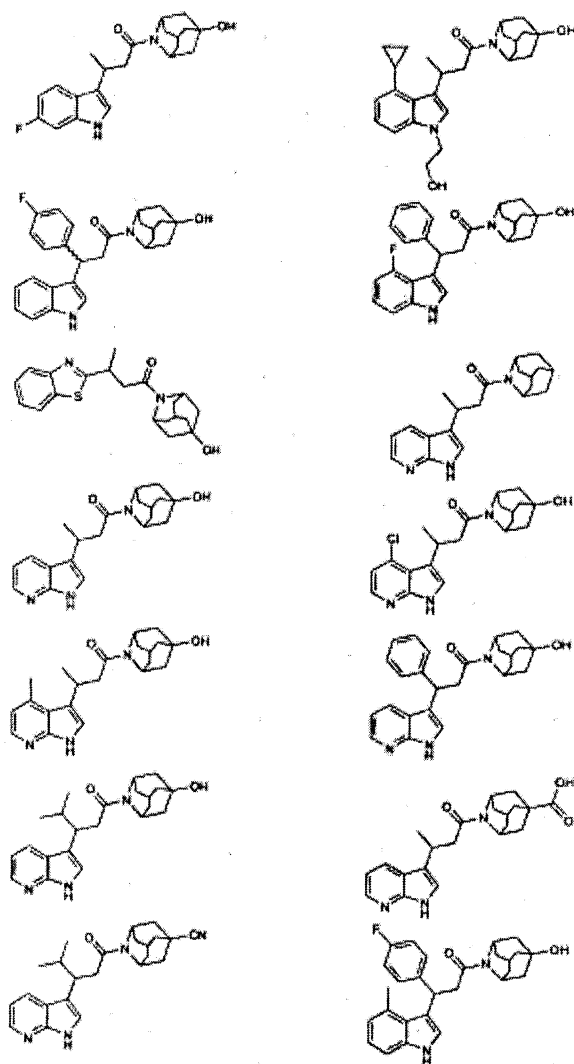


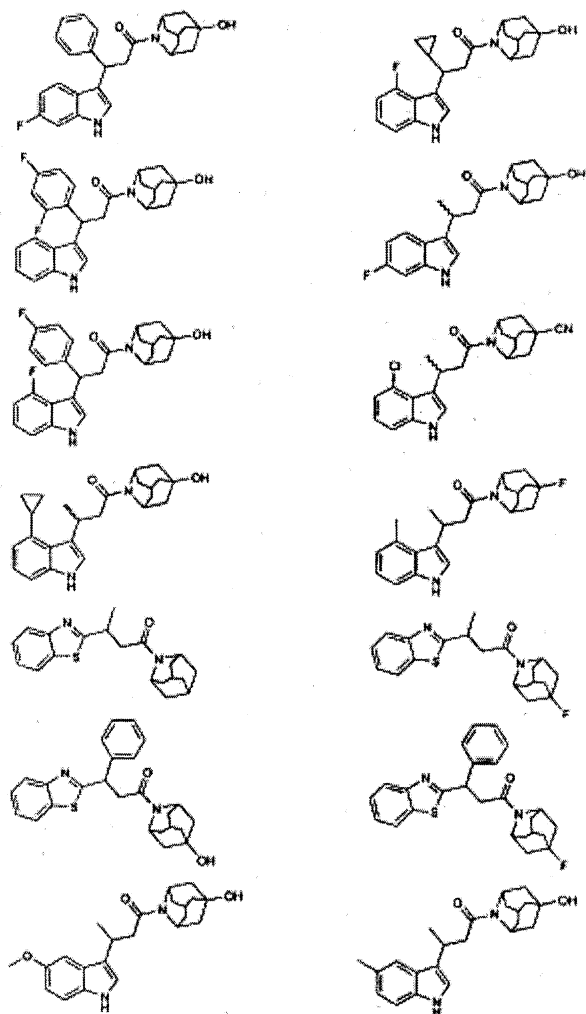


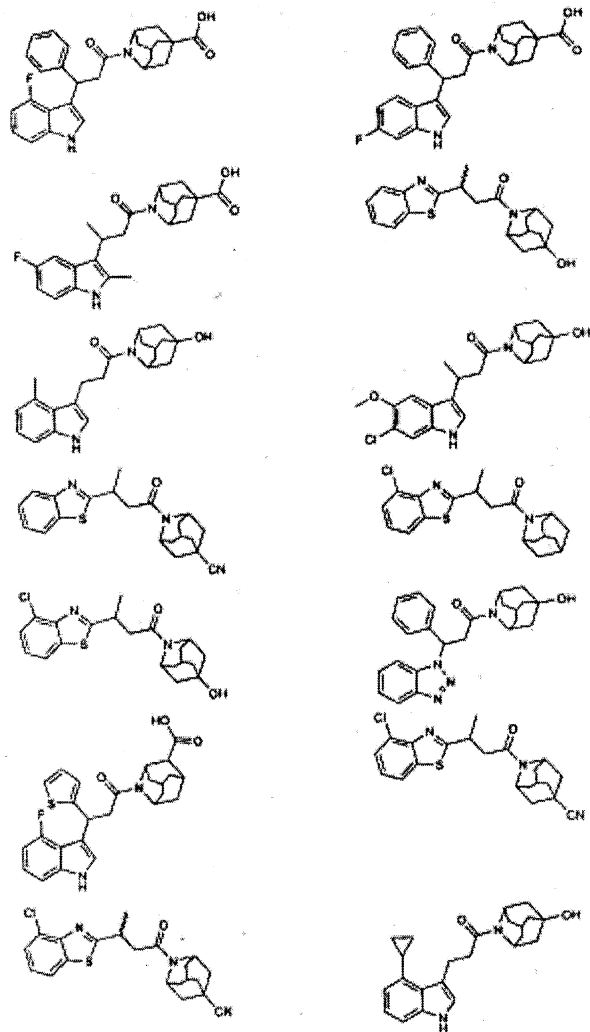


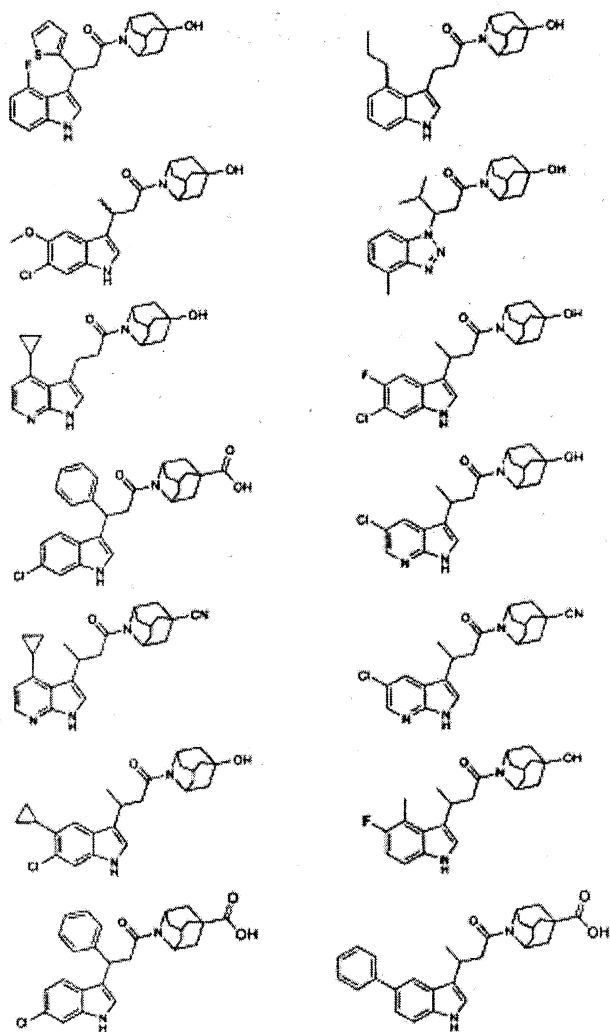


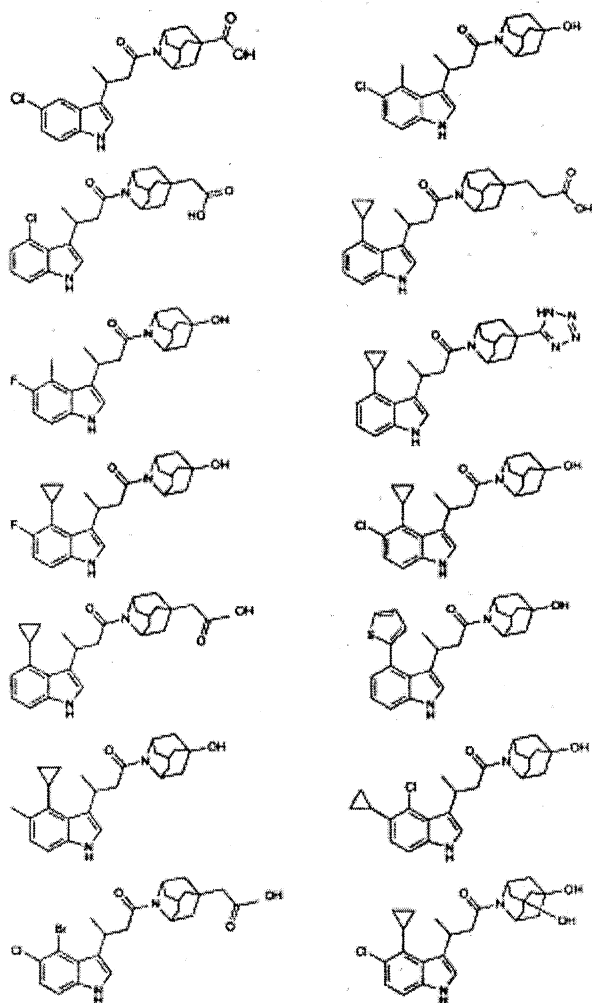


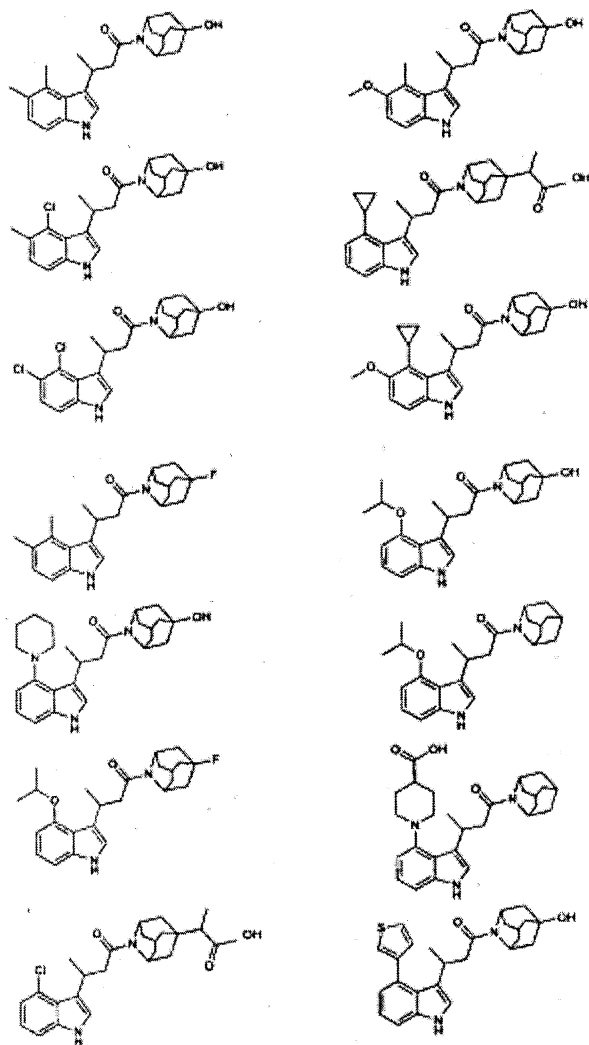


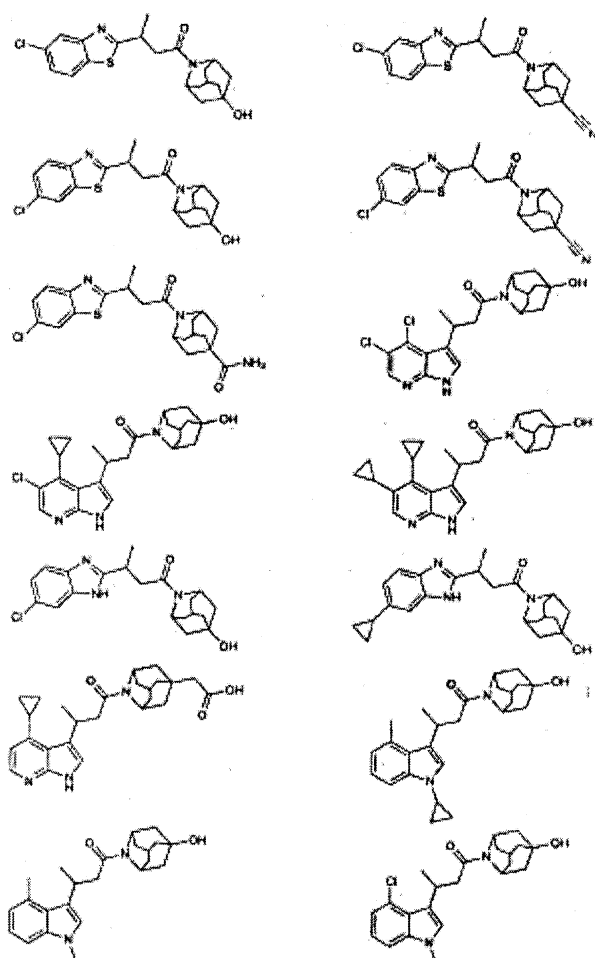


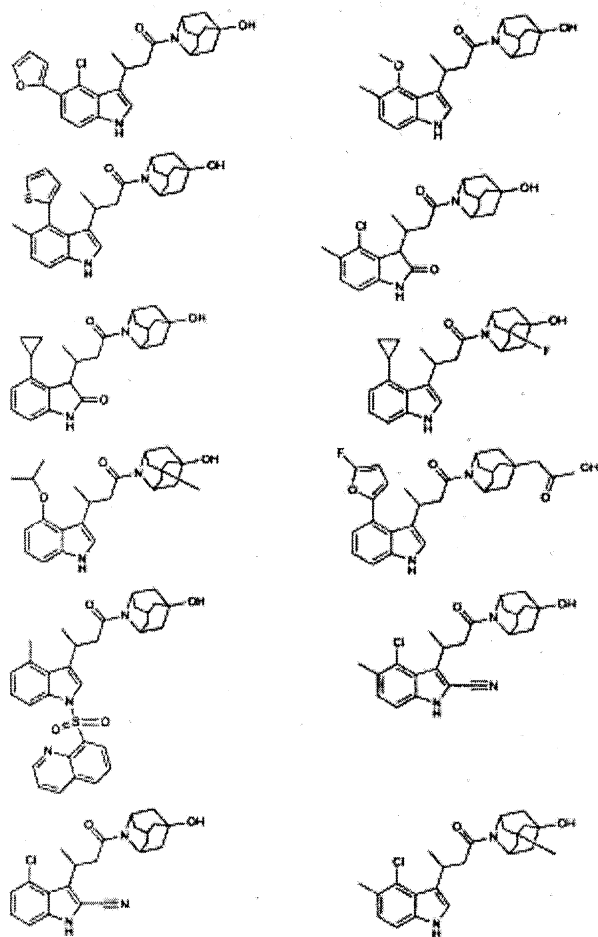


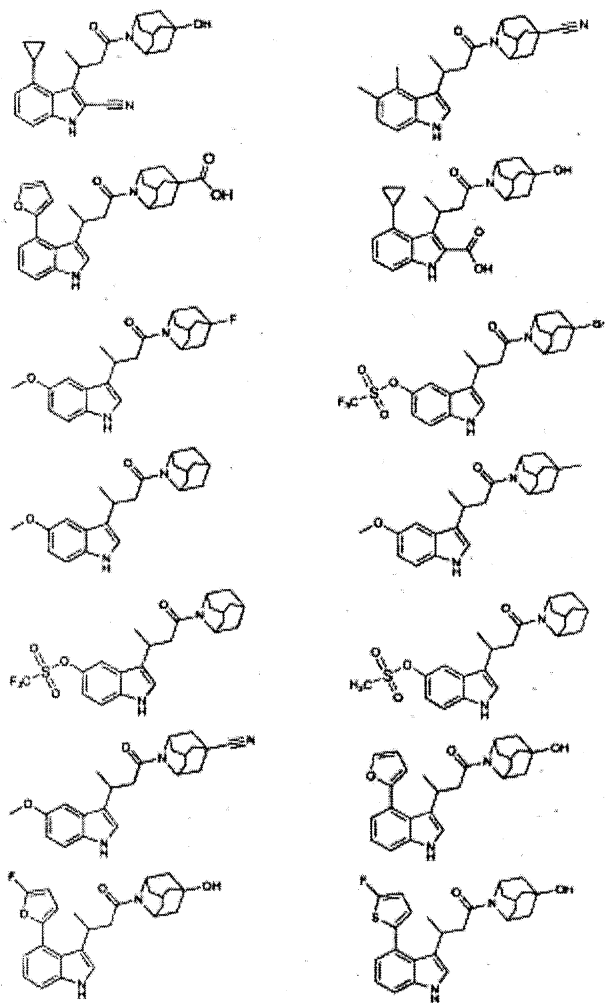


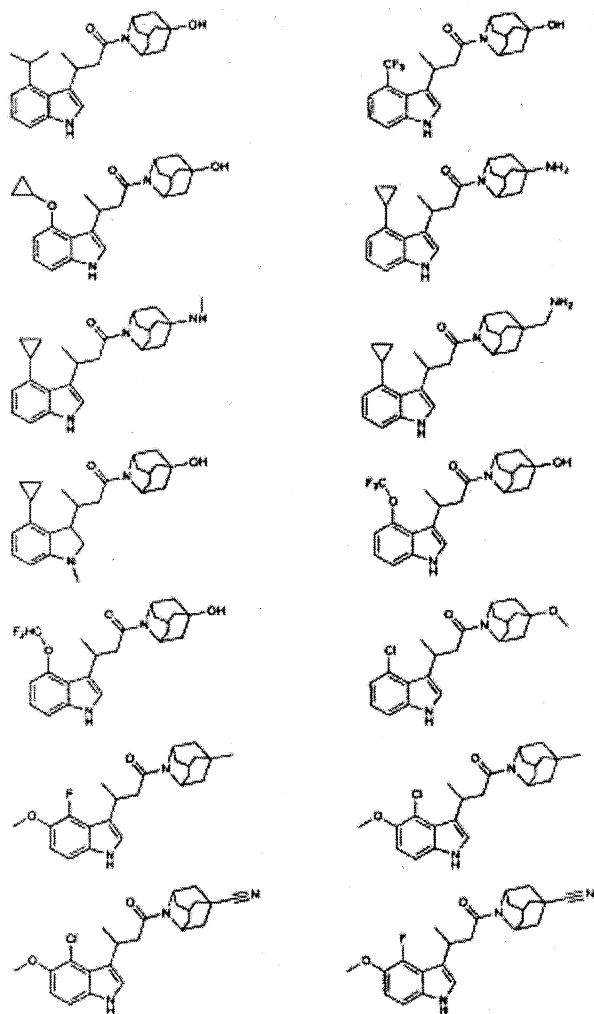


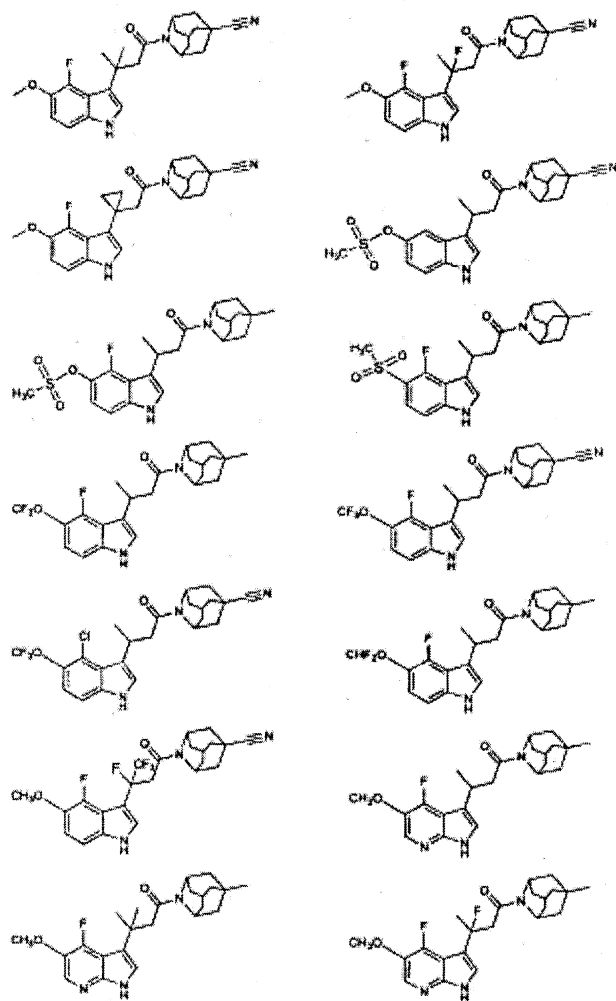


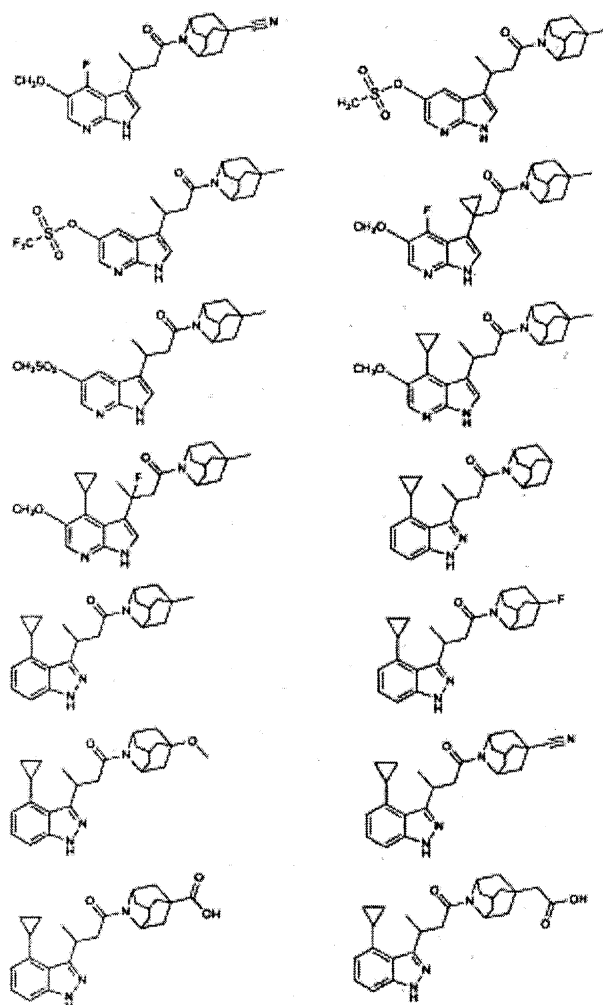


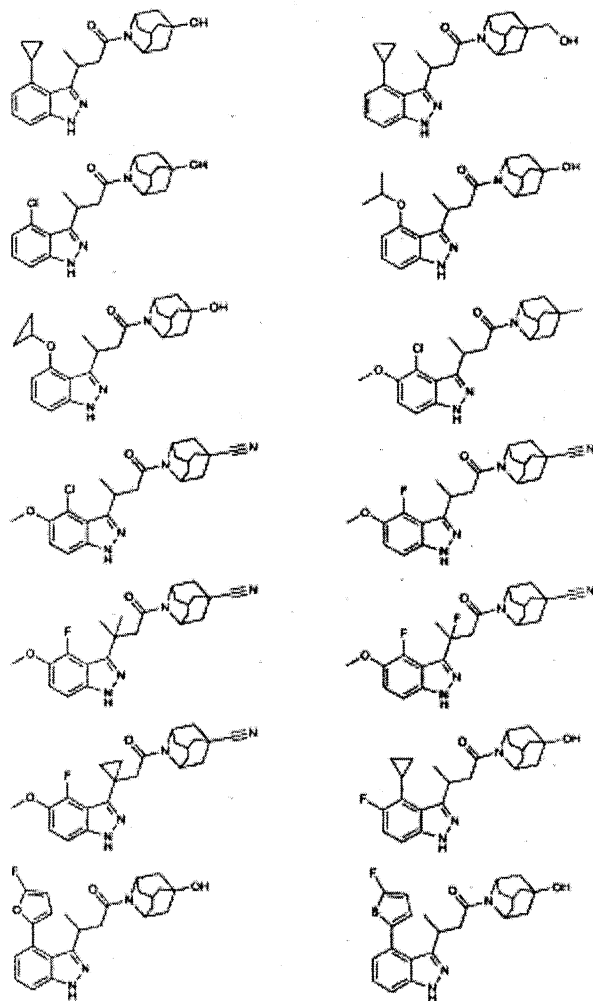


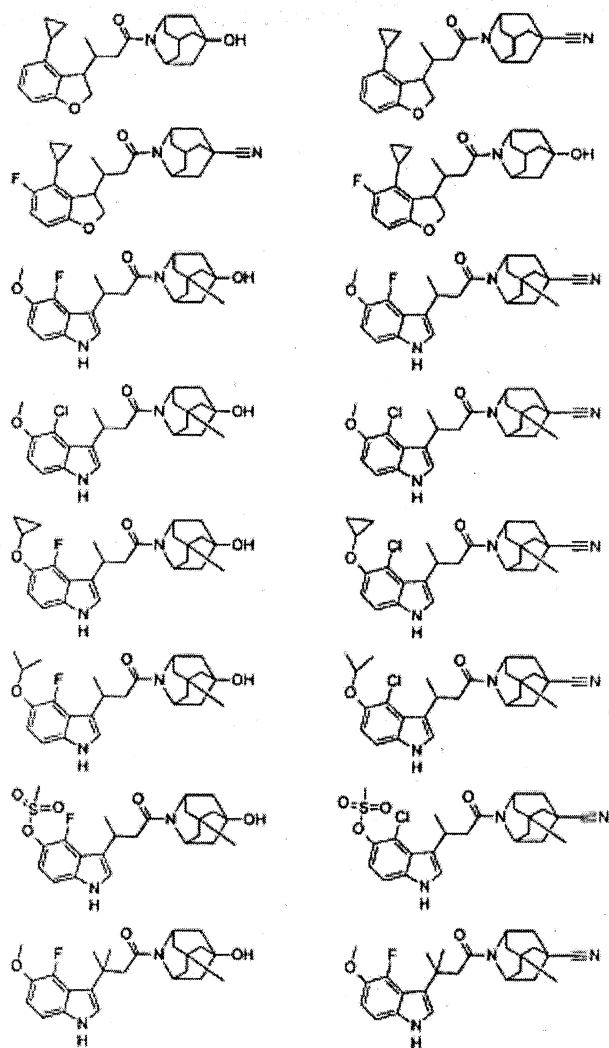


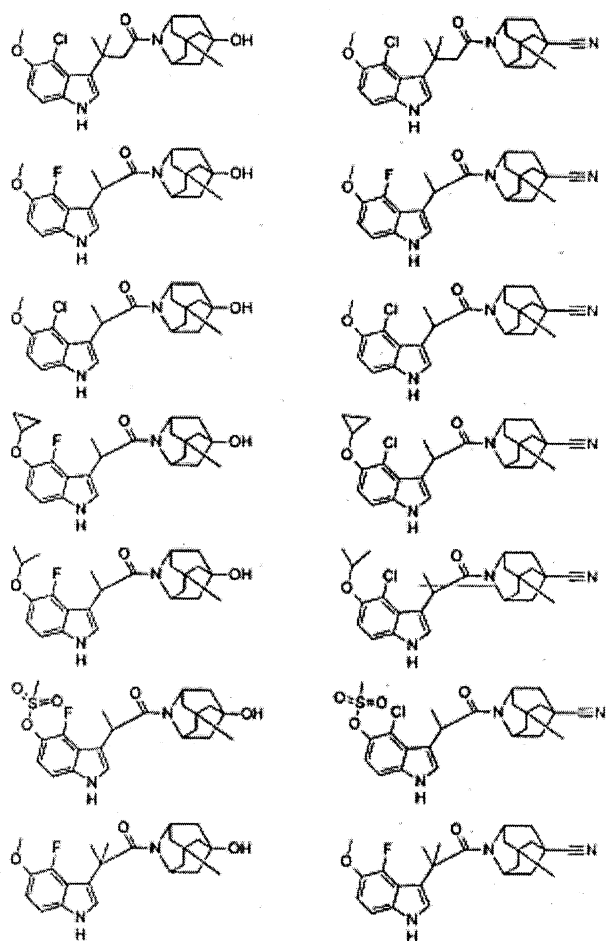


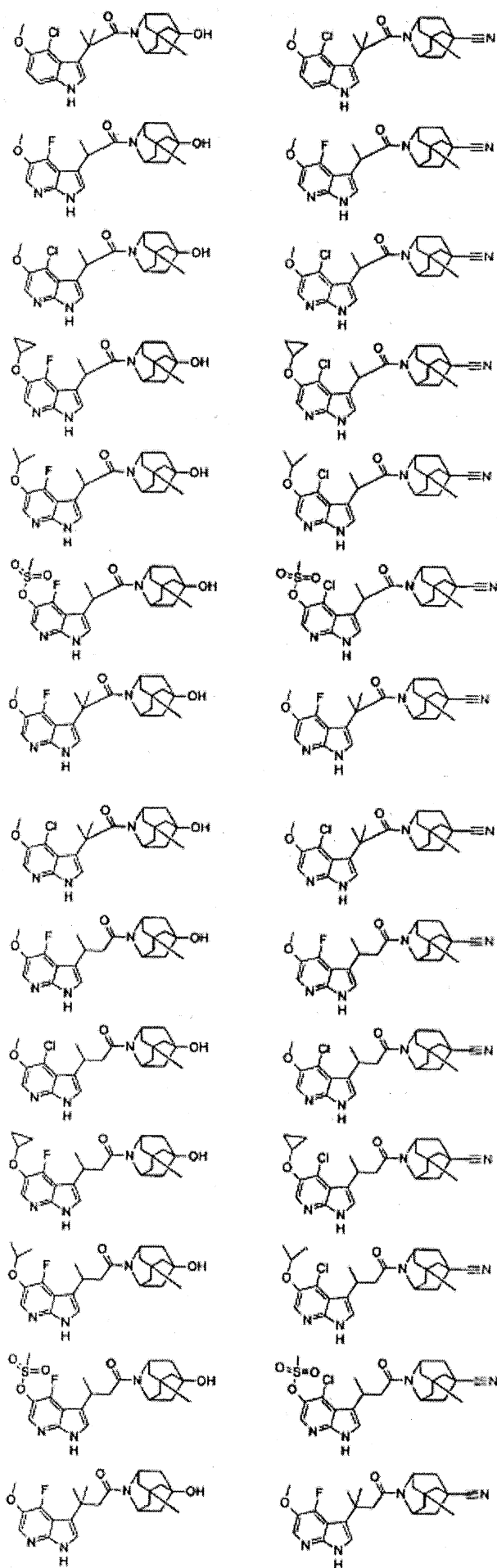


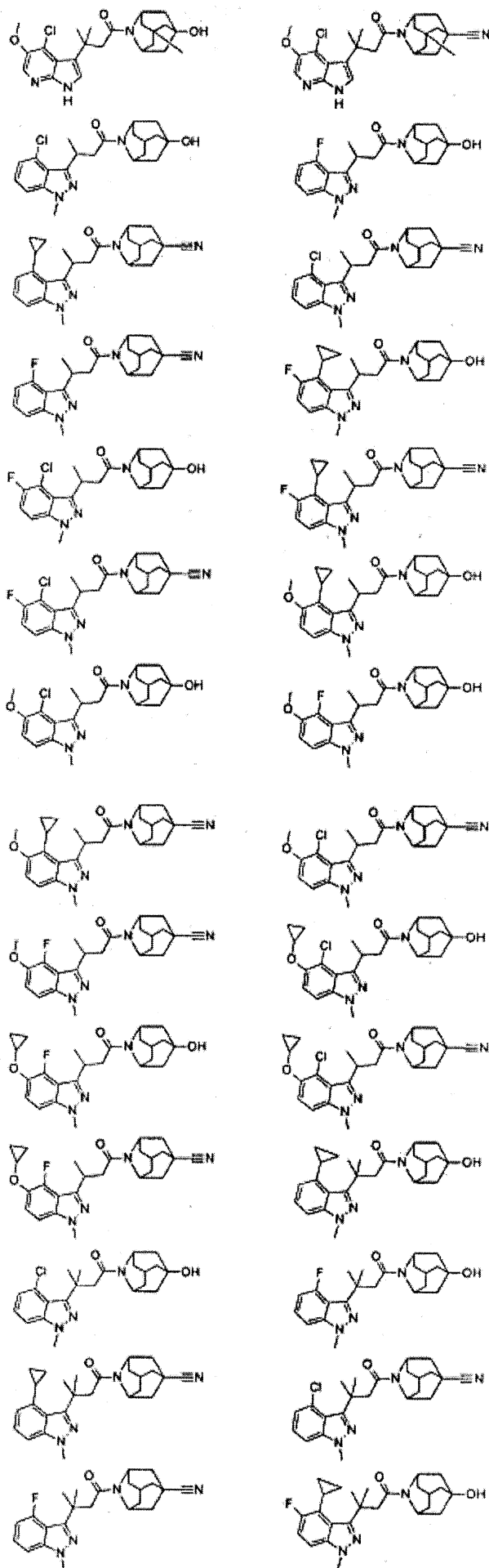


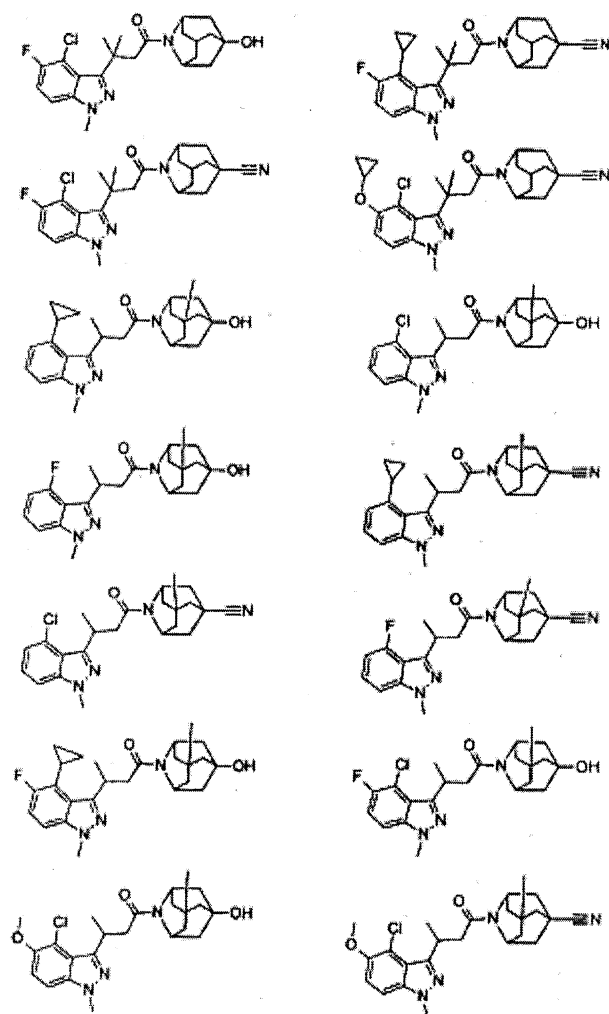


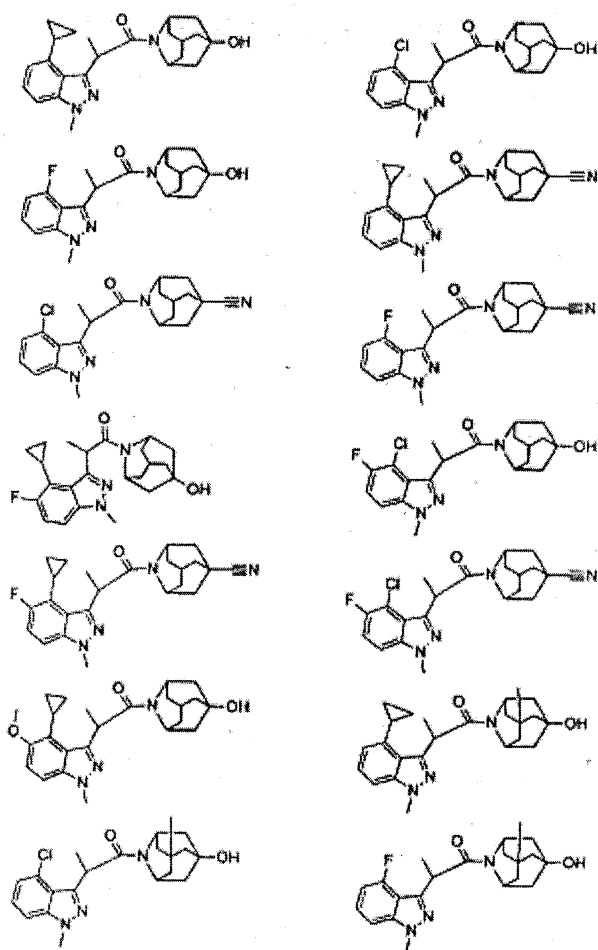


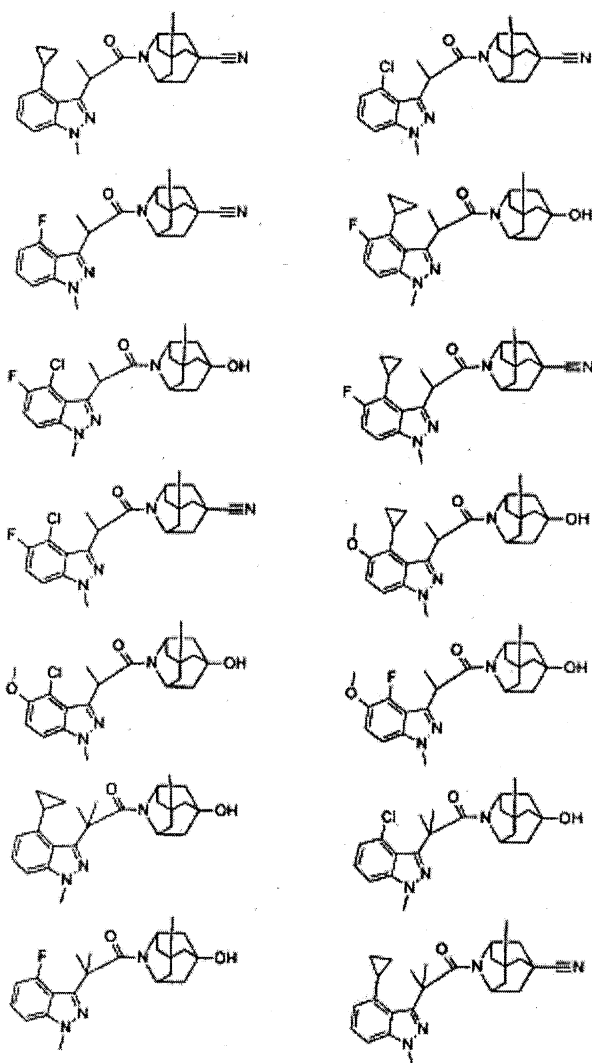


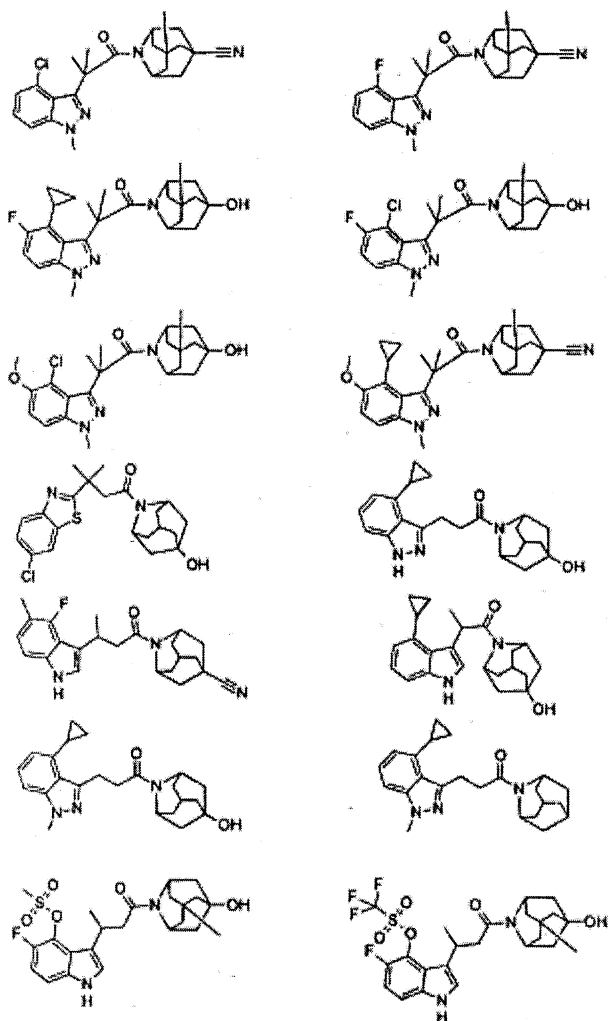


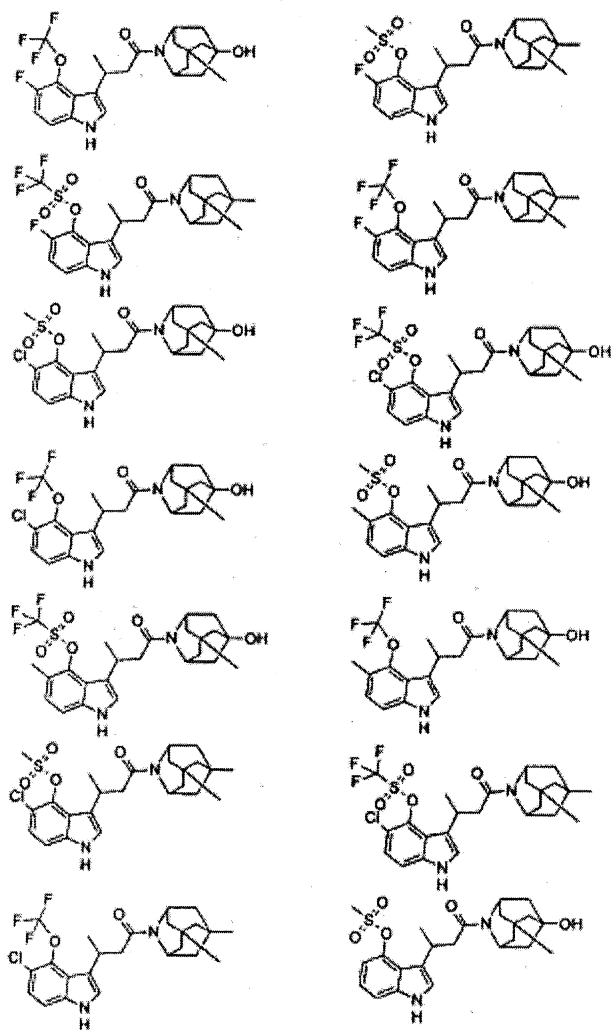


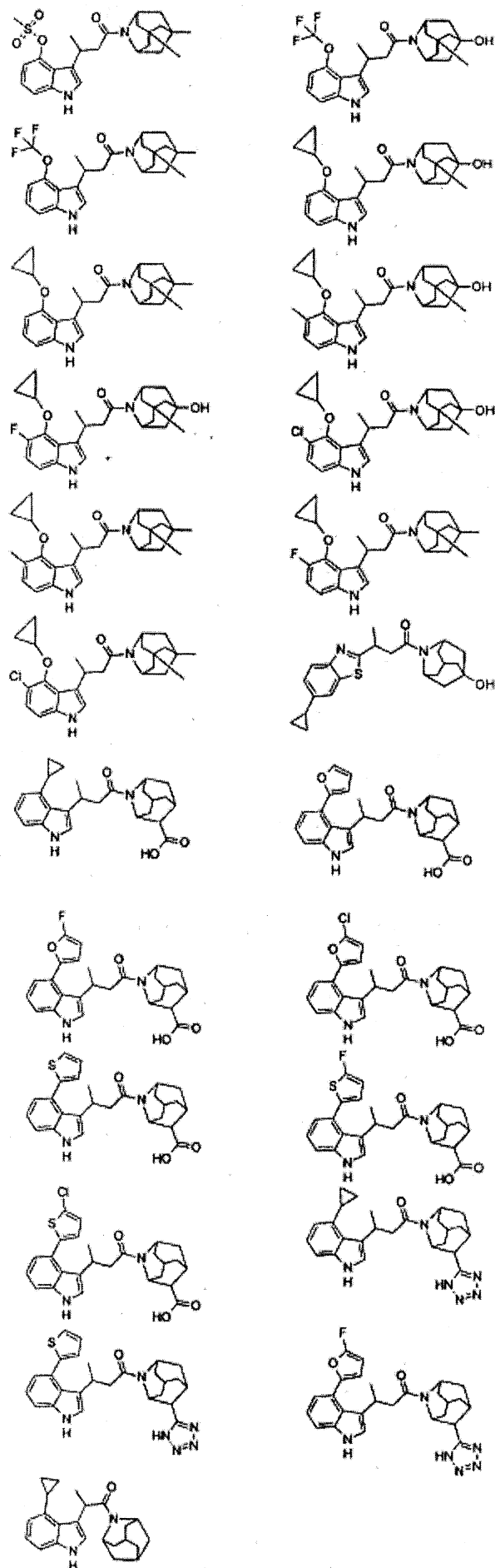












hoặc muối được dùng, chất đồng phân hoặc tiền được chất của chúng.

Các hợp chất này có khả năng ức chế 11β -HSD1. Khả năng ức chế 11β -HSD1 có thể là kết quả của các hợp chất hoạt động một cách trực tiếp và duy nhất đối với 11β -HSD1 để điều biến/làm cho hoạt tính sinh học có khả năng xảy ra. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng các hợp chất này còn có thể tác động ít nhất một phần đến các yếu tố khác liên quan đến hoạt tính 11β -HSD1.

Việc ức chế 11β -HSD1 có thể được thực hiện theo cách bất kỳ trong số các cách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, nếu muốn ức chế 11β -HSD1 *in vitro*, lượng thích hợp của hợp chất này có thể được bổ sung vào dung dịch chứa 11β -HSD1. Trong trường hợp muốn ức chế 11β -HSD1 ở động vật có vú, việc ức chế 11β -HSD1 thường bao gồm việc dùng hợp chất này cho động vật có vú chứa 11β -HSD1.

Do đó, các hợp chất này có thể có nhiều ứng dụng, trong đó khả năng ức chế của chúng đối với enzyme 11β -HSD1 thuộc loại nêu trên có thể được tận dụng.

Theo đó, có thể kỳ vọng các hợp chất theo sáng chế có các tính chất điều trị bệnh hữu dụng đặc biệt liên quan đến bệnh đái tháo đường, chứng tăng đường huyết quá mức, chứng dung nạp glucoza kém, chứng tăng insulin huyết, chứng tăng mỡ máu, chứng tăng triglycerit trong máu, chứng tăng cholesterol trong máu, bệnh rối loạn mỡ máu, bệnh béo phì, hiện tượng béo bụng, bệnh tăng nhãn áp, chứng cao huyết áp, chứng xơ vữa động mạch và di chứng của nó, bệnh lý võng mạc, bệnh thận, bệnh thần kinh, chứng loãng xương, bệnh viêm xương khớp mãn tính, mất trí, chứng trầm cảm, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn tâm thần, bệnh Cushing, hội chứng Cushing, bệnh do virus, và các bệnh viêm.

Việc dùng các hợp chất có công thức (I) cho người có thể được thực hiện theo cách bất kỳ trong số các cách đã được chấp nhận để dùng trong ruột như qua đường miệng hoặc qua đường trực tràng, hoặc bằng cách dùng ngoài đường tiêu hóa như dưới da, tiêm bắp, qua đường tĩnh mạch và đường trong da. Tiêm có thể là tiêm nhanh hoặc theo cách truyền đều đặn hoặc không liên tục. Hoạt chất thường được đưa vào chất mang được dùng hoặc chất pha loãng và với lượng đủ để phân phối đến bệnh nhân liều hữu hiệu nhằm điều trị bệnh. Theo các phương án khác nhau, hợp chất hoạt hóa có thể là độc theo cách chọn lọc hoặc độc hơn đối với các tế bào đang tăng sinh nhanh, ví dụ, khối u ung thư, so với các tế bào bình thường.

Việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện ở dạng bất kỳ hoặc

theo cách bất kỳ khiến cho hợp chất này sẵn có về mặt sinh học. Chuyên gia trong lĩnh vực bào chế dược phẩm có thể chọn lọc một cách dễ dàng dạng thích hợp và cách dùng thích hợp tùy theo các đặc tính cụ thể của hợp chất được chọn, tình trạng bệnh lý cần được điều trị, giai đoạn của tình trạng bệnh lý cần được điều trị và các yếu tố xung quanh khác có liên quan. Các tác giả sáng chế khuyến cáo người đọc xem: Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19th edition, Mack Publishing Co. (1995) để có thêm thông tin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc ở dạng dược phẩm kết hợp với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng. Mặc dù chính các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất hữu hiệu, chúng thường được bào chế và được dùng ở dạng các muối được dụng của chúng vì các dạng này thường là bền vững hơn, dễ kết tinh hơn và có độ hòa tan cao hơn.

Tuy nhiên, các hợp chất này thường được sử dụng ở dạng dược phẩm mà được bào chế tùy theo đường dung mong muốn. Do vậy, theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang được dụng, chất pha loãng hoặc tá dược. Các dược phẩm được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất gói thuốc hoặc kit chứa một hoặc nhiều vật chứa đã được nạp một hoặc nhiều thành phần của các dược phẩm theo sáng chế. Trong gói hoặc kit đó, có thể thấy vật chứa chứa (các) tác nhân với liều đơn vị. Kit này có thể gồm chế phẩm chứa tác nhân hữu hiệu ở dạng các thể cô (kể cả dược phẩm đã được sấy khô ở nhiệt độ thấp), mà có thể được pha loãng tiếp trước khi dùng hoặc chúng có thể được cung cấp ở nồng độ sử dụng, trong khi các lọ có thể chứa một hoặc nhiều liều. Thuận tiện, nếu trong các kit này, các liều đơn có thể được cấp trong các lọ vô trùng sao cho thầy thuốc có thể sử dụng các lọ này một cách trực tiếp, trong đó các lọ này chứa (các) tác nhân với lượng mong muốn và nồng độ mong muốn. Liên quan đến (các) vật chứa này, có thể có các văn bản khác nhau như hướng dẫn sử dụng, hoặc thông báo theo quy định của tổ chức quản lý nhà nước về việc bào chế, sử dụng hoặc bán dược phẩm hoặc các sản phẩm sinh học, mà thông báo đó thể hiện sự chấp thuận của cơ quan quản lý sản xuất, sử dụng hoặc bán để cho người dùng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng hoặc được dùng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc bổ sung dùng để điều trị rối loạn bệnh lý/bệnh nêu trên. Các thành phần có thể được dùng trong cùng một chế phẩm hoặc trong các chế phẩm riêng rẽ. Nếu được dùng trong các chế phẩm riêng rẽ, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng lần lượt

hoặc đồng thời với (các) thuốc khác.

Ngoài việc có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc bổ sung, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong phép điều trị kết hợp. Nếu việc này được thực hiện, thì các hợp chất thường được dùng kết hợp với nhau. Do đó, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời (ở dạng chế phẩm kết hợp) hoặc lần lượt để có được tác dụng mong muốn. Điều này được đặc biệt mong muốn khi tác dụng điều trị bệnh của mỗi hợp chất là khác nhau sao cho tác dụng kết hợp của hai thuốc tạo ra kết quả điều trị bệnh tốt hơn.

Các dược phẩm theo sáng chế dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa là dung dịch nước hoặc không nước vô trùng được dụng, huyền phù, huyền phù hoặc nhũ tương cũng như bột vô trùng dùng để hoàn nguyên thành dung dịch vô trùng để tiêm truyền hoặc thể phân tán ngay trước khi dùng. Các ví dụ về chất mang, các chất pha loãng, các dung môi hoặc các chất dẫn nước hoặc không nước thích hợp bao gồm nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và các chất tương tự), và hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ô liu), và các este hữu cơ dùng để tiêm như etyl oleat. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất bao như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần thiết trong trường hợp thể phân tán, và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Các dược phẩm này còn có thể chứa các tá dược như chất bảo quản, tác nhân thẩm ướt, tác nhân nhũ hóa, và tác nhân phân tán. Hoạt động của vi sinh vật có thể được ngăn ngừa bằng cách đưa tác nhân diệt vi khuẩn và tác nhân diệt nấm khác nhau vào, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol axít sorbic, và các chất tương tự. Cũng có thể muốn đưa các chất đẳng trương như đường, natri clorua, và các chất tương tự vào. Tác dụng hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm dùng để tiêm có thể có được bằng cách đưa các tác nhân trì hoãn sự hấp thụ như nhôm monostearat và gelatin vào.

Nếu muốn, và để phân phối hiệu quả hơn, các hợp chất này có thể được đưa vào hệ giải phóng chậm hoặc hệ phân phối hướng đích như nền polyme, các liposom, và các vi cầu.

Các thuốc dùng để tiêm có thể được tiệt trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa các chất tiệt trùng ở dạng dược phẩm cứng vô trùng mà có thể được hòa tan hoặc phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường vô trùng khác dùng để tiêm ngay trước khi dùng.

Các dạng liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột, và hạt. Ở các dạng liều rắn này, hoạt chất được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang trợ dược dụng như natri xitrat hoặc đicacbonat phosphat và/hoặc a) chất độn hoặc chất phụ gia như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silixic, b) chất kết dính, ví dụ, carboxymetylcelluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza, và acacia, c) chất thấm ướt như glyxerol, d) chất gây rã như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc bột sắn, axit alginic, một số silicat, và natri cacbonat, e) tác nhân giải phóng chậm dung dịch như paraffin, f) chất thúc đẩy hấp thụ như các hợp chất amoni bậc bốn, g) tác nhân thấm ướt, ví dụ, rượu xetylic và glyxerol monostearat, h) chất hấp thụ như cao lanh và bentonit đất sét, và i) chất làm trơn như talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol cứng, natri lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều còn có thể chứa chất đệm.

Các dược phẩm cứng loại tương tự còn có thể được dùng làm chất độn trong viên nang gelatin mềm hoặc viên nang gelatin nhồi cứng bằng cách sử dụng tá dược như lactoza hoặc sữa đường cũng như polyetylen glycol có phân tử lượng cao và các chất tương tự.

Dạng liều rắn là viên nén, viên hình trứng chim, viên nang, viên tròn, và hạt có thể được bào chế với lớp bao và vỏ như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng có thể tùy ý chứa chất cản quang và cũng có thể là chế phẩm mà chỉ giải phóng (các) hoạt chất, hoặc giải phóng theo cách ưu tiên, ở phần nhất định của dải dạ dày-ruột, tùy ý, theo cách chậm. Các ví dụ về dược phẩm đưa vào mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp.

Các hoạt chất cũng có thể ở dạng đã được bao vi nang, nếu thích hợp, bằng một hoặc nhiều tá dược nêu trên.

Các dạng liều lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, dung dịch, huyền phù, siro và cồn ngọt dược dụng. Ngoài các hoạt chất, các dạng liều lỏng có thể chứa chất pha loãng trợ thường được dùng trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, nước hoặc dung môi khác, tác nhân hòa tan và chất nhũ hóa như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetyl formamit, dầu (cụ thể là hạt bông, lạc, ngô, mầm, ôliu, thầu dầu, và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfurylic, polyetylen glycol và este của axit béo của sorbitan, và hỗn hợp của chúng.

Ngoài chất pha loãng trợ, các dược phẩm để dùng qua đường miệng còn có thể chứa các tá dược như tác nhân thẩm ướt, tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù, tạo ngọt, điều vị, và chất tạo mùi thơm.

Ngoài các hoạt chất, huyền phù có thể chứa các tác nhân tạo huyền phù, ví dụ, rượu isostearic đã được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga, và tragacan, và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu dược phẩm để dùng qua đường trực tràng hoặc dùng qua đường âm đạo là viên đặt hậu môn mà có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với các tá dược hoặc các chất mang không kích ứng thích hợp như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp dùng cho viên đặt hậu môn mà là rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng là lỏng ở nhiệt độ thân thể và do đó tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Dạng liều để dùng khu trú chứa hợp chất theo sáng chế bao gồm bột, cao dán, thuốc xịt, dầu bôi và thuốc xông. Hoạt chất được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang được dụng và chất bảo quản cần thiết bất kỳ, dung dịch đệm, hoặc chất đẩy mà có thể là cần thiết.

Tốt hơn, nếu lượng hợp chất được dùng sẽ điều trị và làm giảm hoặc làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý. Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh có thể dễ dàng được xác định bởi thầy thuốc trực tiếp điều trị bằng cách áp dụng các kỹ thuật thông thường và bằng cách quan sát các kết quả đạt được trong các điều kiện tương tự. Trong việc xác định lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiều yếu tố được xem xét bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loài động vật, kích thước của nó, lứa tuổi và tình trạng sức khỏe chung, tình trạng bệnh lý cụ thể liên quan, mức độ nặng của tình trạng bệnh lý này, đáp ứng của bệnh nhân đối với việc điều trị, hợp chất cụ thể được dùng, cách dùng, độ sinh khả dụng của dược phẩm được dùng, phác đồ liều được chọn, việc sử dụng các thuốc khác và các yếu tố xung quanh khác có liên quan.

Liều lượng được ưu tiên sẽ nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 300mg cho mỗi kilogram thể trọng hàng ngày. Liều lượng được ưu tiên hơn nữa sẽ nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 100mg cho mỗi kilogram thể trọng hàng ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2mg đến 80mg cho mỗi kilogram thể trọng hàng ngày, còn tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,2mg đến 50mg cho mỗi kilogram thể trọng hàng ngày. Liều lượng thích hợp có thể được dùng thành nhiều liều nhỏ hàng ngày.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng kết hợp với (hoặc đồng thời hoặc lần lượt với) tá dược để tăng hiệu quả của hợp chất này. Các tá dược thích hợp có thể bao gồm (a) chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV (DP-IV); (b) tác nhân làm nhạy insulin; (iv) diguanua; (c) insulin và chất có tác dụng giống insulin; (d) sulfonylure và chất kích thích tiết insulin khác; (e) chất ức chế alpha-glucosidaza; và (f) GLP-1, chất tương tự GLP-1, và chất chủ vận thụ thể GLP-1. Các tá dược có thể là một phần của cùng một dược phẩm, hoặc các tá dược có thể được dùng riêng rẽ (đồng thời hoặc lần lượt). Thứ tự của việc dùng dược phẩm này và tá dược thường là đã biết đối với thầy thuốc trong lĩnh vực này và có thể thay đổi.

Quy trình tổng hợp các hợp chất theo sáng chế

Các tác nhân theo các phương án khác nhau có thể được điều chế bằng cách áp dụng các sơ đồ phản ứng và các quy trình tổng hợp như được bộc lộ dưới đây, áp dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu dễ kiếm được. Việc điều chế các hợp chất cụ thể theo các phương án được bộc lộ một cách chi tiết trong các ví dụ sau, nhưng chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng các phản ứng hóa học được mô tả có thể dễ dàng được làm thích ứng để điều chế nhiều tác nhân khác theo các phương án khác nhau. Ví dụ, quy trình tổng hợp các hợp chất không được minh họa bằng ví dụ có thể được thực hiện một cách thành công nhờ các cải biến dễ nhận thấy đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách bảo vệ một cách thích hợp nhóm cản trở, bằng cách đổi sang các chất phản ứng thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc bằng cách thực hiện các cải biến thông thường về các điều kiện phản ứng. Danh mục nhóm bảo vệ thích hợp trong các quy trình tổng hợp hữu cơ có thể được tìm thấy trong: T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1991. Theo cách khác, các phản ứng khác đã được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ được nhận ra là có thể được áp dụng để điều chế các hợp chất khác theo các phương án khác nhau.

Các chất phản ứng hữu dụng để tổng hợp các hợp chất có thể thu được hoặc điều chế được theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các ký hiệu, các chữ viết tắt và các quy ước trong các quy trình, sơ đồ, và ví dụ này phù hợp với các ký hiệu, các chữ viết tắt và các quy ước dùng trong các tài liệu khoa học hiện nay. Đặc biệt nhưng không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, các chữ viết tắt sau có thể được dùng trong các ví dụ và trong toàn bộ bản mô tả này.

- g (gam)
- L (lit)
- Hz (Hertz)
- mol (mol)
- RT (nhiệt độ trong phòng)
- min (phút)
- MeOH (metanol)
- CHCl₃ (clorofom)
- DCM (điclometan)
- DMSO (đimetylsulfoxit)
- EtOAc (etyl axetat)
- mg (miligam)
- mL (mililit)
- psi (pao lực trên mỗi insơ vuông)
- mM (milimol)
- MHz (megahertz)
- h (giờ)
- TLC (sắc ký lớp mỏng)
- EtOH (etanol)
- CDCl₃ (đã được đơteri hóa clorofom)
- HCl (axit clohydric)
- DMF (N,N-đimetylformamit)
- THF (tetrahydro furan)
- K₂CO₃ (kali cacbonat)
- Na₂SO₄ (natri sulfat)
- RM (hỗn hợp phản ứng)

Trừ khi có quy định cụ thể khác, mọi nhiệt độ được biểu thị theo °C (độ Bách phân). Tất cả các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trừ khi có quy định khác.

Tất cả các dung môi và các chất phản ứng được sử dụng có thể mua được trên thị

trường và mua được từ Sigma Aldrich, Fluka, Acros, Spectrochem, Alfa Aesar, Avra, Qualigens, Merck, Rankem và Leonid Chemicals.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H được ghi trên Bruker AV 300. độ dịch chuyển hóa học được biểu thị theo phần triệu (ppm, đơn vị δ). Hằng số liên hợp được biểu thị theo đơn vị hertz (Hz). Kiểu hình tách mô tả các mức đa bội biểu kiến và được gọi là s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (đa vạch), hoặc br (vạch rộng).

Phổ khối thu được trên một lượng gấp bốn 6120 LCMS theo công nghệ của Agilent, bằng cách áp dụng ion hóa theo cách hóa học khí quyển (APCI) hoặc ion hóa phun điện tử (ESI) hoặc kết hợp hai nguồn này.

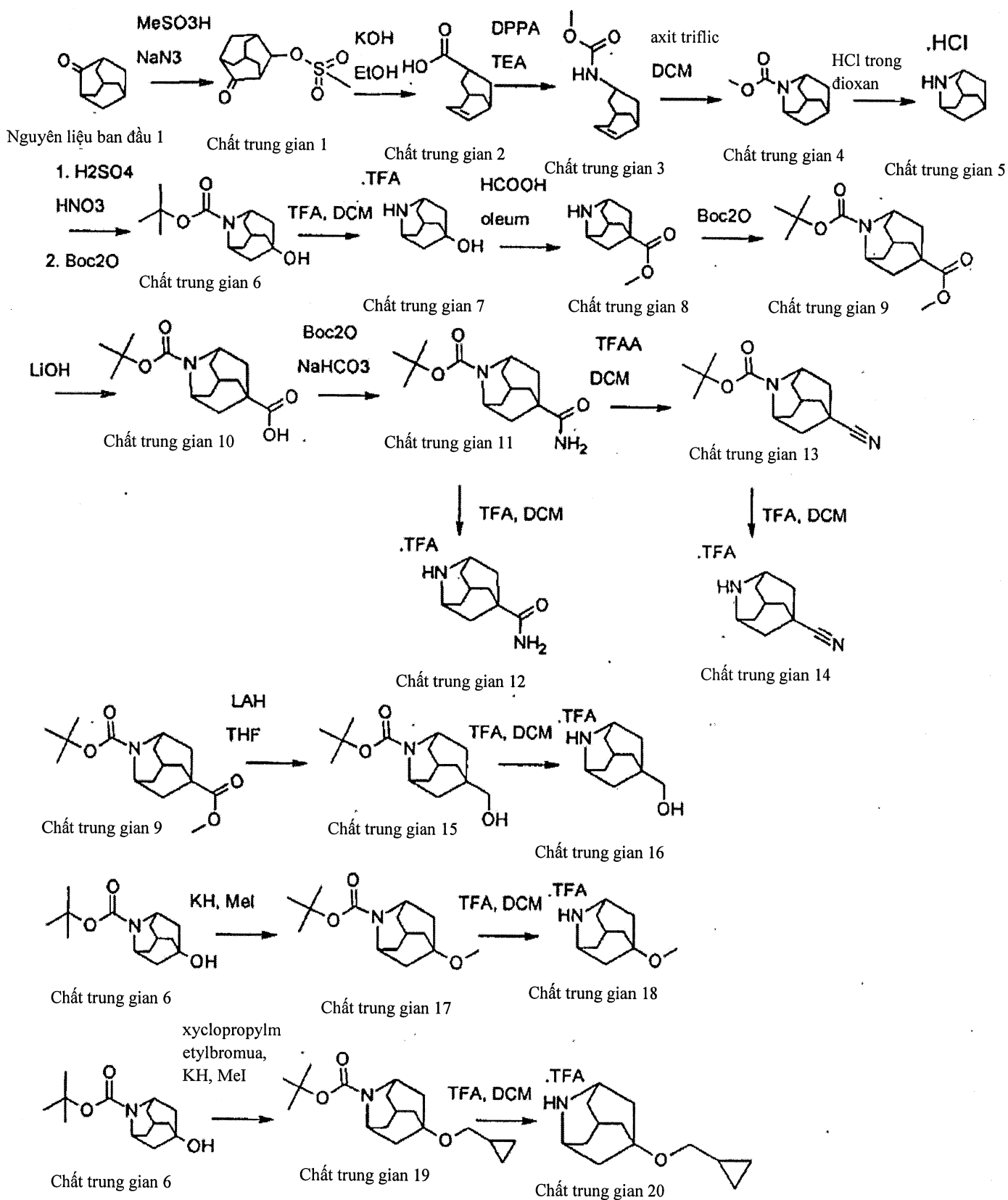
Tất cả các mẫu được chạy trên hệ SHIMADZU với bơm LC-20 AD, bộ dò mảng diot SPD-M20A, bộ phận lấy mẫu tự động SIL-20A.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sơ đồ quy trình tổng hợp 1

Sơ đồ để tạo ra một số hợp chất theo sáng chế được thể hiện trên sơ đồ 1

Sơ đồ quy trình tổng hợp-1



Quy trình tổng hợp 4-oxotrixyclo [3.3.1.1^{3,7}] dec-2-yl metansulfonat (chất trung gian 1):

Bình đáy tròn loại dung tích 1000ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp axit metansulfonic (416,0g, 4328,8mmol) và nguyên liệu ban đầu 1 (50,0g, 333mmol). Natri

azit (23,0g, 351mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này từng phần trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C trong khoảng thời gian 3 ngày. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước đá (3000ml) và chiết bằng etyl axetat (1000X3ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra chất trung gian 1 nêu ở đề mục này (54,0g, hiệu suất = 66%).

Quy trình tổng hợp axit bixyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxylic (chất trung gian 2):

Bình đáy tròn loại dung tích 2000ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 1200ml etanol và chất trung gian 1 (54,0g, 221,3mmol). Kali hydroxit (84,0g, 150mmol) được bổ sung thêm vào hỗn hợp phản ứng này, tiếp theo là bổ sung 950ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Nguyên liệu thô thu được được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (độ pH =2) và chiết bằng etyl axetat (250 X 3ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra chất trung gian 2 (32,0g, hiệu suất = 88%).

Quy trình tổng hợp metyl bixyclo[3.3.1]non-6-en-3-ylcarbammat (chất trung gian 3)

Bình đáy tròn loại dung tích 500ml có lắp thanh khuấy từ tính trong khí quyển nito được nạp toluen (100ml), chất trung gian 2 (16,0g, 96mmol) và DPPA (28,8g, 105mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, và sau đó triethylamin (15,4g, 143,9mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 8 giờ và 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 100ml metanol được bổ sung vào hỗn hợp này và hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng, nó được cô trong chân không. Chất thô thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1N, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, dung dịch nước muối và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 6% EtOAc vào để tạo ra chất trung gian 3 (8,0g, hiệu suất = 42%).

Quy trình tổng hợp metyl 2-azatrixyclo [3.3.1.1^{3,7}]đecan-2-carboxylat (chất trung gian 4):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 50ml

diclometan và chất trung gian 3 (5,0g, 25,6mmol). Axit triflometan sulfonic (19,2g, 125,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này phản ứng ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, dung dịch nước muối và hỗn hợp phản ứng được làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra chất trung gian 4 (4,3g, hiệu suất = 86%).

Quy trình tổng hợp 2-azatrixyclo [3.3.1.1^{3,7}]decan (chất trung gian 5):

Bình bít áp loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp chất trung gian 4 (3,0g, 15mmol) trong HCl chứa 1,4-dioxan (20ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C trong thời gian 8 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LCMS) nó được cô, tiếp theo là nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan : ete (theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra chất trung gian 5 (3,0g, hiệu suất = 100%).

Quy trình tổng hợp tert-butyl 5-hydroxy-2-azatrixyclo [3.3.1.1^{3,7}]decan-2-carboxylat (chất trung gian 6):

Bình đáy tròn loại dung tích 250ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp chất trung gian 5 (3,0g, 21,6mmol), dung dịch axit nitric đặc (30ml), và H₂SO₄ (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LC-MS) hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và kiểm hóa bằng natri cacbonat. Lớp nước được rửa bằng DCM (100ml) và lớp nước thu được được pha loãng bằng THF (200ml) và làm lạnh đến 0°C. Độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến kiềm bằng cách sử dụng trietyl amin (5ml). Boc-anhydrit (6,0g, 27,52mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LC-MS) hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (100ml X 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối và hỗn hợp phản ứng được làm khô trên natri sulfat. Lớp hữu cơ được cô để thu được chất trung gian thô mà sau đó được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 40% EtOAc để tạo ra chất trung gian 6 (2,5g, hiệu suất = 50%).

Quy trình tổng hợp 2-azatrixyclo [3.3.1.1^{3,7}]decan-5-ol (chất trung gian 7):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp chất trung gian 6 (5,5g, 21,5mmol) trong DCM (30ml). Hỗn hợp phản ứng thu được bằng cách đổ

được làm lạnh đến 0°C và axit trifloaxetic (7,4g, 65,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LCMS) hỗn hợp phản ứng được cô tiếp theo là nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan : ete (theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra chất trung gian 7 (3,4g, hiệu suất = 100%).

Quy trình tổng hợp methyl 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carboxylat, chất trung gian 8.

Dung dịch axit formic 98% (9ml) được bổ sung nhỏ giọt vào 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-ol (chất trung gian 7) (1,5g, 5,9mmol, 1 đương lượng), và có hiện tượng thoát khí mạnh trong thời gian 30 phút vào dung dịch axit sulfuric bốc khói 30% đã được khuấy nhanh (36ml) đã được làm nóng đến 60°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung này, dung dịch axit formic 99% (9ml) được bổ sung từ từ vào trong thời gian 30 phút tiếp theo. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ nữa ở 60°C (được theo dõi theo phương pháp LCMS). Sau đó, hỗn hợp phản ứng thu được bằng cách đó được rót từ từ vào dung dịch metanol đã được khuấy mạnh (75ml) đã được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng thời gian từ 4 giờ đến 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô trong chân không. Cặn được rót vào nước đá (30g) và kiềm hóa bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa. Lọc nước được chiết bằng 5% metanol trong DCM (3 x 100ml). Lọc hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na₂SO₄. Cuối cùng, lọc hữu cơ được cô để tạo ra chất trung gian 8, (550mg, hiệu suất 50%) ở dạng khối dầu.

Quy trình tổng hợp 2-*tert*-butyl 5-methyl 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2,5-dicarboxylat, chất trung gian 9.

Methyl 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carboxylat, chất trung gian 8 (0,32g, 1,6mmol) được bổ sung vào THF (5ml) và làm lạnh đến 0°C. Triethyl amin (1,3ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tiếp theo là bổ sung Boc-anhydrit (0,5g, 1,96mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LC-MS) hỗn hợp phản ứng được chiết bằng ethyl axetat (100ml X 3). Lọc hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối và làm khô trên natri sulfat. Lọc hữu cơ được cô để tạo ra chất trung gian 9 thô, mà được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 15% EtOAc để tạo ra chất trung gian 9 (0,32g, hiệu suất = 66%).

Quy trình tổng hợp axit 2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-

carboxylic, chất trung gian 10.

Chất trung gian 9 (0,16g, 0,5mmol) hòa tan trong metanol (3ml), THF (1ml) và nước (1ml), LiOH (50mg, 2mmol) được bổ sung vào vào dung dịch đã khuấy chứa 2-*tert*-butyl 5-metyl 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-2,5-đicarboxylat đã được làm lạnh ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung môi có trong hỗn hợp phản ứng đã hoàn thành được loại bỏ trong chân không và cặn thô được axit hóa bằng dung dịch axit xitric bão hòa và chiết bằng etyl axetat (3 x 15ml). Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat và cuối cùng được cô trong chân không để tạo ra chất trung gian 10 ở dạng khối dầu, 0,16g (95%).

Quy trình tổng hợp *tert*-butyl 5-carbamoyl-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-2-carboxylat, chất trung gian 11.

Bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 5ml axetonitril và axit 2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carboxylic, chất trung gian 10 (0,16g, 0,56mmol). Pyridin (60mg, 0,6mmol) và Boc – anhydrit (0,148g, 0,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong khí quyển N₂ và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau 1 giờ, amoni bicacbonat rắn (75mg, 0,9mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Nguyên liệu thô thu được được chiết bằng etyl axetat (25ml X 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng amoni clorua dung dịch và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. sau đó nó được làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra chất trung gian 11, ở dạng khối dầu (0,14g, hiệu suất = 87%).

Quy trình tổng hợp 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carboxamit, chất trung gian 12.

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp *tert*-butyl 5-carbamoyl-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-2-carboxylat, chất trung gian 11 (0,1g, 0,0357mmol) trong DCM (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và trifloaxetic axetic anhydrit (0,21g, 0,17mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LCMS) hỗn hợp phản ứng được cô tiếp theo là nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan : ete (theo tỷ

lệ 1:1) để tạo ra chất trung gian 12 (0,09g, hiệu suất = 90%).

Quy trình tổng hợp *tert*-butyl 5-xyano-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-carboxylat, chất trung gian 13.

Bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 5ml DCM và *tert*-butyl 5-carbamoyl-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-carboxylat, chất trung gian 11 (0,8g, 2,8mmol). Trong khí quyển N₂, trietyl amin (1,15g, 11,4mmol) và trifloaxetic anhydrit (2,4g, 11,4mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 6 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch KHSO₄ và chiết bằng DCM (50ml X 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo là dung dịch nước muối. Cuối cùng, hỗn hợp phản ứng được làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra chất trung gian 13 thô, mà được đưa đến sắc ký phễu cột (10% EtOAc trong PE) ở dạng rắn màu trắng đục (0,5g, hiệu suất = 70%).

Quy trình tổng hợp 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carbonitril, chất trung gian 14.

Bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp *tert*-butyl 5-xyano-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-carboxylat, chất trung gian 13 (0,5g, 1,98mmol) trong DCM (5ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và axit trifloaxetic (1,1g, 9,54mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LCMS), hỗn hợp phản ứng được cô tiếp theo là quy trình nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan : ete (theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra chất trung gian 14 (0,5g, hiệu suất = 97%).

Quy trình tổng hợp *tert*-butyl 5-(hydroxymetyl)-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-carboxylat, chất trung gian 15.

Bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 5ml THF, 2-*tert*-butyl 5-metyl 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2,5-đicarboxylat, chất trung gian 9 (0,15g, 0,5mmol) và làm lạnh đến 0°C. Trong khí quyển N₂, LAH được bổ sung từng phần (30mg, 0,8mmol) và khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng etyl axetat và rửa bằng nước tiếp theo là dung dịch HCl 1N. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối. Cuối cùng, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra chất trung gian 15 thô, ở dạng khối dầu (0,12g, hiệu suất = 88%).

Quy trình tổng hợp 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-ylmetanol, chất trung gian 16.

tert-butyl 5-(hydroxymetyl)-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-2-carboxylat, chất trung gian 15 (0,12g, 0,45mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, tiếp theo là bổ sung axit trifloaxetic (0,26g, 2,2mmol) vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LCMS) hỗn hợp phản ứng được cô, tiếp theo là nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan:ete (theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra chất trung gian 16 (0,12g, hiệu suất = 97%) ở dạng khối dầu.

Quy trình tổng hợp *tert*-butyl 5-metoxi-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-2-carboxylat, chất trung gian 17.

Ống nghiệm bịt kín loại dung tích 15ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 5ml THF, *tert*-butyl 5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-2-carboxylat, chất trung gian 6 (0,15g, 0,5mmol). Kali hydrua (47mg, 1,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này ở 0°C, trong khí quyển N₂. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Metyl iodua được bổ sung từ từ (0,12g, 0,8mmol) vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu ở 60°C trong điều kiện bịt kín trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước lạnh và chiết bằng etyl axetat (25ml X 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng natri clorua dung dịch, làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra chất trung gian 17 thô, mà được đưa đến sắc ký phổ cột (22% EtOAc trong PE) để thu được khối dầu (0,1g, hiệu suất = 70%).

Quy trình tổng hợp 5-metoxi-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan, chất trung gian 18.

tert-butyl 5-metoxi-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-2-carboxylat, chất trung gian 17 (0,1g, 0,037mmol) trong DCM (5ml) được nạp vào bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và axit trifloaxetic (0,22g, 1,8mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LCMS), hỗn hợp phản ứng được cô, tiếp theo là nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan:ete (theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra chất trung gian 18 (0,09g, hiệu suất = 95%) ở dạng khối dầu.

Quy trình tổng hợp *tert*-butyl 5-(xyclopropylmetoxy)-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-2-carboxylat, chất trung gian 19.

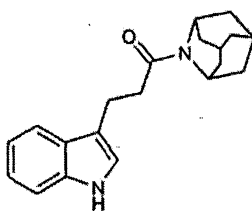
Ống nghiệm bịt kín loại dung tích 15ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 5ml

THF, *tert*-butyl 5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]decan-2-carboxylat, chất trung gian 6 (50mg, 0,2mmol). Kali hydrua (20mg, 0,5mmol) được bổ sung vào ống nghiệm này ở 0°C, trong khí quyển N₂. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Xyclopropyl metyl bromua (40mg, 0,3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này từ từ ở 0°C và hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu ở 60°C trong điều kiện bịt kín trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tối bằng nước lạnh và chiết bằng etyl axetat (25 ml X 3). Lốp hữu cơ được rửa bằng natri clorua dung dịch, làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra chất trung gian 17 thô, mà được đưa đến sắc ký phổ cột (18% EtOAc trong PE) để thu được khối dầu (50mg, hiệu suất =80%).

Quy trình tổng hợp 5-(xyclopropylmetoxy)-2-azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]decan, chất trung gian 20.

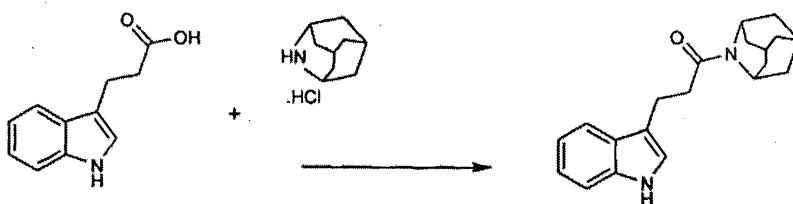
tert-butyl 5-(xyclopropylmetoxy)-2-azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]decan-2-carboxylat, chất trung gian 19 (50mg, 0,016mmol) trong DCM (5ml) được nạp vào bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và axit trifloaxetic (0,099g, 0,084mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LCMS) hỗn hợp phản ứng được cô tiếp theo là nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan:ete (theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra chất trung gian 20 (50mg, hiệu suất = 95%) ở dạng khối dầu.

Ví dụ 1: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl) propan-1-on (1)



(1)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 2



Nguyên liệu ban đầu 5

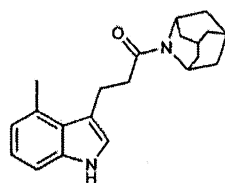
Chất trung gian 5

(1)

Ví dụ 1: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (1)

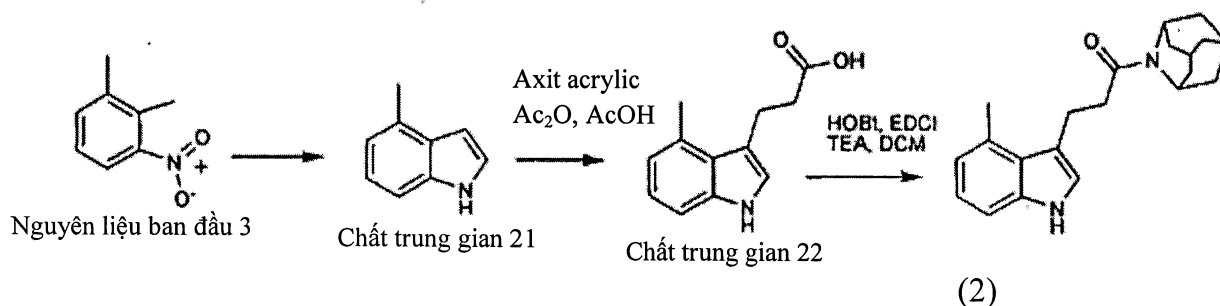
Nguyên liệu ban đầu 2 (0,2mmol) được bổ sung vào chất trung gian 5 (0,2mmol) trong điclorometan (DCM), tiếp theo bổ sung 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl) carbodiimide hydroclorua (EDCI) (0,26mmol) và 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) (0,23mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và được duy trì ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút. Ngoài ra, triethylamin (0,93mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng tỷ lệ ngang bằng giữa DCM và nước, và rửa bằng dung dịch HCl 1N, tiếp theo là NaHCO₃ và dung dịch nước muối. Lớp hữu cơ được tách và làm khô trên natri sulfat khan. Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (1) (9,5mg, nguyên liệu gồm). ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ 7,91 (brs, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,06 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,97-1,98 (m, 2H), 1,60 -1,75 (m, 10H). LC-MS (M+H)⁺ = 309,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,94%.

Ví dụ 2: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (2)



(2)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 3



Quy trình tổng hợp 4-metyl-1*H*-indol (Chất trung gian-21):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính và thiết bị ngưng hồi lưu được nạp 60ml DMF. Nguyên liệu ban đầu 3 (5g, 33mmol) được bổ sung vào dung

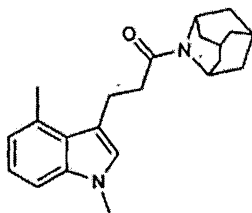
môi đã được khuấy, tiếp theo là dimethyl formamit dimetyl axetal (13,1ml, 99,2mmol). Pyrrolidie (3,2ml, 39,6mmol) được bổ sung vào vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong khí quyển nitơ trong thời gian 21 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô thu được được đưa vào ete (250ml) và rửa bằng nước (50ml x 3), dung dịch nước muối bão hòa (50ml) và lớp hữu cơ được làm khô trên khan natri sulphat và cô. Nguyên liệu thô thu được được đưa vào etyl axetat (50ml). Pd/C 10% (1,0g, 10% trọng lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này và được hydro hóa trong thiết bị lắc Parr trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp này được lọc qua tầng xelit. Dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rây cỡ 120) bằng cách sử dụng ete dầu mỏ (60 đến 80) và etyl axetat làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 21 (1,2g).

Quy trình tổng hợp axit 3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)propanoic (Chất trung gian 22):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 2,5ml axit axetic. Axit anhydrit 2,0ml được bổ sung vào dung môi đã được khuấy, tiếp theo là bổ sung axit acrylic (1,8ml, 27,4mmol) vào. chất trung gian 21 (1,2g, 9,15mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này được khuấy và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 tuần. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được kiểm hóa bằng cách sử dụng dung dịch NaOH 5N (5ml) và rửa bằng etyl axetat (100ml X 2). Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc (3ml) và được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat (100ml x 3). Lớp etyl axetat kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và cô để tạo ra chất trung gian 22 (350mg).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (2): Hợp chất có công thức (2) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,94 (brs, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 2,12-2,17 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 11H). LC-MS (M+H)⁺ = 323,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 71,84%.

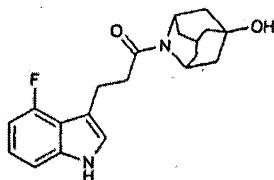
Ví dụ 3: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1,4-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (3)



(3)

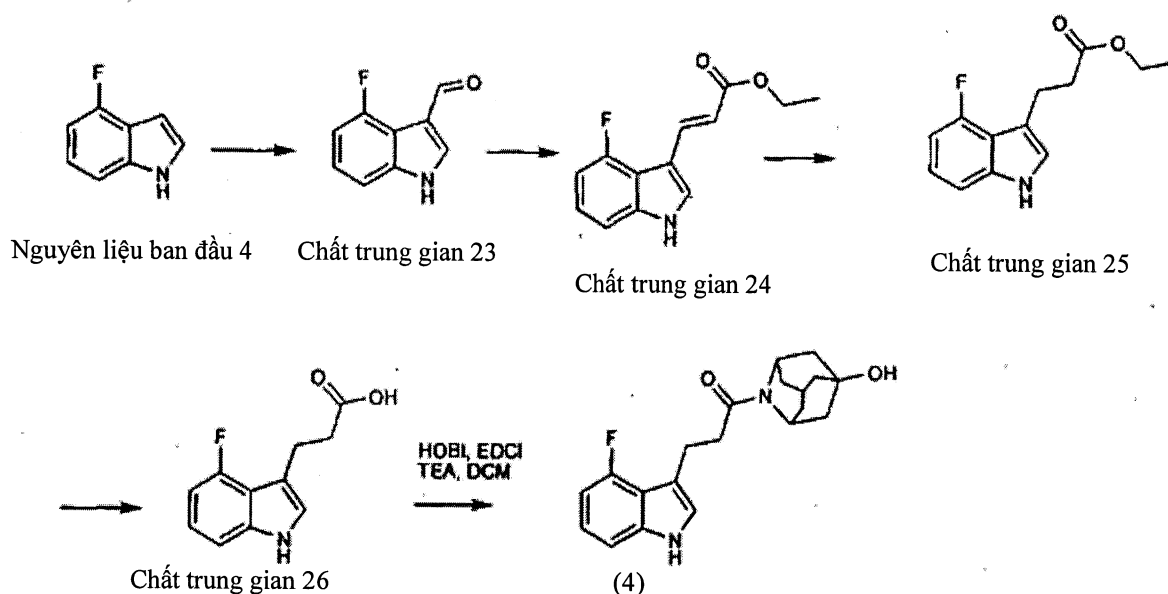
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (3): Hợp chất có công thức (3) được tổng hợp theo quy trình áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (3). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 6,98-7,05 (m, 2H), 6,75-6,78 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,55-2,61 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 2H), 1,70-1,72 (m, 3H), 1,59-1,65 (m, 5H). LC-MS (M+H)⁺ = 337,2; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 79,30%.

Ví dụ 4: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-on (4)



(4)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 4



Quy trình tổng hợp 4-flu-1*H*-indol-3-carbalđehyt (chất trung gian 23):

DMF (0,413g) và POCl₃ (0,623g, 4mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml có lắp thanh khuấy từ tĩnh ở 0°C trong khí quyển N₂ và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nguyên liệu ban đầu 4 (500mg, 3,7mmol) trong DMF được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy ở 40°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được tôi bằng NaOH dung dịch và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô để tạo ra nguyên liệu thô, mà sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 23 (230mg) ở dạng nguyên liệu màu nâu. LC-MS (M+H)⁺ = 164,2.

Quy trình tổng hợp etyl (2*E*)-3-(4-flu-1*H*-indol-3-yl)prop-2-enoat (chất trung gian 24):

Chất trung gian 23 (0,23g, 1,4mmol), Etyl Malonat (0,204g, 1,5mmol) và Piperidine (0,011g, 0,13mmol) trong pyridin (10ml) được nạp vào bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tĩnh. Hỗn hợp phản ứng thu được được đun nóng ở 110°C trong thời gian 14 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô để thu được nguyên liệu thô mà sau đó được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được cô để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 24 (250mg).

Quy trình tổng hợp ethyl 3-(4-fluor-1*H*-indol-3-yl)propanoat (chất trung gian 25):

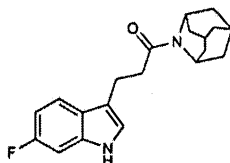
Chất trung gian 24 (0,24g, 1,0mmol) được đưa vào EtOAc (10ml) và 10%Pd/C (50mg) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong khí quyển H_2 (30 psi (207KPa)) trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tầng xelit và cô để tạo ra chất trung gian 25 (240mg).

Quy trình tổng hợp axit 3-(4-fluor-1*H*-indol-3-yl)propanoic (chất trung gian 26):

Chất trung gian 25 (100mg, 0,4mmol) được đưa vào EtOH:THF:H₂O (theo tỷ lệ 5ml:5ml:1ml). NaOH (51mg, 1,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được cô mà được pha loãng bằng nước, được axit hóa (độ pH = 1 đến 2) bằng dung dịch HCl 1N, chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra chất trung gian 26 (90mg).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (4): Hợp chất có công thức (4) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (4). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,04 (s, 1H), 6,97-7,07 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,08-3,13 (t, 2H), 2,62-2,67 (t, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,53-1,74 (m, 10H). LC-MS (M+H)⁺ = 343,12; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,20%.

Ví dụ 5: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(6-fluor-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (5)

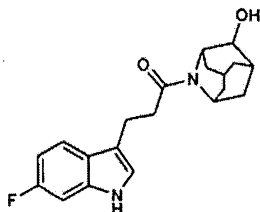


(5)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (5): Hợp chất có công thức (5) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (5). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,02 (brs, 1H), 7,41-7,46 (dd, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,78-6,85 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,03-3,08

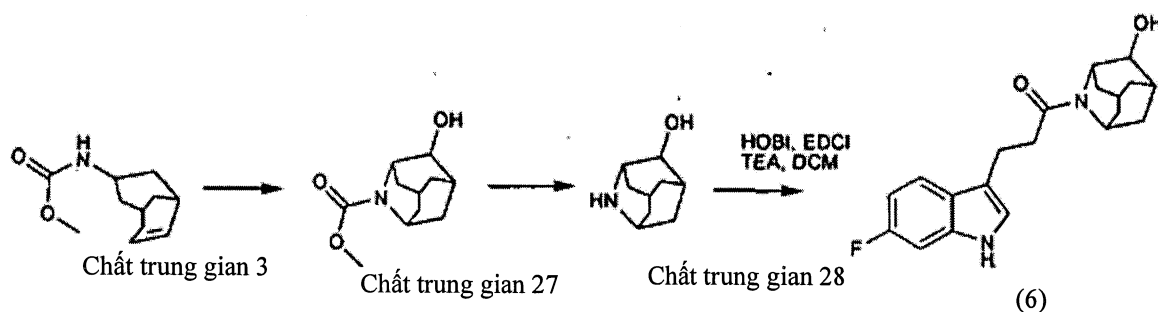
(t, 2H), 2,63-2,68 (t, 2H), 1,96-2,02 (m, 2H), 1,56-1,76 (m, 10H). ^1H -LC-MS (M+H) $^+$ = 327,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,25%.

Ví dụ 6: 3-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(4-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-on (6)



(6)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 5



Quy trình tổng hợp methyl 4-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-carboxylat (chất trung gian 27):

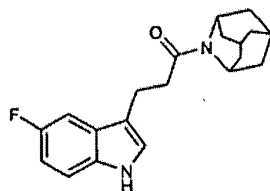
25ml điclorometan được nạp vào bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính. Tiếp theo, m-CPBA (0,69g, 4,0mmol) được bổ sung vào chất trung gian 3 này (0,5g, 2,5mmol) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tối bằng cách sử dụng dung dịch nước NaHCO₃ và chiết bằng điclorometan. Lớp hữu cơ được cô để tạo ra chất trung gian 27 (0,5g).

Quy trình tổng hợp 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-ol hydro muối clorua (chất trung gian 28):

Bình bọt áp loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp chất trung gian 27 (0,2g, 0,9mmol) trong HCl chứa 1,4-dioxan (20ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C trong thời gian 8 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LCMS), nó được cô, tiếp theo là nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan:ete (theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra chất trung gian 28 (0,2g).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (6): Hợp chất có công thức (6) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (6). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,97 (brs, 1H), 7,17-7,23 (d, 1H), 7,14-7,15 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84-6,90 (m, 1H), 4,67-4,73 (d, 1H), 3,83 (brs, 0,5H), 3,68 (s, 1H), 3,35 (brs, 1H), 2,98-3,03 (t, 2H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,07-2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 7H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 343,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 95,88%.

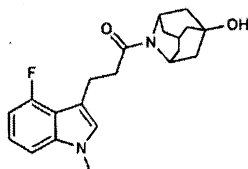
Ví dụ 7: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (7)



(7)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (7): Hợp chất có công thức (7) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (7). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,94 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86-6,87 (t, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,99-3,04 (t, 2H), 2,57-2,62 (t, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H), 1,58-1,75 (m, 10H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 327,2$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 96,53%.

Ví dụ 8: 3-(4-flo-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-on (8)

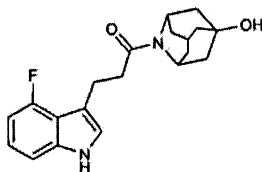


(8)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (8): Hợp chất có công thức (8) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2).

Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (8). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6,96-7,07 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,63-6,69 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,05-3,10 (t, 2H), 2,59-2,64 (t, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,53-1,74 (m, 10H). LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 89,95%.

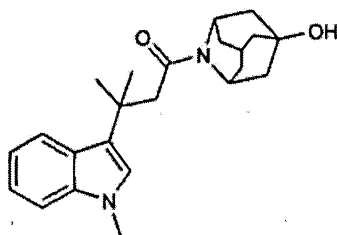
Ví dụ 9: 3-(5-fluor-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-on (9)



(9)

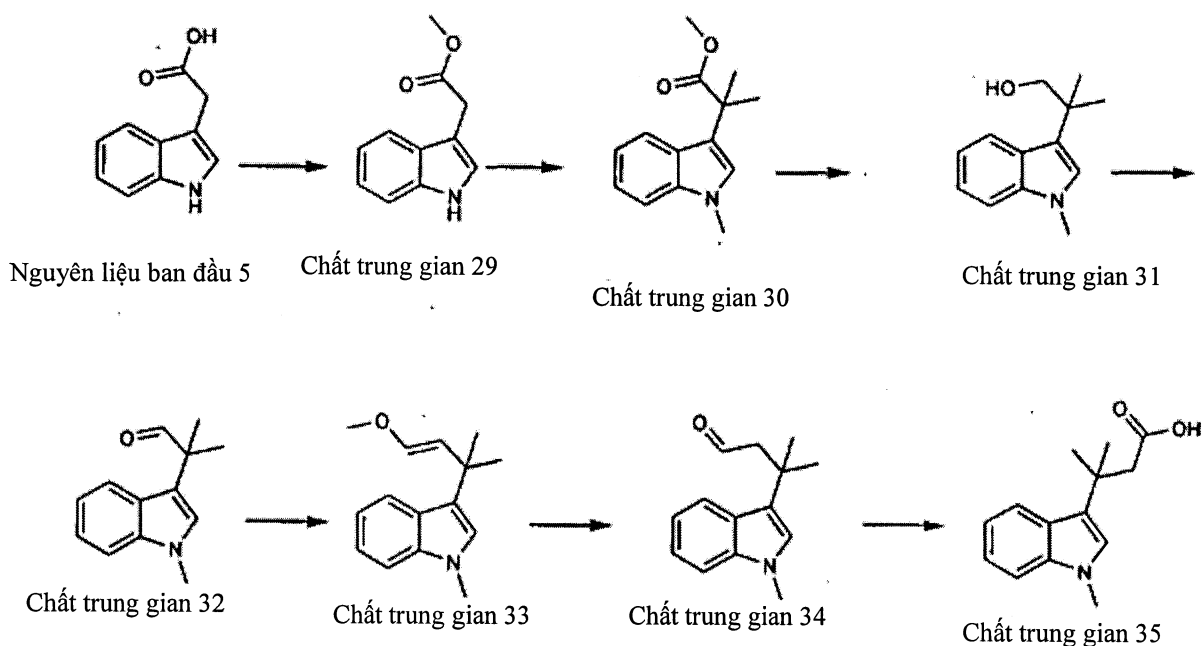
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (9): Hợp chất có công thức (9) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (9). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,94 (brs, 1H), 7,19-7,22 (d, 1H), 7,15- 7,16 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,83-6,90 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,99-3,04 (t, 2H), 2,57-2,62 (t, 2H), 2,26 (s, 1H), 1,61-1,97 (m, 10H)..LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 343,1$; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 93,42%.

Ví dụ 10: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-metyl-3-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (10)



(10)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 6



Quy trình tổng hợp methyl 1*H*-indol-3-ylacetat (chất trung gian 29):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 15ml metanol. Nguyên liệu ban đầu 5 (2,0g, 11,41mmol) được bổ sung vào dung môi đã được khuấy. Hỗn hợp thu được làm lạnh đến 0°C và dung dịch H₂SO₄ đặc (0,5ml) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung môi được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô thu được được đưa vào etyl axetat (100ml) và rửa bằng nước (50ml), dung dịch natri bicacbonat (100mlX2) và dung dịch nước muối bão hòa (50ml). Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô trên khan natri sulphat. Sau đó, dung môi này được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm chất trung gian 29 thu được ở dạng siro màu nâu. (2,1g). LC-MS (M+H)⁺ = 190,2.

Quy trình tổng hợp methyl 2-metyl-2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)propanoat (chất trung gian 30):

Bình đáy tròn 3 cổ loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 10ml THF khan. Vào dung môi đã được khuấy diisopropyl amin (401,12mg, 3,964mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được làm lạnh đến -78°C. n-BuLi (2,5ml, 3,964mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh đến -78°C và chất trung gian 29 (150mg, 0,7928mmol) được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo là bổ sung methyl iodua

vào. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), phản ứng khối lượng được tối bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng cách sử dụng EtOAc (100ml x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô sau đó dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rây cỡ 120) bằng cách sử dụng ete dầu mỏ (60 đến 80) và etyl axetat làm chất rửa giải. Sản phẩm chất trung gian 30 thu được ở dạng siro màu nâu. (150mg). LC-MS (M+H)⁺ = 232,2.

Quy trình tổng hợp 2-metyl-2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-ol (chất trung gian 31):

Bình đáy trong loại dung tích 250ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp lithi nhôm hydrua (0,983g, 25,951mmol) và THF (20ml) được bổ sung vào nó ở 0°C. chất trung gian 30 (2,0g, 8,65mmol) trong THF (20ml) được bổ sung vào huyền phù thu được này và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và sau đó được tối bằng Na₂SO₄ (5g). Huyền phù đặc tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc tạo ra được cô để tạo ra chất trung gian 31 (0,9g). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7,65-7,68 (d, 1H), 7,34-7,36 (d, 1H), 7,07-7,12 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94-6,99 (t, 1H), 4,53-4,57 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,56 (d, 2H), 1,31 (s, 6H).

Quy trình tổng hợp 2-metyl-2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)propanal (chất trung gian 32):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 30ml DCM và Pyridini clo cromat (2,466g, 11,4419mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung chất trung gian 31 (1,55g, 7,627mmol) trong 10ml DCM vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra thô hợp chất. Hỗn hợp thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel 60 đến 120 và ete dầu mỏ/etyl axetat theo tỷ lệ 9:1 làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 32 (0,79g). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 7,40-7,44 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,13-7,18 (t, 1H), 6,98-7,03 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

Quy trình tổng hợp 3-[(3*E*)-4-metoxymethylbut-3-en-2-yl]-1-methyl-1*H*-indol (chất trung gian 33):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 20ml THF khan và metoxymethyl triphenyl phosphoni clorua (2,566g, 7,487mmol), tiếp theo là kali tert butoxit (2,295g, 20,451mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C. chất trung gian 32 (1,37g, 6,807mmol) trong 10ml THF được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 10ml nước và chiết bằng etyl axetat (100ml X 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat khan và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel 60 đến 120 và 6% etyl axetat trong ete dầu mỏ làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 33. Hiệu suất: 1,12g (71,8%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,73-7,80(m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16-7,21 (t, 1H), 7,03-7,08 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,79-6,34 (m, 1H), 4,58-5,15 (m, 1H), 3,73-3,74 (d, 3H), 3,49-3,53 (d, 3H), 1,55 (s, 6H).

Quy trình tổng hợp 3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanal (chất trung gian 34):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 50,4ml 1,4 dioxan và 12,76 ml nước. chất trung gian 33 (1,12g, 4,884mmol) được bổ sung vào bình này, tiếp theo là bổ sung axit p-toluen sulphonic (0,0424g, 0,2232mmol) vào. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 60°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 10ml nước và chiết bằng etyl axetat (100ml X 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa tiếp theo là dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat khan và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel 60 đến 120 và 8% etyl axetat trong ete dầu mỏ làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 34. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 9,47-9,49 (t, 1H), 7,73-7,76 (d, 1H), 7,37-7,40 (d, 1H), 7,11-7,16 (t, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,99-7,04 (t, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 1,49 (s, 6H).

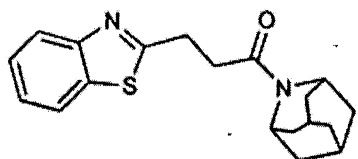
Quy trình tổng hợp axit 3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanoic (chất trung gian 35):

Bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 10ml THF và làm lạnh đến -78°C và 2-methyl-2-buten (3ml) được bổ sung vào đó và khuấy trong thời gian 15 phút. Bình đáy tròn loại dung tích 100ml khác có lắp thanh khuấy từ tính

được nạp chất trung gian 34 (557mg, 2,59mmol) và tert butanol (15ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch THF điều chế được trên đây được bổ sung vào đó. Tiếp đó, hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0°C và dung dịch nước NaH₂PO₄ (1,42g) được bổ sung vào đó, tiếp theo là bổ sung dung dịch nước NaClO₂ (0,35g) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 20 phút và được tôi bằng nước. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến trị số nằm trong khoảng từ 1 đến 2 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat và cô để tạo ra chất trung gian 35 (480mg). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11,82 (s, 1H), 7,69-7,71 (d, 1H), 7,35-7,38 (d, 1H), 7,09-7,14 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96-7,01 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 1,48 (s, 6H)

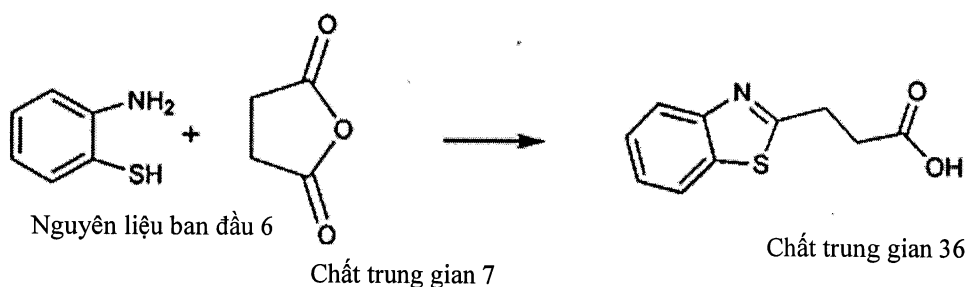
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (10): Hợp chất có công thức (10) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (10). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7,70-7,73 (d, 1H), 7,34-7,37 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98-7,04 (t, 1H), 4,75 (brs, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,99 (brs, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,60-2,65 (dd, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,28-1,62 (m, 16H) LC-MS (M+H)⁺ = 367,3; độ tinh khiết theo phương pháp HPLC: 88,74%.

Ví dụ 11: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1,3-benzothiazol-2-yl)propan-1-on (11)



(11)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 7

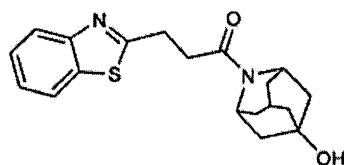


Quy trình tổng hợp axit 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)propanoic (chất trung gian 36):

Nguyên liệu ban đầu 7 (3,97mmol) trong benzen được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa nguyên liệu ban đầu 6 (3,97mmol) trong benzen. Dung dịch thu được được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau 2 giờ phản ứng khối lượng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng dung dịch natri hydroxit 10%. Lớp nước được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl đặc (3ml) ở 0°C. Chất rắn tạo ra được lọc và làm khô ở nhiệt độ trong phòng để thu được chất trung gian 36 (660mg).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (11): Hợp chất có công thức (11) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (11). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,89-7,91 (d, 1H), 7,76-7,78 (d, 1H), 7,36-7,41 (t, 1H), 7,26-7,31 (t, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,40-3,46 (t, 2H), 2,82-2,88 (t, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 10H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 327,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,43%.

Ví dụ 12: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-on (12)

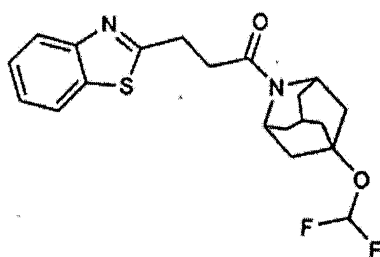


(12)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (12): Hợp chất có công thức (12) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (12). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,91-7,93 (d, 1H), 7,76-7,79 (d, 1H), 7,37-7,43 (t, 1H), 7,28-7,33 (t, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,42-3,47 (t, 2H), 2,88-2,93 (t, 2H), 2,28 (brs, 1H), 1,51-1,79 (m, 10H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 343,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,27%.

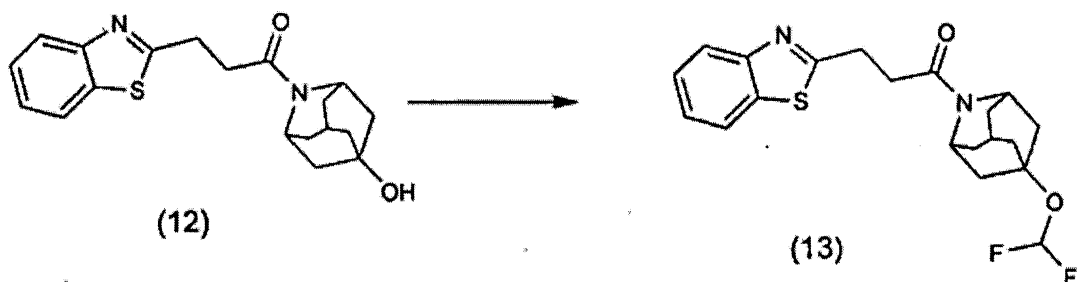
Ví dụ 13: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-[5-(điflometoxy)-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]propan-1-on (13)

21613



(13)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 8

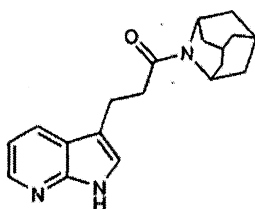


(12)

(13)

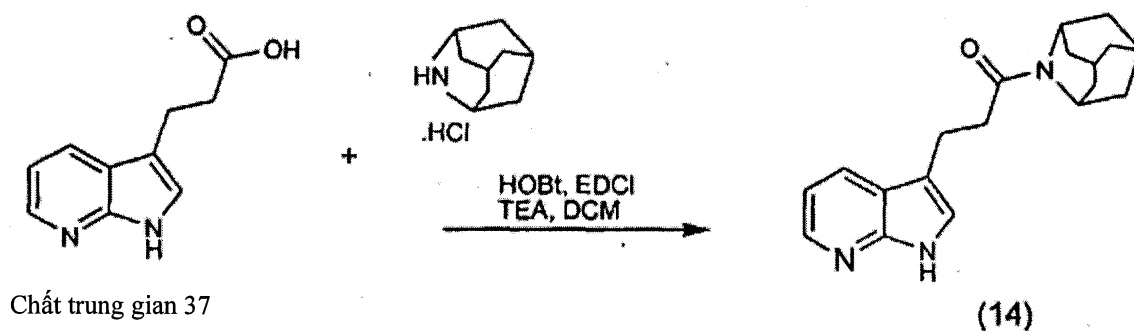
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (13): CuI (88mg, 0,046mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa (80mg, 0,28mmol) trong MeCN (3ml) và làm tăng nhiệt độ đến 45°C. Axit điflo(flosulfonyl)axetic (23mg, 0,46mmol) được bổ sung vào vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được để khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước, chiết bằng EtOAc và cô. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan: EtOAc để tạo ra Hợp chất có công thức (13) (40mg) ở dạng nguyên liệu gồm màu vàng đậm. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,87-7,89 (d, 1H), 7,76-7,78 (d, 1H), 7,35-7,40 (t, 1H), 7,26-7,31 (t, 1H), 5,97-6,48 (t, 1H), 5,03 (brs, 1H), 4,33 (brs, 1H), 3,39-3,44 (t, 2H), 2,85-2,89 (t, 2H), 2,33 (brs, 1H), 1,87-1,98 (m, 4H), 1,57-1,70 (m, 6H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 393,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 89,63%.

Ví dụ 14: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)propan-1-on (14)



(14)

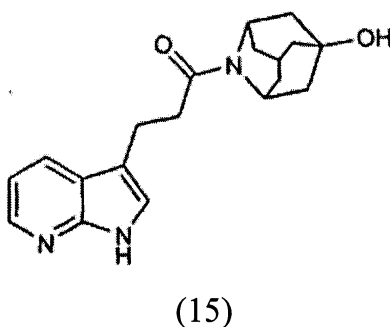
Sơ đồ quy trình tổng hợp 9



Quy trình tổng hợp axit 3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)propanoic (chất trung gian 37): chất trung gian 37 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 26 (sơ đồ 4).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (14): Hợp chất có công thức (14) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (14). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,99 (brs, 1H), 8,22-8,21 (d, 1H), 7,9-7,88 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03-6,99 (t, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,07-3,02 (t, 2H), 2,62-2,57 (t, 2H), 1,97-1,98 (m, 3H), 1,76-1,56 (m, 11H).. LC-MS: (M+H)⁺ = 310,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,28%.

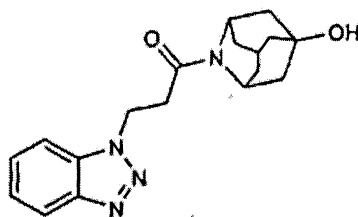
Ví dụ 15: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)propan-1-on (15)



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (15): Hợp chất có công thức (15) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (15). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9,02 (brs, 1H), 8,20-8,22 (d, 1H), 7,86-7,88 (d, 1H), 7,07 (brs, 1H), 6,99-7,03 (dd, 1H),

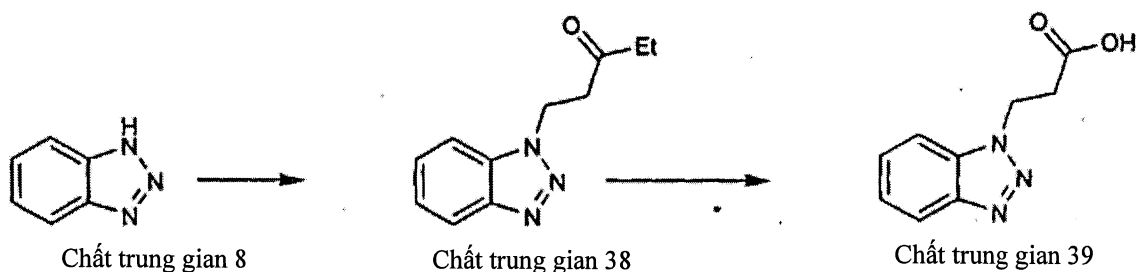
5,00 (bs, 1H), 4,10 (brs, 1H), 3,02-3,07 (t, 2H), 2,57-2,62 (t, 2H), 2,22 (brs, 1H), 1,45 đến 1,73 (m, 10H).. LC-MS: (M+H)⁺ = 326,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,04%.

Ví dụ 16: 3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-on (16)



(16)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 10



Quy trình tổng hợp ethyl 3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)propanoat (chất trung gian 38):

Nguyên liệu ban đầu 8 (4,1mmol) trong THF khan (5ml) được làm lạnh đến 0°C, tiếp theo bổ sung NaH (6,0mmol). Hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ dần dần lên đến nhiệt độ trong phòng và được cho phản ứng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh đến 0°C, tiếp theo bổ sung nhỏ giọt ethyl 3-bromopropanoat (4,6mmol) trong THF (2,5ml). Phản ứng được thực hiện trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước đá lạnh và chiết bằng ethyl axetat. Lọc hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ khan, và cô để thu được chất trung gian 38 (70mg). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,98-8,01(1H, d), 7,55-7,58 (d, 1H), 7,41-7,46 (t, 1H), 7,28-7,33 (t, 1H), 4,82-4,87 (t, 2H), 4,00-4,07 (t, 2H), 3,00-3,05 (t, 2H), 1,08-1,1 (t, 3H).

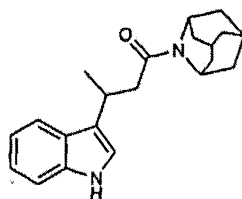
Quy trình tổng hợp axit 3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)propanoic (chất trung gian 39):

Ở 0°C, LiOH (1,5mmol) trong nước (1ml) được bổ sung vào chất trung gian 38 trong dung môi THF:MeOH (theo tỷ lệ 1:1, 3ml mỗi loại). Phản ứng được thực hiện trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô, được axit hóa tiếp bằng dung dịch HCl 1N (độ pH = 2). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng ethyl

axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 khan, và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất trung gian 39 (60mg). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,29-8,00 (4H,m), 4,82-4,87 (t, 2H), 3,09-3,14 (t, 2H).

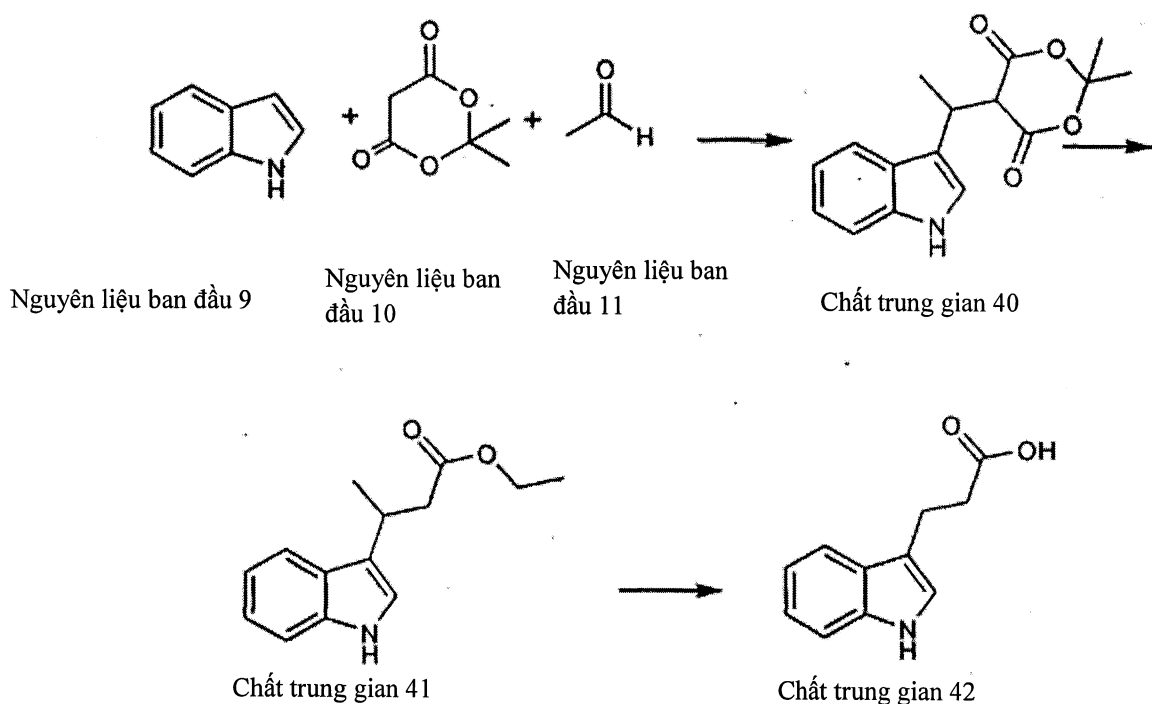
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (16): Hợp chất có công thức (16) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (16). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,23-7,97 (m, 4H), 4,81-4,92 (m, 3H), 4,10 (brs, 1H), 3,01-3,05 (t, 2H), 2,21 (brs, 1H), 1,40 đến 1,78 (m, 10H).. LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 327,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,35%.

Ví dụ 17: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (17)



(17)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 11



Quy trình tổng hợp 5-[1-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (chất trung gian 40):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp nguyên liệu ban đầu 9 (4,0g, 34mmol), nguyên liệu ban đầu 10 (4,92, 34mmol) và nguyên liệu ban đầu 11 (3g, 68mmol) trong 75ml axetonitril. Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và hợp chất thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rây cỡ 230 đến 400) bằng cách sử dụng ete dầu mỏ (60 đến 80) và etyl axetat làm chất rửa giải. Sản phẩm (chất trung gian 40) thu được ở dạng lỏng màu nâu (2,51g). LC-MS $(M-H)^+ = 286$.

Quy trình tổng hợp etyl 3-(1*H*-indol-3-yl)butanoat (chất trung gian 41):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp chất trung gian 40 (2,5g, 8,7mmol) trong 50ml pyridin và 8ml etanol. vào hỗn hợp này đồng bột (0,4g, 5mol%) được bổ sung vào. Sau đó, khối hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu ở 110°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung môi được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 100ml etyl axetat. Tiếp theo là rửa sạch khối hỗn hợp phản ứng bằng 50ml dung dịch HCl 1,5N (2X25ml) và dung dịch nước muối. Tiếp đó, lớp hữu cơ được làm khô trên 10g MgSO₄ khan. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và hợp chất thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rây cỡ 230 đến 400) bằng cách sử dụng ete dầu mỏ (60 đến 80) và etyl axetat làm chất rửa giải. Sản phẩm (chất trung gian 41) thu được ở dạng lỏng màu nâu. (0,380g). LC-MS $(M+H)^+ = 232$.

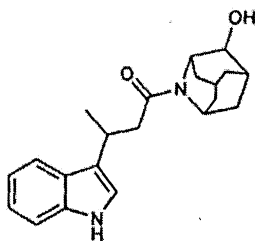
Quy trình tổng hợp axit etyl 3-(1*H*-indol-3-yl)butanoic (chất trung gian 42):

Bình đáy tròn loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp 6ml metanol và 2ml nước. chất trung gian 41 (0,145g, 0,62mmol) và KOH (0,098g, 2,54mmol) được bổ sung vào dung môi đã được khuấy. Sau đó, khối hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu ở 70°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), dung môi được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 20ml nước. Lớp nước được rửa bằng 20ml dietylete và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH=5,5. Sau đó, sản phẩm được chiết bằng etyl axetat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất

giảm. Sản phẩm (chất trung gian 42) thu được ở dạng lỏng màu nâu (0,115g). Sản phẩm thu được như nêu trên được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo không cần tinh chế.

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (17): Hợp chất có công thức (17) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (17). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,91(bris, 1H), 7,60-7,63 (d, 1H), 7,27-7,30 (d, 1H), 7,09-7,13 (t, 1H), 7,01-7,03 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,10 (bris, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 5H), 1,47-1,59 (m, 5H), 1,38-1,41 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 323,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,83%.

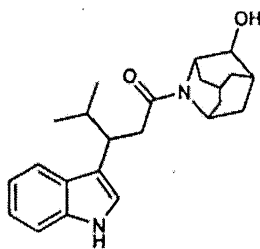
Ví dụ 18: 1-(4-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (18)



(18)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (18): Hợp chất có công thức (18) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (18). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,92 (bris, 1H), 7,75-7,54 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,14-7,01 (m, 2H), 6,96 (bris, 1H), 4,73-4,64 (d, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,37-3,60 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 1H), 2,08-1,86 (m, 3H), 1,75-1,60 (m, 5H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,38-1,42 (m, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 339,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,80%.

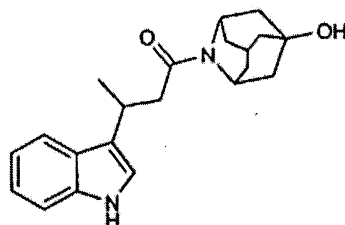
Ví dụ 19: 1-(4-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)-4-m-ethyl pentan-1-on (19)



(19)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (19): Hợp chất có công thức (19) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (19). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,06-7,98 (d, 1H), 7,70-7,56 (d, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 7,16-7,01 (m, 2H), 6,98- 6,91 (d, 1H), 4,57-4,56 (d, 1H), 3,83-3,39 (m, 2H), 3,25-2,90 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,54-1,08 (m, 6H), 0,961-0,89 (d, 6H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 367,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,74%.

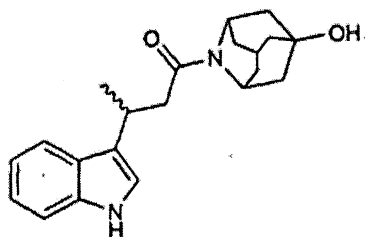
Ví dụ 20: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (20)



(20)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (20): Hợp chất có công thức (20) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (20). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,99 (brs, 1H), 7,59-7,62 (d, 1H), 7,27-7,29 (d, 1H), 7,08-7,13 (t, 1H), 7,01-7,06 (t, 1H), 6,96 (brs, 1H), 4,98 (brs, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,56-3,61 (q, 1H), 2,73-2,78 (t, 1H), 2,43-2,50 (m, 1H), 1,94-1,97 (m, 1H), 1,42-1,68 (m, 10H), 1,40 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 339,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,22%.

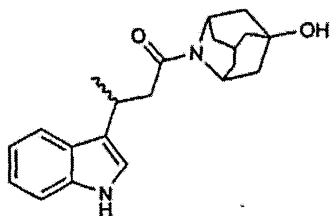
Ví dụ 21: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (21)



(21)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (21) (pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (20) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra chất đồng phân đối ảnh Hợp chất có công thức (21) (pic-1). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7,99 (brs, 1H), 7,59-7,62 (d, 1H), 7,27-7,29 (d, 1H), 7,08-7,13 (t, 1H), 7,01-7,06 (t, 1H), 6,96 (brs, 1H), 4,98 (brs, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,56-3,61 (q, 1H), 2,73-2,78 (t, 1H), 2,43-2,50 (m, 1H), 1,94-1,97 (m, 1H), 1,42-1,68 (m, 10H), 1,40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 339,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,2%, Độ tinh khiết không đối xứng: (thời gian lưu (RT) = 19,9 phút).

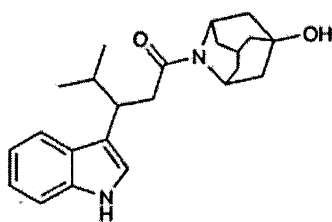
Ví dụ 22: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)butan-1-one (22)



(22)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (22) (pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (20) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra chất đồng phân đối ảnh Hợp chất có công thức (22) (pic-2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7,99 (brs, 1H), 7,59-7,62 (d, 1H), 7,27-7,29 (d, 1H), 7,08-7,13 (t, 1H), 7,01-7,06 (t, 1H), 6,96 (brs, 1H), 4,98 (brs, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,56-3,61 (q, 1H), 2,73-2,78 (t, 1H), 2,43-2,50 (m, 1H), 1,94-1,97 (m, 1H), 1,42-1,68 (m, 10H), 1,40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 339,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,8%; Độ tinh khiết không đối xứng: (thời gian lưu (RT) = 22,28 phút).

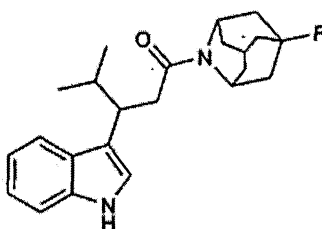
Ví dụ 23: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)-4-methyl pentan-1-on (23)



(23)

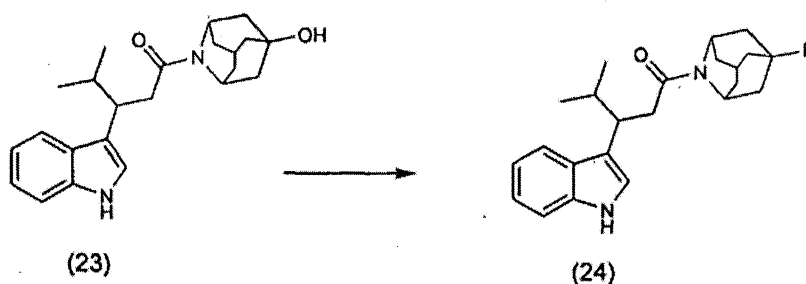
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (23): Hợp chất có công thức (23) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được (23). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,77 (s, 1H), 7,50-7,53 (d, 1H), 7,28-7,31 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99-7,04 (t, 1H), 6,90-6,95 (t, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,55-4,62 (d, 1H), 4,26-4,29 (d, 1H), 3,22-3,26 (m, 1H), 2,65-2,67 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,55-1,62 (d, 5H), 1,36-1,48 (m, 3H), 1,15-1,19 (m, 1H), 1,01-1,06 (m, 1H), 0,77-0,87 (m, 6H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 367,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 85,41%.

Ví dụ 24: 1-(5-fluoro-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-4-methylpentan-1-on (24)



(24)

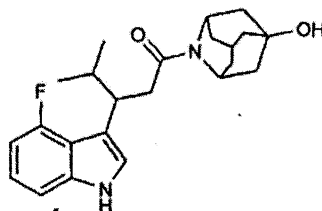
Sơ đồ quy trình tổng hợp 12



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (24): Trong khí quyển N_2 , DAST (0,015g, 0,09mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa Hợp chất có công thức (23) (0,035g, 0,09mmol), ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở cùng nhiệt độ. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo

phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch NaHSO_3 và chiết bằng DCM (3X25ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (15ml), và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được nạp vào đĩa TLC điều chế (Clorofom:Metanol theo tỷ lệ 97:3) và Hợp chất có công thức (24) (12mg) được gom ở dạng rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,94 (s, 1H), 7,57-7,59 (d, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 6,99-7,12 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,12-3,21 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H) 2,63-2,67 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 3H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 7H), 0,96-,98 (d, 3H), 0,71-,81 (d, 3H).. LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 369,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,16%.

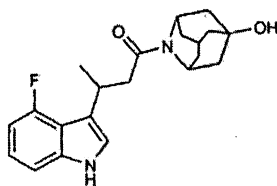
Ví dụ 25: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4- metylpentan-1-on (25)



(25)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (25): Hợp chất có công thức (25) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (25). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,29-8,26 (d, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,77-6,71 (t, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,91-2,66 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,72-1,34 (m, 9H), 0,79-0,81 (d, 6H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 385,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,37%.

Ví dụ 26: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-butan-1-on (26)

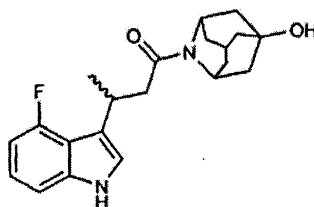


(26)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (26): Hợp chất có công thức (26) được

tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (26). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,15 (brs, 1H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,67-6,73 (t, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,63-2,70 (s, 1H), 2,26-2,31 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,60-1,72 (m, 6H), 1,35-1,40 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,11%.

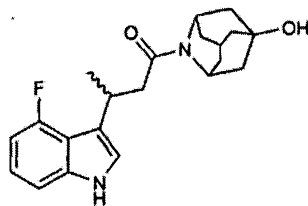
Ví dụ 27: 3-(4-flu-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-butan-1-on (27)



(27)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (27) (pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (26) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh, Hợp chất có công thức (27) (pic-1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,15 (brs, 1H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,67-6,73 (t, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,63-2,70 (s, 1H), 2,26-2,31 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,60-1,72 (m, 6H), 1,35-1,40 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,60%; Cột: Chiralpak IA. 4,6mmX250mm, pha động: Hexan:EtOH (8:2), Độ tinh khiết không đối xứng = 92,25% (thời gian lưu (RT) = 12,52 phút).

Ví dụ 28: 3-(4-flu-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-butan-1-on (28)

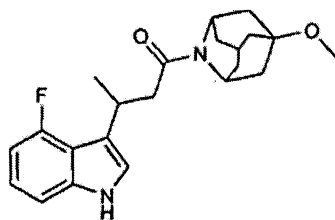


(28)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (28) (pic-2): Chất triệt quang của hợp

chất có công thức (26) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh, Hợp chất có công thức (28) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,15 (brs, 1H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,67-6,73 (t, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,63-2,70 (s, 1H), 2,26-2,31 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,60-1,72 (m, 6H), 1,35-1,40 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,43%; Cột: Chiralpak IA. 4,6mmX250mm, pha động: Hexan:EtOH (8:2), Độ tinh khiết không đối xứng = 99,69% (thời gian lưu = 11,13 phút).

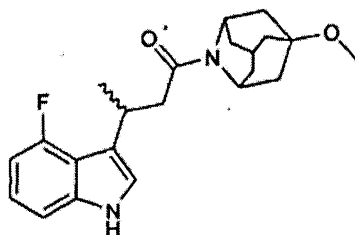
Ví dụ 29: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-metoxi-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (29)



(29)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (29): Hợp chất có công thức (29) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (29). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,06 (brs, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,94-6,95 (d, 1H), 6,66-6,72 (dd, 1H), 4,26 (brs, 1H), 4,26 (brs, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,05-3,12 (d, 3H), 2,8-2,89 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 1,48-1,72 (m, 10H), 1,36-1,38 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 371,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,80%.

Ví dụ 30: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-metoxi-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (30)

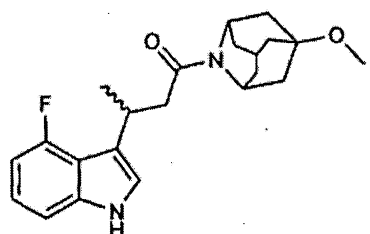


(30)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (30) (pic-1): Chất triệt quang của hợp

chất có công thức (29) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh Hợp chất có công thức (30) (pic-1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,06 (brs, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,94-6,95 (d, 1H), 6,66-6,72 (dd, 1H), 4,26 (brs, 1H), 4,26 (brs, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,05-3,12 (d, 3H), 2,8-2,89 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 1,48-1,72 (m, 10H), 1,36-1,38 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 371,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,56%; Độ tinh khiết không đối xứng = 99,75% (thời gian lưu = 13,52 phút, Cột: Chiral pack IA, 4,6mmX250mm, pha động: MTBE:MeOH (98:02).

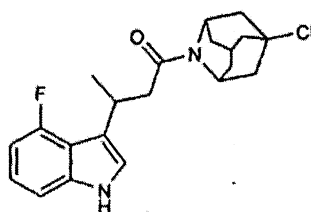
Ví dụ 31: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-metoxi-2-azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (31)



(31)

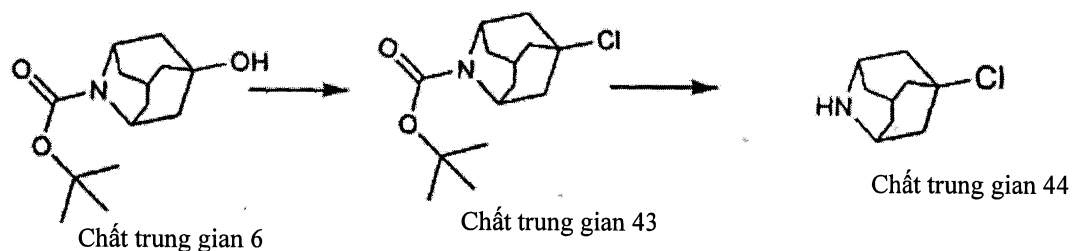
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (31) (pic-2): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (29) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh Hợp chất có công thức (31). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,06 (brs, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,94-6,95 (d, 1H), 6,66-6,72 (dd, 1H), 4,26 (brs, 1H), 4,26 (brs, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,05-3,12 (d, 3H), 2,8-2,89 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 1,48-1,72 (m, 10H), 1,36-1,38 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 371,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,79%; Độ tinh khiết không đối xứng = 99,88% (thời gian lưu = 16,37 phút, Cột: Chiral pack IA, 4,6mmX250mm, pha động: MTBE:MeOH (98:02).

Ví dụ 32: 1-(5-clo-2-azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (32)



(32)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 13



Tổng hợp *tert*-butyl 5-clo-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-2-carboxylat (chất trung gian 43):

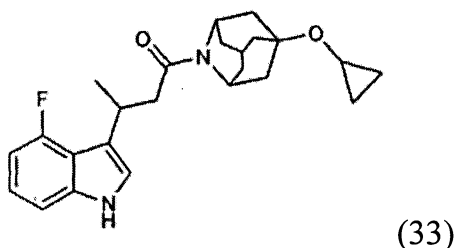
SOCI₂ (1,5ml) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 6 (70mg, 0,19mmol) trong CCl₄ (3ml), và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 15 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LC-MS), hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra chất trung gian 43 (60mg).

Quy trình tổng hợp muối của axit trifloaxetic 5-clo-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan, (chất trung gian 44):

Chất trung gian 44 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 20 (sơ đồ 1).

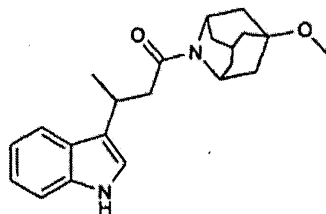
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (32): Hợp chất có công thức (32) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (32), ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,02-8,06 (d, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,12-2,26 (m, 4H), 1,81-2,02 (m, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,36-1,43 (d, 3H).. LC-MS: (M+H)⁺ = 376,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,30%.

Ví dụ 33: 1-[5-(xyclopropylmetoxy)-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]-3-(4-flu-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (33)



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (33): Hợp chất có công thức (33) được tổng hợp bằng cách sử dụng chất trung gian 20 và theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (33). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,07 (s, 1H), 6,97-7,07 (m, 2H), 6,95-6,94 (d, 1H), 6,66-6,72 (t, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,00-3,12 (dd, 2H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,16-2,25 (d, 1H), 2,13-2,26 (d, 1H), 1,54-1,74 (m, 8H), 1,36-1,38 (d, 3H), 0,87-,89 (m, 1H), 0,41-0,47 (m, 2H), 0,07 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 411,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,10%.

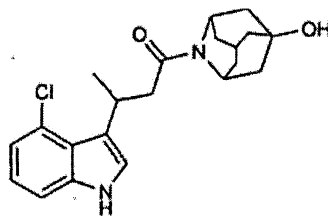
Ví dụ 34: 3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(5-metoxycyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (34)



(34)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (34): Hợp chất có công thức (34) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (34). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,95 (brs, 1H), 7,59-7,62 (d, 1H), 7,26-7,29 (d, 1H) 7,07 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,99 (brs, 1H), 4,10 (brs, 1H), 3,50-3,67 (m, 1H), 3,00-3,12 (d, 3H), 2,74-2,82 (m, 1H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,46-1,72 (m, 6H), 1,36-1,38 (d, 3H), 0,99-1,46 (m, 4H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 353,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,44%.

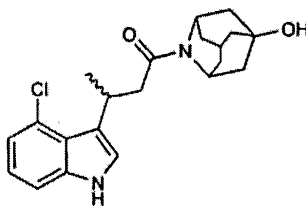
Ví dụ 35: 3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-2-yl)-butan-1-on (35)



(35)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (35): Hợp chất có công thức (35) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (35). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,44 (brs, 1H), 7,01-7,19 (m, 1H), 6,95-7,011 (m, 3H), 4,99 (brs, 1H), 4,23 (brs, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 1,34-2,22 (m, 14H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 373,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,64%.

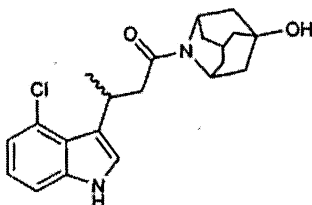
Ví dụ 36: 3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-butan-1-on (36)



(36)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (36) (pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (35) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh Hợp chất có công thức (36) (pic-1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,44 (brs, 1H), 7,01-7,19 (m, 1H), 6,95-7,011 (m, 3H), 4,99 (brs, 1H), 4,23 (brs, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 1,34-2,22 (m, 14H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 373,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,31%; Độ tinh khiết không đối xứng = 98,36% (thời gian lưu (RT) = 17,89 phút).

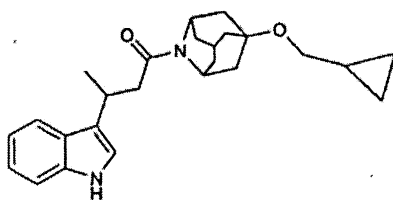
Ví dụ 37: 3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-butan-1-on (37)



(37)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (37) (pic-2): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (35) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh Hợp chất có công thức (37) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8,44 (brs, 1H), 7,01-7,19 (m, 1H), 6,95-7,011 (m, 3H), 4,99 (brs, 1H), 4,23 (brs, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 1,34-2,22 (m, 14H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 373,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,96%; Độ tinh khiết không đối xứng = 99,11% (thời gian lưu (RT) = 15,94 phút).

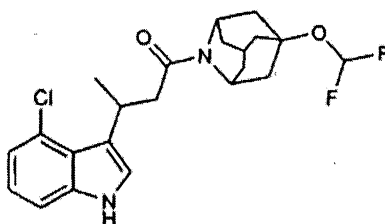
Ví dụ 38: 1-[5-(xyclopropylmetoxy)-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]-3-(1H-indol-3-yl)butan-1-on (38)



(38)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (38): Hợp chất có công thức (38) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (38). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,92 (brs, 1H), 7,59-7,62 (d, 1H), 7,26-7,29 (d, 2H), 7,01-7,02 (m, 2H), 4,98 (brs, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,45-3,61 (m, 1H), 3,08-3,16 (dd, 2H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,09-2,36 (m, 2H), 1,61-1,82 (m, 9H), 1,41-1,43 (d, 3H), 0,86-0,89 (m, 1H), 0,41-0,47 (m, 2H), 0,07 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 393,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,10%.

Ví dụ 39: 3-(4-clo-1H-indol-3-yl)-1-[5-(diflometoxy)-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]butan-1-on (39)

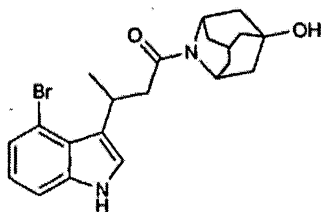


(39)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (39): Hợp chất có công thức (39) được

tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra và Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2) và Hợp chất có công thức (13) (sơ đồ 8). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (39). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,22 (brs, 1H), 7,06 (brs, 2H), 6,99-7,01 (m, 2H), 5,9-6,4 (t, 1H), 5,03 (brs, 1H), 4,26 (brs, 1H), 4,03-4,04 (m, 1H), 2,83-2,87 (m, 1H), 2,49-2,57 (m, 1H), 2,28 (brs, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,62-2,01 (m, 10H), 1,38-1,41 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,19%.

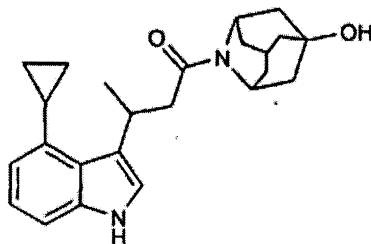
Ví dụ 40: 3-(4-bromo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (40)



(40)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (40): Hợp chất có công thức (40) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (40). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,21 (brs, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,14-7,17 (d, 1H), 6,92-6,97 (t, 1H), 4,80 (brs, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,33 (brs, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,19 (brs, 1H), 1,69 (brs, 2H), 1,62-2,01 (m, 8H), 1,38-1,41 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 418,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,77%.

Ví dụ 41: 3-(4-cyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (41)

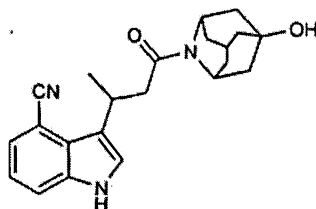


(41)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (41): Hợp chất có công thức (41) được

tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (41). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,97 (brs, 1H), 7,01-7,1 (d, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 6,66-6,68 (d, 1H), 5,03 (brs, 1H), 4,19 (brs, 2H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 2H), 2,24 (brs, 1H), 1,75 (brs, 2H), 1,57-1,66 (m, 8H), 1,36-1,38 (d, 3H), 0,73-0,94 (m, 4H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 379,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,64%.

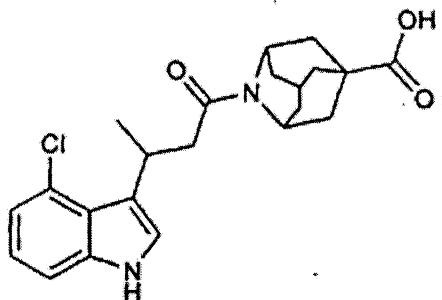
Ví dụ 42: 3-[4-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-oxobutan-2-yl]-1*H*-indol-4-carbonitril (42)



(42)

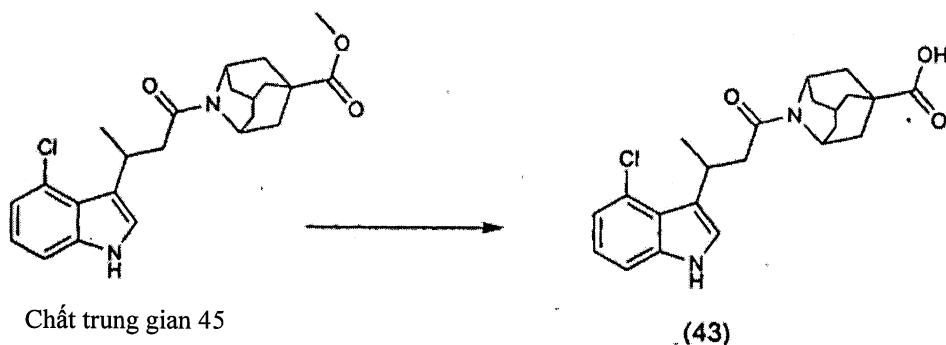
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (42): Hợp chất có công thức (42) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (42). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,97 (s, 1H), 7,47-7,50 (d, 1H), 7,38-7,40 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,86-3,93 (m, 1H), 2,81-2,91 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,57-1,74 (m, 10H), 1,39-1,41 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 364,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,36%.

Ví dụ 43: axit 2-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5- carboxylic (43)



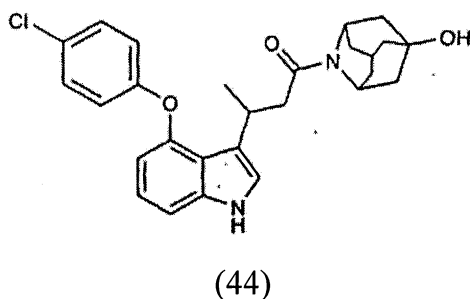
(43)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 14



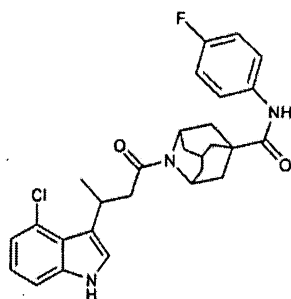
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (43): Hợp chất có công thức (43) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 26 (sơ đồ 4). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (43). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 12,25 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 2,55-2,76 (m, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,59-1,89 (m, 10H), 1,26-1,28 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 401,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 89,33%.

Ví dụ 44: 3-[4-(4-clophenoxy)-1*H*-indol-3-yl]-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (44)



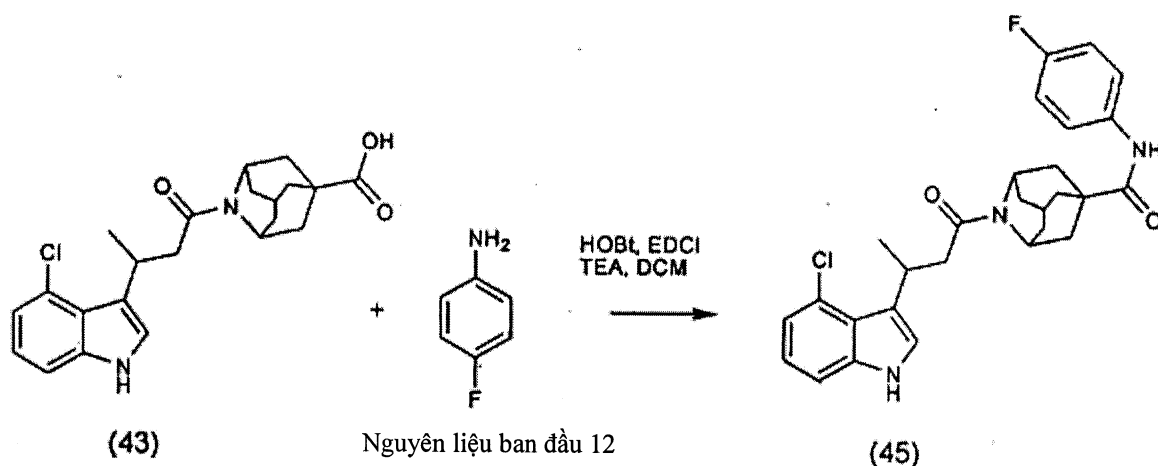
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (44): Hợp chất có công thức (44) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (44). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,12 (s, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 6,92-6,93 (m, 1H), 6,40-6,43 (d, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,66-1,69 (d, 3H), 1,43-1,47 (m, 7H), 1,38-1,39 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 465,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,73%.

Ví dụ 45: 2-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-*N*-(4-florophenyl)-2-azatrixyclo-

[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carboxamit (45)

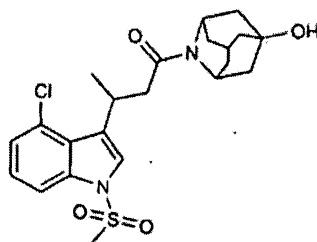
(45)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 15



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (45): Hợp chất có công thức (45) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (45). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,21-8,24 (d, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,91-7,04 (m, 5H), 4,96 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,01-4,12 (m, 1H), 2,80-2,89 (m, 1H), 2,41-2,59 (m, 1H), 2,19-2,26 (m, 1H), 1,60-1,97m, 10H), 1,37-1,40 (m, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 494,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,06%.

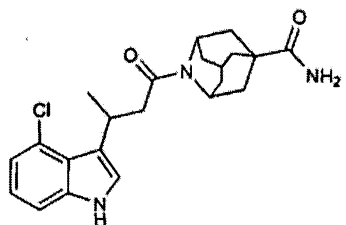
Ví dụ 46: 3-[4-clo-1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (46)



(46)

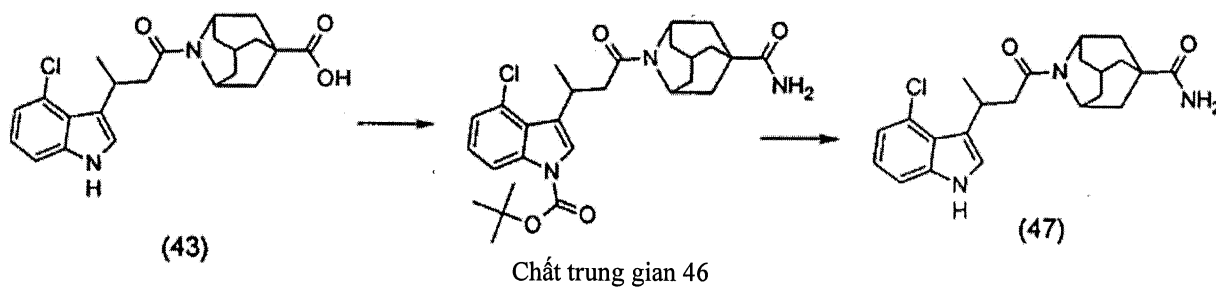
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (46): Hợp chất có công thức (46) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (46). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,74-7,77 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 3H), 5,01 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,73-2,802 (m, 1H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,60-1,66 (m, 9H), 1,34-1,36 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 451,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,52%.

Ví dụ 47: 2-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carboxamit (47)



(47)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 16

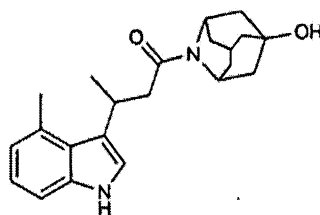


Tổng hợp tert-butyl 3-(4-(5-carbamoyl-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-4-clo-1*H*-indol-1-carboxylat (chất trung gian 46):

Pyridin (0,016g, 0,21mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất có công thức 43 (0,070g, 0,17mmol) trong MeCN (2ml), tiếp theo là di-tert-butyl dicarbonat (0,045g, 0,21mmol) và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Amoni bicarbonat rắn (0,021g, 0,27mmol) được bổ sung vào dung dịch này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H_2O và chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra chất trung gian 46 (30mg) ở dạng rắn màu trắng.

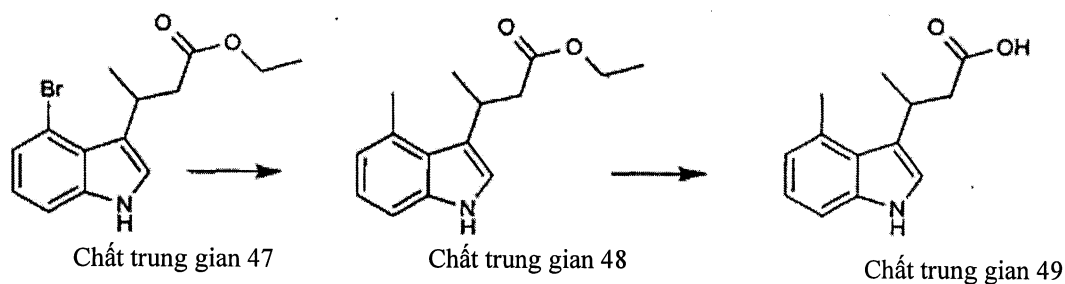
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (47): TFA (0,013g, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 46 (0,030g, 0,017mmol) trong DCM (1ml), ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ DCM và TFA. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng tiếp bằng H₂O và chiết bằng EtOAc và sau đó được cô để tạo ra nguyên liệu thô mà được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký cột silica-gel rửa giải bằng hỗn hợp gồm hexan:EtOAc để tạo ra Hợp chất có công thức (47) (145mg) ở dạng rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 11,20 (s, 1H), 7,29-7,31 (d, 2H), 6,96-7,04 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,89-4,02 (m, 1H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,62-1,85 (m, 10H), 1,26-1,28 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 400,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,92%.

Ví dụ 48: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl) butan-1-on (48)



(48)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 17



Quy trình tổng hợp etyl 3-(4-bromo-1*H*-indol-3-yl)butanoat (chất trung gian 47):

Chất trung gian 47 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 41 (sơ đồ 11).

Quy trình tổng hợp etyl 3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoat (chất trung gian 48):

Bình đáy tròn loại dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tĩnh và thiết bị ngưng hồi lưu được nạp 25ml toluen và 5ml nước. chất trung gian 47 (4,4g, 14,185mmol) được bổ sung vào dung môi đã được khuấy, tiếp theo là bổ sung axit metyl boronic (1,696g, 28,37mmol), kali phosphat triaxit (10,535g, 49,647mmol) và trixyclohexyl phosphin

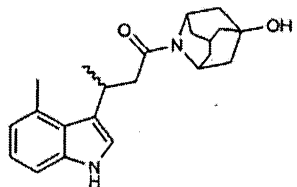
(0,397g, 1,4185mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí sục argon vào trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, paladi axetat (0,159, 0,7092mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành khối lượng hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 10ml nước và chiết bằng etyl axetat (100ml X 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat khan và dung môi ra khỏi lớp hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra thô hợp chất. Hỗn hợp thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel 60 đến 120 và 8% etyl axetat trong ete dầu mỏ làm chất rửa giải để tạo ra chất trung gian 48 (2,55g).

Quy trình tổng hợp axit 3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoic (chất trung gian 49):

Hợp chất chất trung gian 49 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 42 (sơ đồ 11).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (48): Hợp chất có công thức (48) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (48). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,78 (s, 1H), 7,12-7,15 (d, 2H), 6,87-6,92 (t, 1H), 6,67-6,69 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,64-4,65 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,15-2,19 (d, 1H), 1,68 (s, 2H), 1,42-1,63 (m, 8H), 1,23-1,25 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 353,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,43%.

Ví dụ 49: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl) butan-1-on (49)

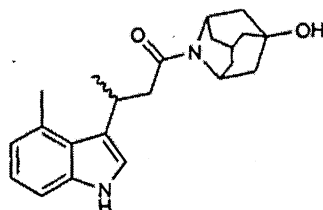


(49)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (49) (Pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (48) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh Hợp chất có công thức (49) (pic-1). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,78 (s, 1H), 7,12-7,15 (d, 2H), 6,87-6,92 (t, 1H), 6,67-6,69 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,64-4,65 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 2,63-2,68

(m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,15-2,19 (d, 1H), 1,68 (s, 2H), 1,42-1,63 (m, 8H), 1,23-1,25 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 353,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,87%; Độ tinh khiết không đối xứng = 100% (thời gian lưu (RT) = 17,45 phút), Cột: Chiralpak IC 4,6mmX250mm, Pha động, hexan :IPA:DCM (theo tỷ lệ 75:15:10).

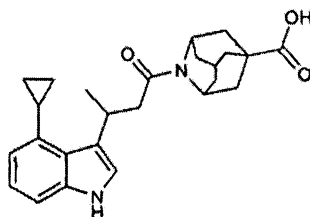
Ví dụ 50: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl) butan-1-on (50)



(50)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (50) (pic-2): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (48) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh, Hợp chất có công thức (50) (pic-2). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,78 (s, 1H), 7,12-7,15 (d, 2H), 6,87-6,92 (t, 1H), 6,67-6,69 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,64- 4,65 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,15-2,19 (d, 1H), 1,68 (s, 2H), 1,42-1,63 (m, 8H), 1,23-1,25 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 353,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,64%; Độ tinh khiết không đối xứng = 100% (thời gian lưu (RT) = 21,17 phút), Cột: Chiralpak IC 4,6mmX250mm, Pha động, hexan :IPA:DCM (theo tỷ lệ 75:15:10).

Ví dụ 51: axit 2-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carboxylic (51)

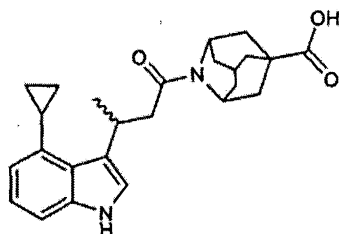


(51)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (51): Hợp chất có công thức (51) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức 43 (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng dầu mỏ DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (51). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,23 (s, 1H),

10,801 (s, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,01-4,04 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,62-1,88 (m, 13H), 0,85-00,91 (m, 2H), 0,70-0,77 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 407,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,19%.

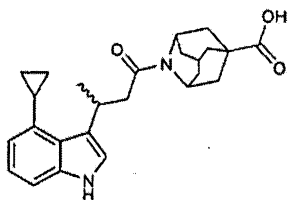
Ví dụ 52: axit 2-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carboxylic (52)



(52)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (52) (pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (51) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh. Hợp chất có công thức (52) (pic-1). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,23 (s, 1H), 10,801 (s, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,01-4,04 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,62-1,88 (m, 13H), 0,85-00,91 (m, 2H), 0,70-0,77 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 407,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 89,77%; Độ tinh khiết không đối xứng = 100% (thời gian lưu (RT) = 8,29 phút), Cột: Chiralpak IC 4,6mmX250mm, Pha động, hexan:IPA:DCM (theo tỷ lệ 75:15:10).

Ví dụ 53: axit 2-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carboxylic (53)

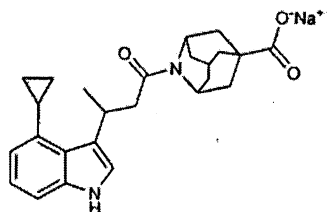


(53)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (53) Pic-2: Chất triệt quang của hợp chất có công thức (51) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh, Hợp chất có công thức (53) (pic-2). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,23 (s, 1H), 10,801 (s, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,01-4,04 (m, 1H), 3,37-3,41

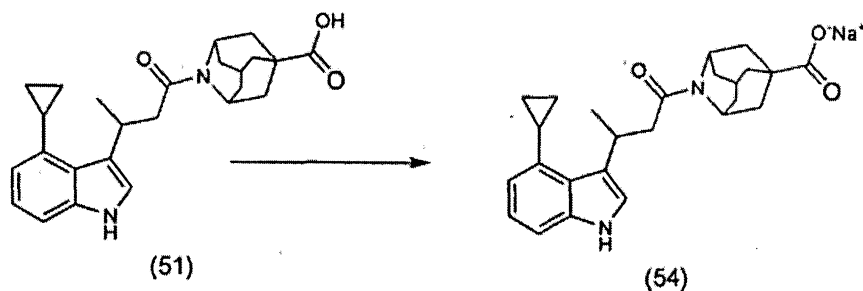
(m, 2H), 2,68-2,73 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,62-1,88 (m, 13H), 0,85-0,91 (m, 2H), 0,70-0,77 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 407,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 86,37%; Độ tinh khiết không đối xứng = 94,78% (thời gian lưu (RT) = 11,60 phút), Cột: Chiralpak IC 4,6mmX250mm, Pha động, hexan:IPA:DCM (theo tỷ lệ 75:15:10).

Ví dụ 54: muối natri của axit 2-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatr-ixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carboxylic (muối natri) (54)



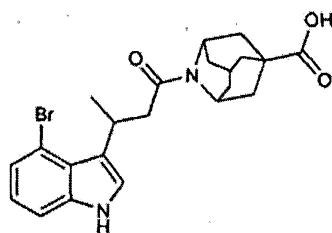
(54)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 18



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (54) (muối natri): Natri hydroxit (26mg, 0,65mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa Hợp chất có công thức (51) (306mg, 0,72mmol) trong THF: MeOH: H₂O (theo tỷ lệ 2ml:3ml:1ml), ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô, tiếp theo nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan:ete để tạo ra Hợp chất có công thức (54) (muối natri) (25mg) ở dạng rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ. 10,92 (s, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 6,87-6,92 (t, 1H), 6,54-6,57 (d, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,02-4,03 (m, 1H), 3,39-3,41 (m, 2H), 2,61-2,7 (m, 2H), 1,28-1,79 (m, 13H), 0,89-0,92 (m, 2H), 0,70-0,76 (m, 2H) LC-MS: (M+H)⁺ = 407,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,31%.

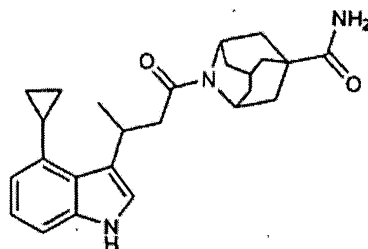
Ví dụ 55: axit 2-[3-(4-bromo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatr-ixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carboxylic (55)



(55)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (55): Hợp chất có công thức (55) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng dầu mỏ DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (55). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,25 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,14-7,17 (d, 1H), 6,92-6,97 (t, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,01-4,05 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,60-1,89 (m, 9H), 1,26-1,28 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 445,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,50%.

Ví dụ 56: 2-[3-(4-cyclopropyl-1H-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carboxamid (56)

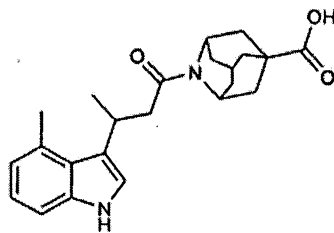


(56)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (56): Hợp chất có công thức (56) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (47) (sơ đồ 16). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (56). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,79 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 7,01-7,17 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,01-4,04 (d, 1H), 2,6-2,8 (m, 3H), 2,07-2,08 (m, 2H), 1,15-1,98 (m, 12H), 0,83-0,95 (m, 2H), 0,70-0,95 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 406,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 88,73%.

Ví dụ 57: axit 2-[3-(4-metyl-1H-indol-3-yl)butanoyl]-2-

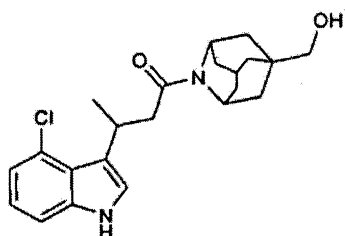
azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]decan-5-carboxylic (57)



(57)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (57): Hợp chất có công thức (57) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (57). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,25 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 6,87-6,92 (t, 1H), 6,67-6,69 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 5H), 2,08-2,11 (m, 1H), 1,48-1,88 (m, 10H), 1,24-1,26 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 381,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,05%.

Ví dụ 58: 3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-[5-(hydroxymetyl)-2-azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-yl]butan-1-on (58)

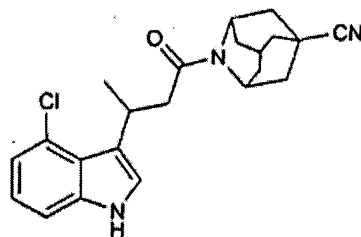


(58)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (58): Hợp chất có công thức (58) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (58). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 11,19 (s, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,42-4,45 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 2,99-3,01 (m, 2H), 2,67-2,75 (m, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,42-1,63 (m, 9H), 1,25-1,28 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 387,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,41%.

Ví dụ 59: 2-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]decan-5-ca-

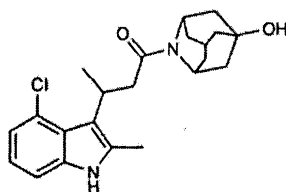
rbonitril (59)



(59)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (59): Hợp chất có công thức (59) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (59). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,02-4,12 (m, 2H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 3H), 1,60-1,94 (m, 8H), 1,37-1,40 (m, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 382,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,62%.

Ví dụ 60: 3-(4-clo-2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (60)

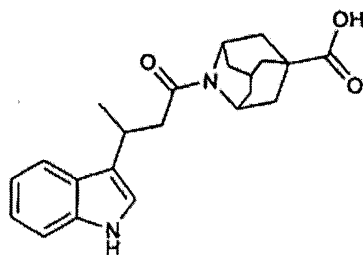


(60)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (60): Hợp chất có công thức (60) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (60). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,86-7,89 (d, 1H), 7,08-7,10 (d, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,88-6,94 (t, 1H), 4,91-5,00 (m, 1H), 4,00-4,33 (m, 2H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21-2,24 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,54 (m, 9H), 1,36-1,38 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 387,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,42%.

Ví dụ 61: axit 2-[3-(1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carb-

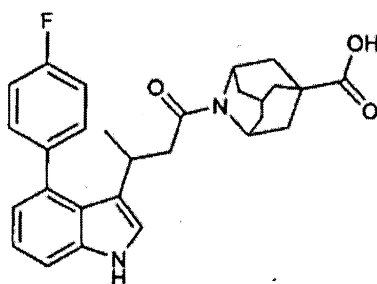
oxylic (61)



(61)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (61): Hợp chất có công thức (61) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (61). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 12,21 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,51-7,54 (d, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,12-7,13 (d, 1H), 7,01-7,06 (t, 1H), 6,92-6,97 (t, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,73-1,77 (d, 3H), 1,43-1,66 (m, 6H), 1,29-1,31 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 367,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,96%.

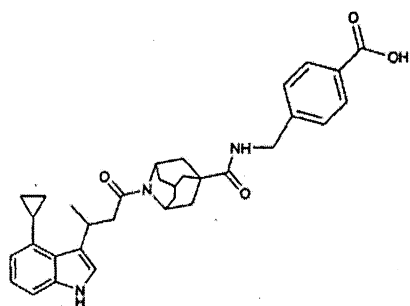
Ví dụ 62: axit 2-{3-[4-(4-fluorophenyl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-2-azatrixyclo[3.3.-1.1^{3,7}]decan-5-carboxylic (62)



(62)

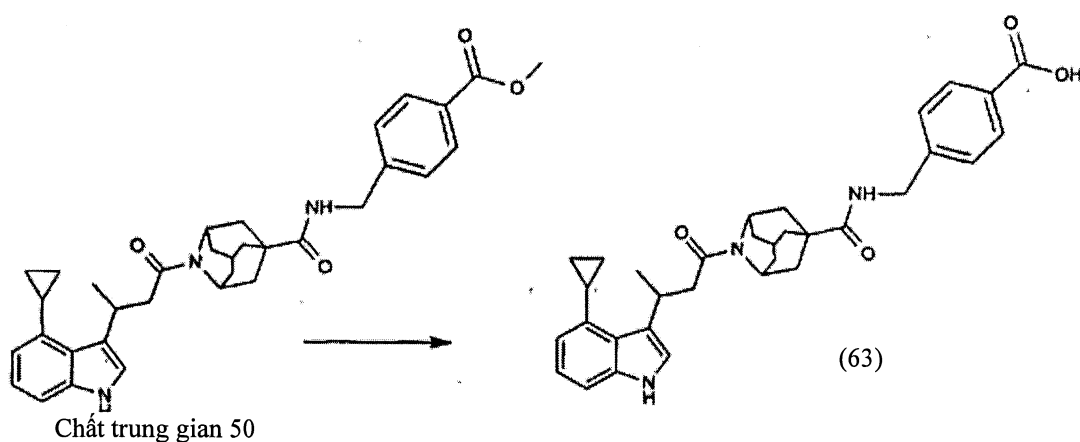
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (62): Hợp chất có công thức (62) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (62). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,30 (s, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,25-7,29 (d, 1H), 7,08-7,12 (t, 1H), 7,04-7,05 (m, 3H), 6,82-6,85 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,56-3,68 (t, 1H), 3,13-3,14 (d, 1H), 2,25-2,30 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 3H), 1,71-1,75 (m, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,48-1,54 (d, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 461,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,42%.

Ví dụ 63: axit 4-{{{2-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}carbonyl)amino]metyl}benzoic (63)



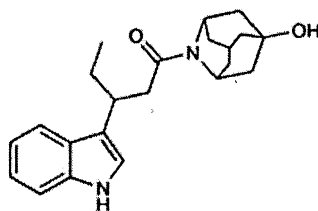
(63)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 19



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (63): Hợp chất có công thức (63) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (63). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,80 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,12-8,20 (m, 1H), 7,86-7,89 (d, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,12-7,17 (t, 2H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 2,61-2,80 (m, 1H), 2,50-2,54 (m, 2H), 2,08-2,13 (t, 1H), 1,86-1,91 (m, 4H), 1,63-1,78 (m, 6H), 1,50-1,55 (d, 1H), 1,28-1,31 (d, 3H), 0,89-0,91 (m, 2H), 0,69-0,74 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 540,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,62%.

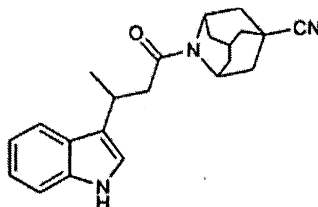
Ví dụ 64: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)pentan-1- on (64)



(64)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (64): Hợp chất có công thức (64) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (64). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,03 (s, 1H), 7,58-7,61 (d, 1H), 7,26-7,29 (d, 1H), 7,07-7,12 (t, 1H), 6,99-7,04 (t, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,01-4,04 (d, 1H), 3,25-3,35 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,56-2,59 (m, 1H), 2,03-2,17 (d, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 5H), 1,31-1,45 (m, 3H), 1,18-1,22 (m, 2H), 0,77-0,82 (m, 3H) LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 353,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,01%.

Ví dụ 65: 2-[3-(1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]decan-5-carbonitril (65)

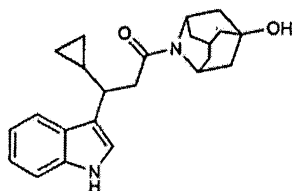


(65)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (65): Hợp chất có công thức (65) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (65). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,92-7,95 (d, 1H), 7,58-7,61 (d, 1H), 7,27-7,32 (t, 1H), 7,09-7,13 (t, 1H), 7,01-7,06 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,83-4,87 (d, 1H), 3,83-3,94 (d, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,07-2,10 (m, 1H), 1,93-2,00 (m, 4H), 1,86 (s, 1H), 1,74-1,79 (d, 1H), 1,57-1,64 (m, 4H), 1,40-1,43 (m, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 348,2$; độ tinh khiết theo

phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,69%.

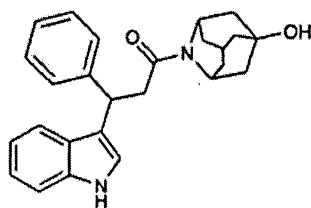
Ví dụ 66: 3-xyclopropyl-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (66)



(66)

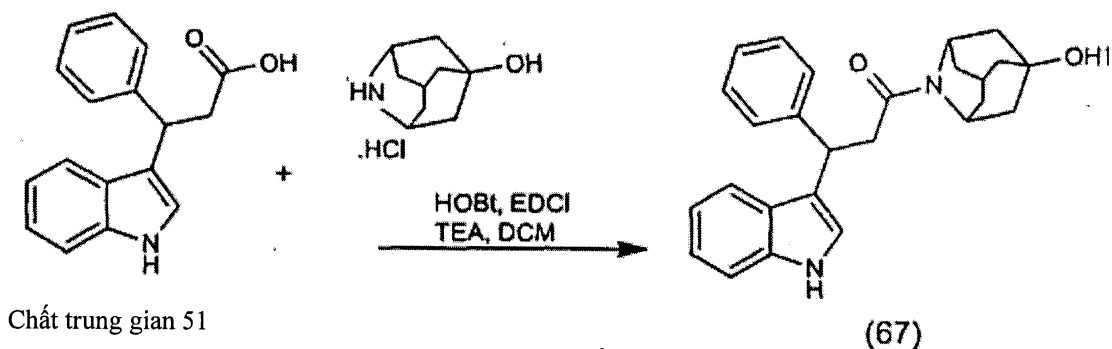
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (66): Hợp chất có công thức (66) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (66). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,01-8,05 (m, 1H), 7,59-7,62 (d, 1H), 7,26-7,29 (d, 1H), 7,07-7,12 (t, 1H), 6,98- 7,04 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,60-4,61 (d, 1H), 4,08-4,11 (d, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 2H), 2,04-2,18 (s, 1H), 1,65 (s, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,32-1,34 (m, 3H), 0,47-0,56 (m, 1H), 0,35-0,39 (m, 1H), 0,25-0,32 (m, 1H), 0,06-0,13 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 365,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,07%.

Ví dụ 67: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropan-1-on (67)



(67)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 20

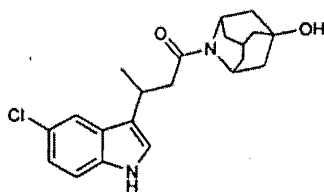


Quy trình tổng hợp axit 3-(1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoic (chất trung gian 51):

Chất trung gian 51 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 42 (sơ đồ 11).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (67): Hợp chất có công thức (67) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (67). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (s, 1H), 7,28-7,33 (m, 5H), 7,18-7,23 (t, 2H), 7,07-7,12 (t, 1H), 6,97-7,02 (t, 1H), 6,83-6,88 (t, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,01-3,08 (m, 2H), 1,98-2,13 (d, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,47-1,50 (d, 3H), 1,38-1,41 (m, 2H), 1,25-1,28 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 401,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,67%.

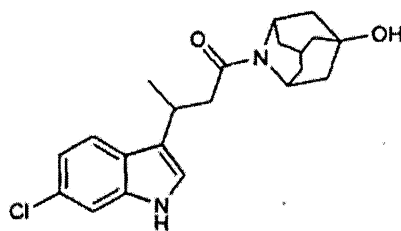
Ví dụ 68: 3-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-butan-1-on (68)



(68)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (68): Hợp chất có công thức (68) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (68). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s, 1H), 7,55-7,56 (d, 1H), 7,21-7,25 (d, 1H), 7,04-7,07 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,03-4,13 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 2,64-2,72 (d, 1H), 2,44-2,54 (d, 1H), 2,15-2,30 (m, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,62 (s, 2H), 1,38-1,40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 373,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,50%.

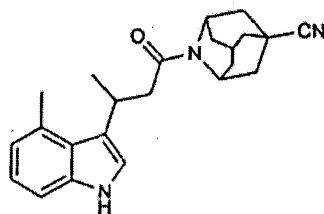
Ví dụ 69: 3-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-butan-1-on (69)



(69)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (69): Hợp chất có công thức (69) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (69). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,03 (s, 1H), 7,49-7,51 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 4,91-5,01 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,56-3,58 (m, 1H), 2,69-2,73 (d, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,11-2,27 (m, 1H), 1,8 (s, 1H), 1,68 (s, 9H), 1,37-1,40 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 373,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,91%.

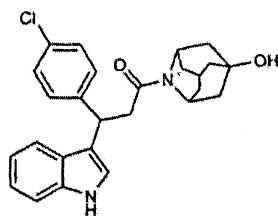
Ví dụ 70: 2-[3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carbonitril (70)



(70)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (70): Hợp chất có công thức (70) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (70). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,94 (s, 1H), 7,12-7,14 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 6,77-6,79 (d, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,12 (s, 2H), 2,06 (s, 2H), 1,98-2,02 (d, 2H), 1,86-1,94 (s, 2H), 1,71-1,77 (m, 3H), 1,34-1,36 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 362,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,85%.

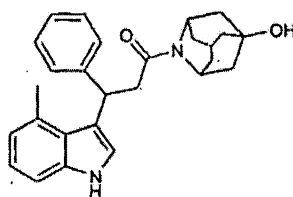
Ví dụ 71: 3-(4-clophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (71)



(71)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (71): Hợp chất có công thức (71) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (71). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,01-8,13 (t, 1H), 7,25-7,28 (d, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,05-7,10 (t, 1H), 6,93-6,96 (d, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,97-3,05 (m, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,69 (s, 7H), 1,45 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,96%.

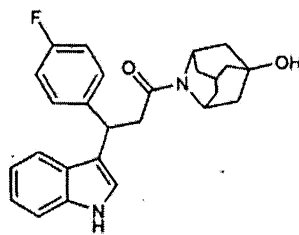
Ví dụ 72: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropan-1-on (72)



(72)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (72): Hợp chất có công thức (72) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (72). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,13-8,21 (d, 1H), 7,14-7,15 (d, 4H), 7,04-7,11 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,64-6,66 (d, 1H), 5,08-5,13 (t, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,89-3,02 (m, 2H), 2,4 (d, 3H), 2,08-2,21 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,68 (s, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,39 (s, 2H), 0,78-0,90 (m, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 415,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,51%.

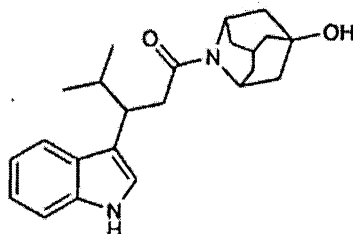
Ví dụ 73: 3-(4-florophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (73)



(73)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (73): Hợp chất có công thức (73) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (73). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,87 (s, 1H), 7,28-7,31 (m, 5H), 6,98-7,05 (m, 3H), 6,84-6,89 (t, 1H), 4,58-4,71 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 2,97-3,12 (m, 2H), 2,08-2,13 (d, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,41-1,55 (m, 6H), 1,20-1,35 (m, 2H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 419,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,83%.

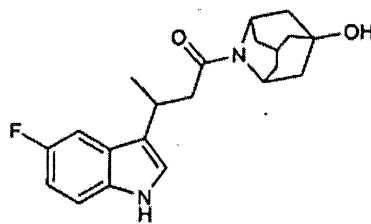
Ví dụ 74: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-metyl-3-(4-metyl-1H-indol-3-yl)pentan-1-on (74)



(74)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (74): Hợp chất có công thức (74) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (74). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,77 (s, 1H), 7,11-7,13 (d, 2H), 6,85-6,90 (t, 1H), 6,64-6,66 (d, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,58-4,62 (d, 1H), 4,38-4,40 (d, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,67-2,76 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,05-2,16 (d, 1H), 1,84-1,86 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 5H), 1,36-1,48 (m, 5H), 0,82-0,90 (m, 6H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 381,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,77%.

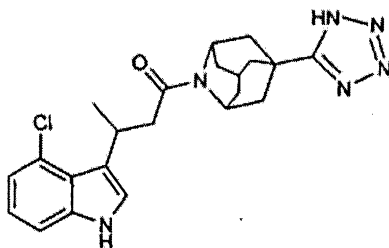
Ví dụ 75: 3-(5-flo-1H-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-butan-1-on (75)



(75)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (75): Hợp chất có công thức (75) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (75). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,88 (s, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 1H), 6,85-6,91 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,58-4,64 (d, 1H), 4,23-4,25 (d, 1H), 3,16-3,39 (m, 2H), 2,53-2,69 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 1H), 1,65 (s, 2H), 1,54-1,57 (m, 3H), 1,36-1,49 (m, 4H), 1,29-1,30 (d, 3H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 356,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,0%.

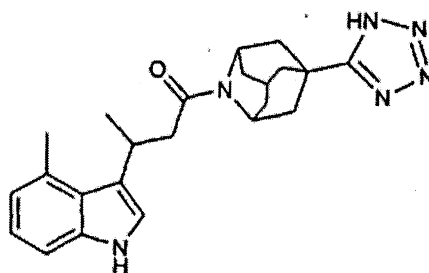
Ví dụ 76: 3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-2-azatrixyclo[3.3.1. 3,7]dec-2-yl]butan-1-on (76)



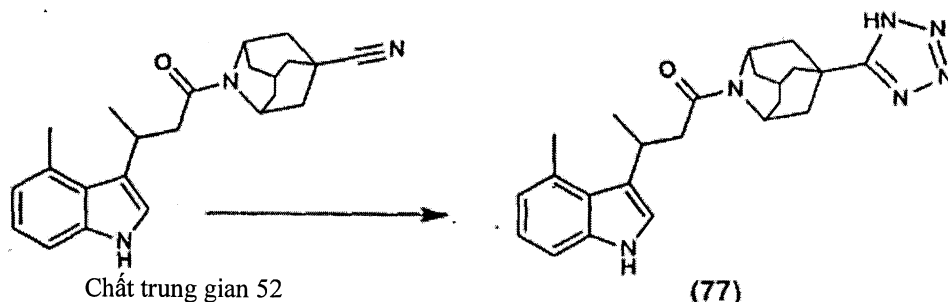
(76)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (76): Hợp chất có công thức (76) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (76). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD $_3$ OD): δ 7,10-7,21 (m, 3H), 6,93 (s, 2H), 4,30-4,35 (d, 1H), 4,08 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,54-2,61 (m, 2H), 1,90-1,94 (m, 4H), 1,74-1,77 (m, 5H), 1,24-1,37 (m, 6H). LC-MS: (M+H) $^+$ = 426,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,36%.

Ví dụ 77: 3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-2-azatrixyclo[3.3.1. 3,7]dec-2-yl]butan-1-on (77)

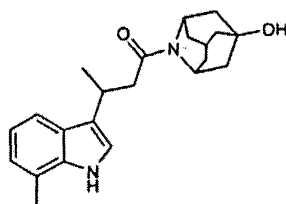


Sơ đồ quy trình tổng hợp 21



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (77): NaN_3 (37mg, 0,5mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 52 (20mg, 0,05mmol) trong toluen (10ml) cùng với trimethylthiếc clorua (49mg, 0,25mmol) trong khí quyển N_2 . Hỗn hợp phản ứng thu được được đun nóng ở 110°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat (3 x 10ml). Lớp hữu cơ kết hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) điều chế được rửa giải bằng DCM:MeOH để tạo ra Hợp chất có công thức (77) (8mg) ở dạng rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7,06-7,15 (m, 2H), 6,84-6,94 (m, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 4,69-4,81 (m, 1H), 4,30-4,35 (d, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,68 (d, 3H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,96-2,11 (m, 5H), 1,8 (s, 3H), 1,70-1,74 (m, 2H), 1,57-1,61 (d, 1H), 1,38-1,40 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 405,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,31%.

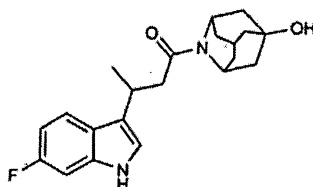
Ví dụ 78: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl) butan-1-on (78)



(78)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (78): Hợp chất có công thức (78) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (78). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,44-7,46 (d, 1H), 6,90-7,03 (m, 3H), 3,52-3,61 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 2,22-2,23 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,49-1,61 (m, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,40-1,43 (m, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 353,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,30%.

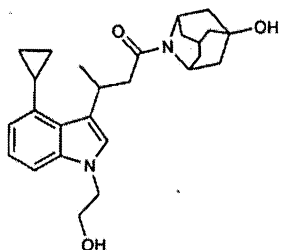
Ví dụ 79: 3-(6-fluor-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-butan-1-on (79)



(79)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (79): Hợp chất có công thức (79) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (79). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 6,84-6,91 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,56-3,68 (m, 1H), 2,74-2,82 (m, 1H), 2,48-2,55 (m, 1H), 2,29-2,18 (s, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,57-1,62 (m, 4H), 1,48-1,50 (m, 2H), 1,43-1,46 (m, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,94%.

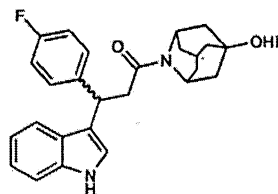
Ví dụ 80: 3-[4-cyclopropyl-1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (80)



(80)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (80): Hợp chất có công thức (80) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (80). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,14-7,19 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,73-6,75 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,20-4,24 (m, 3H), 3,91-3,95 (m, 2H), 2,76-2,90 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,43-2,51 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,79 (s, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,63-1,65 (d, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,42-1,46 (m, 3H), 0,97-1,02 (m, 2H), 0,79-0,90 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,26%.

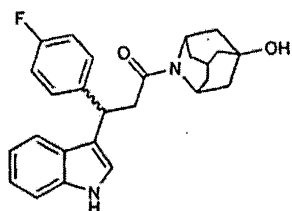
Ví dụ 81: 3-(4-florophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1H-indol-3-yl)propan-1-on (81)



(81)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (81) (pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (73) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh Hợp chất có công thức (81) (pic-1) ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 10,87 (s, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,00-7,05 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 4,66-4,68 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,08-2,13 (d, 1H), 1,61,23-1,55 (m, 8H), 1,11 đến 1,15 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 419,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,26%; Độ tinh khiết không đối xứng = 100% (thời gian lưu = 8,57 phút), cột không đối xứng: Chiralpak IC 4,6mmX250mm, Pha động hexan:EtOH:DCM (theo tỷ lệ 75:15:10).

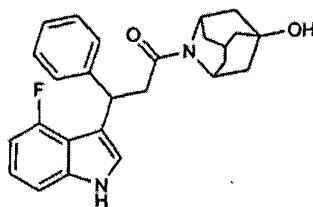
Ví dụ 82: 3-(4-florophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1H-indol-3-yl)propan-1-on (82)



(82)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (82) (pic-2): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (73) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra chất đồng phân đối ảnh Hợp chất có công thức (82) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 10,87 (s, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,00-7,05 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 4,66-4,68 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,08-2,13 (d, 1H), 1,61,23-1,55 (m, 8H), 1,11-1,15 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 419,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,71%; Độ tinh khiết không đối xứng = 100% (thời gian lưu = 10,56 phút), cột không đối xứng: Chiralpak IC 4,6mmX250mm, Pha động hexan:EtOH:DCM (theo tỷ lệ 75:15:10).

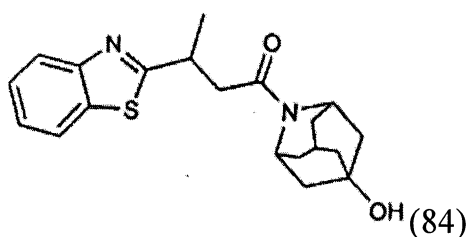
Ví dụ 83: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3- phenylpropan-1-on (83)



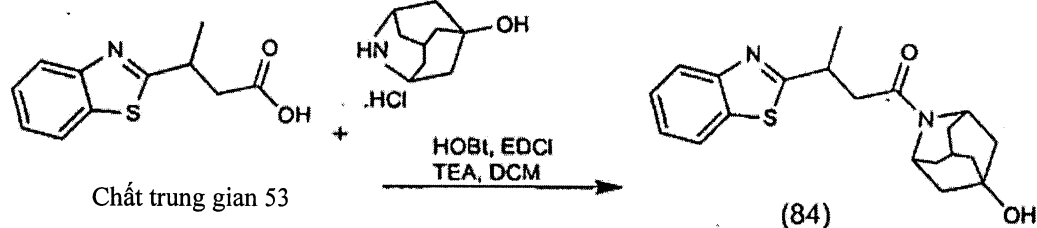
(83)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (83): Hợp chất có công thức (83) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (83). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,17 (s, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,14-7,27 (m, 4H), 7,06-7,11 (m, 2H), 6,93-7,00 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 4,80-4,85 (t, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,60-4,65 (d, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,93-3,17 (m, 2H), 2,07-2,27 (m, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,40-1,53 (m, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,23-1,28 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 419,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,72%.

Ví dụ 84: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl) butan-1-on (84)

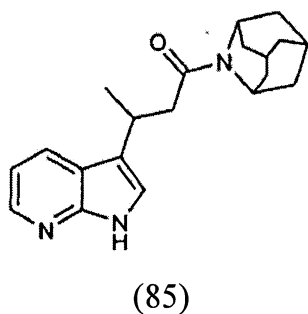


Sơ đồ quy trình tổng hợp 22

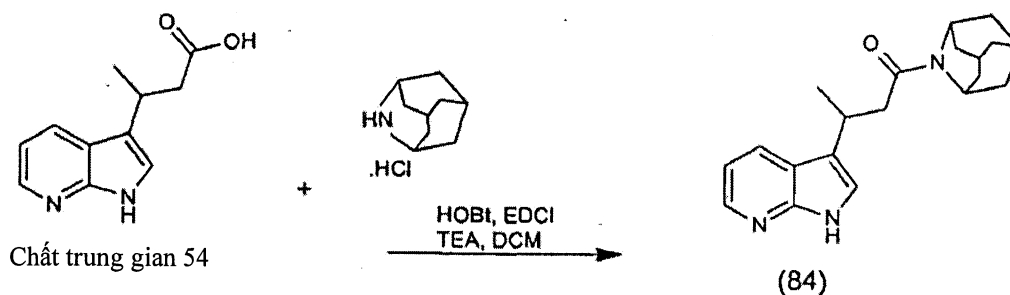


Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (84): chất trung gian 53 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 36 (sơ đồ 7). Hợp chất có công thức (84) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được (84). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,90-7,93 (d, 1H), 7,76-7,79 (d, 1H), 7,36-7,41 (t, 1H), 7,26-7,31 (t, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,84-3,86 (d, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,58-2,73 (m, 1H), 2,23-2,27 (d, 1H), 1,72-1,76 (d, 4H), 1,55-1,65 (m, 6H), 1,45-1,47 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,96%.

Ví dụ 85: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)butan-1-on (85)



Sơ đồ quy trình tổng hợp 23



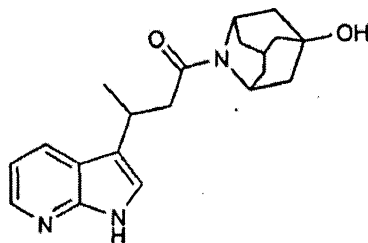
Quy trình tổng hợp axit 3-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)butanoic (chất trung gian 54):

Chất trung gian 54 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất

trung gian 42 (sơ đồ 11).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (85): Hợp chất có công thức (85) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (85). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 9,29 (s, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,52-3,66 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,42-2,49 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,65-1,68 (m, 4H), 1,61-1,65 (m, 3H), 1,56-1,57 (d, 2H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,35 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 324,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,58%.

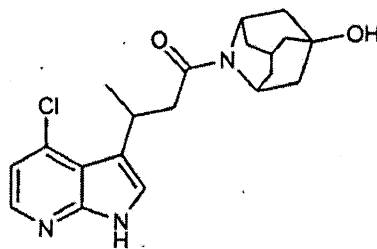
Ví dụ 86: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-on (86)



(86)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (86): Hợp chất có công thức (86) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (86). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,82-9,01 (m, 1H), 8,19-8,21 (d, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,42-2,55 (m, 1H), 2,09-2,29 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,50 (s, 2H), 1,18-1,44 (m, 5H), 1,18 (s, 1H), 0,78-0,98 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 340,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,20%.

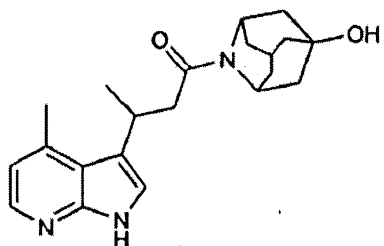
Ví dụ 87: 3-(4-clo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (87)



(87)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (87): Hợp chất có công thức (87) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (87). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 11,77 (s, 1H), 8,09-8,11 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,10-7,11 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 2,69 (m, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,45-1,68 (m, 9H), 1,23-1,30 (m, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 374,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,68%.

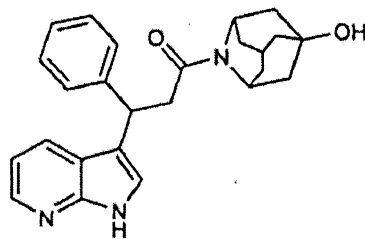
Ví dụ 88: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butan-1-on (88)



(88)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (88): Hợp chất có công thức (88) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:etyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (88). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 11,91-11,95 (d, 1H), 7,97-7,99 (d, 1H), 7,26-7,29 (d, 1H), 7,05-7,06 (d, 1H), 4,89-4,94 (d, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,04-3,06 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,50-2,66 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,36-1,78 (m, 9H), 1,29-1,32 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 354,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,38%.

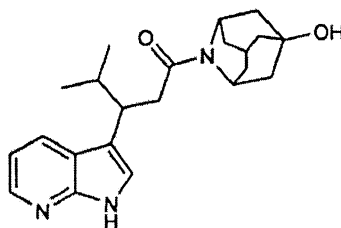
Ví dụ 89: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)propan-1-on (89)



(89)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (89): Hợp chất có công thức (89) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (89). LC-MS: (M+H)⁺ = 402,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,83%.

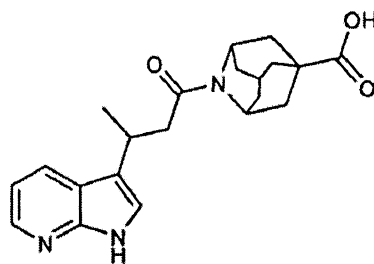
Ví dụ 90: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-metyl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pentan-1-on (90)



(90)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (90): Hợp chất có công thức (90) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng ete dầu mỏ:ethyl axetat (theo tỷ lệ 1:4) làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (90). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 11,48-11,50 (d, 1H), 8,28-8,33 (t, 1H), 8,14-8,16 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 4,75-4,80 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 2,63-2,69 (m, 3H), 2,12-2,20 (d, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,36-1,70 (m, 9H), 0,89-0,93 (m, 3H), 0,77-0,81 (m, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 368,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,67%.

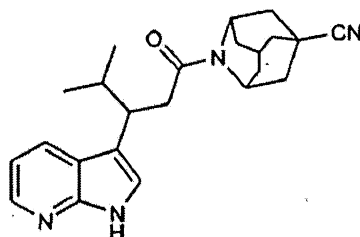
Ví dụ 91: axit 2-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carboxylic (91)



(91)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (91): Hợp chất có công thức (91) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 26 (sơ đồ 4). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (91). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 11,09 (s, 1H), 8,08-8,13 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 3,64-3,72 (m, 2H), 2,66-2,74 (t, 1H), 2,36-2,41 (m, 1H), 2,01-2,04 (d, 1H), 1,80-1,84 (d, 1H), 1,48-1,70 (m, 8H), 1,43-1,45 (d, 3H), 1,18-1,22 (m, 1H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 368,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,93%.

Ví dụ 92: 2-[4-metyl-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pentanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carbonitril (92)

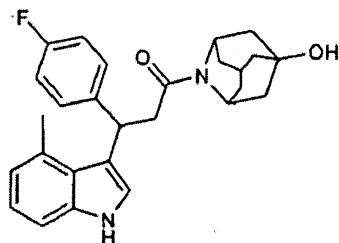


(92)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (92): Hợp chất có công thức (92) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (92). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 10,75-10,78 (d, 1H), 8,18-8,25 (m, 2H), 7,19-7,20 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,33-3,35 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 1,97-2,02 (m, 4H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,09-1,68 (m, 5H), 0,90-0,92 (m, 3H), 0,77-0,79 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 377,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,71%.

Ví dụ 93: 3-(4-florophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-2-yl)-3-(4-

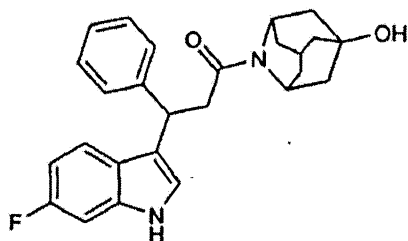
methyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (93)



(93)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (93): Hợp chất có công thức (93) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (93). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,91 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,12-7,15 (d, 1H), 7,01-7,06 (t, 2H), 6,85-6,902 (t, 1H), 6,58-6,60 (d, 1H), 4,99-5,02 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,58-4,66 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 2,95-2,97 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,28-1,65 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 433,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,79%.

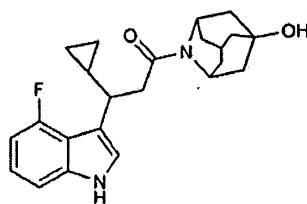
Ví dụ 94: 3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenylpropan-1-on (94)



(94)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (94): Hợp chất có công thức (94) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (94). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,94 (s, 1H), 7,30-7,32 (m, 4H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,04-7,13 (m, 2H), 6,69-6,75 (t, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,56-4,65 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,02-3,05 (m, 2H), 2,06-2,13 (d, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,20-1,59 (m, 8H). LC-MS: (M+H)⁺ = 419,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,86%.

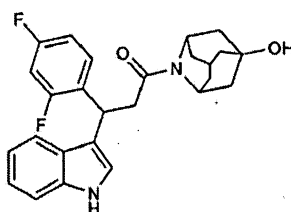
Ví dụ 95: 3-xyclopropyl-3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.^{3,7}]-1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-on (95)



(95)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (95): Hợp chất có công thức (95) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (95). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 6,93-7,08 (m, 3H), 6,66-6,73 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 2,94-3,04 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,08-2,20 (d, 1H), 1,21-1,67 (m, 10H), 0,76-0,97 (m, 1H), 0,49-0,53 (m, 1H), 0,26-0,32 (m, 2H), 0,05-0,07 (m, 1H). LC-MS: (M+H)⁺ = 383,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,02%.

Ví dụ 96: 3-(2,4-điflorophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (96)

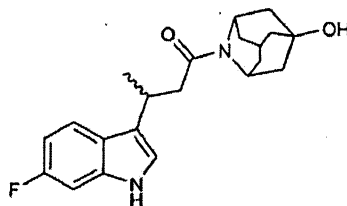


(96)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (96): Hợp chất có công thức (96) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (96). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,90 (s, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,11-7,15 (t, 1H), 6,97-7,05 (t, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 4,93 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,62-4,64 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,72-3,11 (m, 2H), 2,14-2,27 (m, 1H), 1,24-1,66 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 437,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,20%.

Ví dụ 97: 3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-1^{3,7}]dec-2-yl)bu-

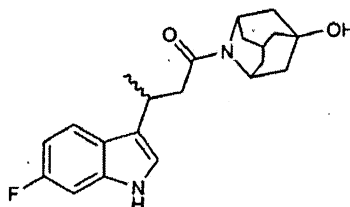
tan-1-on pic-1 (97)



(97)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (97) (pic-1): Dạng triệt quang của hợp chất có công thức (79) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng cột sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (97) (pic-1). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,78-6,84 (t, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,52-3,96 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,11-2,22 (d, 1H), 1,60 (m, 6H), 1,36-1,39 (m, 6H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,22%; Độ tinh khiết không đối xứng: 100% (thời gian lưu (RT) = 15,45 phút); Cột: Chiralpak IC, 4,6mmX250mm; Pha động: hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1,0).

Ví dụ 98: 3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on pic-) (98)

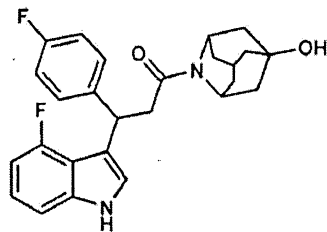


(98)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (98) (pic-2): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (79) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng cột sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (98) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,78-6,84 (t, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,11-2,22 (d, 1H), 1,54-1,69 (m, 9H), 1,36-1,38 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,14%; Độ tinh khiết không đối xứng: 99,35% (thời gian lưu (RT) = 19,0 phút); Cột: Chiralpak IC, 4,6mmX250mm; Pha động: hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1,0).

Ví dụ 99: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-(4-florophenyl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3-

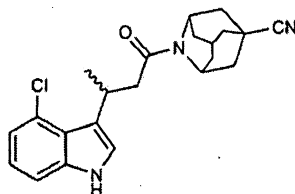
.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-on (99)



(99)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (99): Hợp chất có công thức (99) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (99). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11,19-11,23 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27-7,29 (t, 2H), 7,12-7,14 (d, 1H), 6,93-7,05 (m, 3H), 6,58-6,65 (m, 1H), 4,80-4,84 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,59-4,65 (d, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,96-3,11 (m, 2H), 2,08-2,16 (d, 1H), 1,29-1,65 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 437,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,01%.

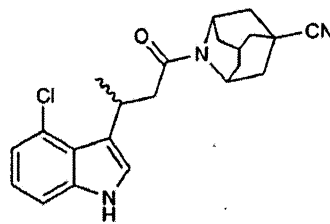
Ví dụ 100: 2-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carbonitril pic-1 (100):



(100)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (100) (pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (59) được tách bằng cột không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (100) (pic-1). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,06 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 1,60-1,12 (m, 11H), 1,37-1,40 (m, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 382,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,74%; Độ tinh khiết không đối xứng: 100% (thời gian lưu (RT) = 16,17 phút); Cột: Chiralpak IC, 4,6mmX250mm; Pha động: hexan:i-PrOH:DCM (7,5:1,5:1,0).

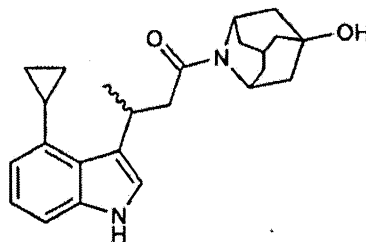
Ví dụ 101: 2-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carbonitril pic-2 (101):



(101)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (101) (pic-2): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (59) được tách bằng cột không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (101) (pic-2). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,07 (s, 1H), 7,00-7,04 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 1,60-2,12 (m, 11H), 1,37-1,40 (m, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 382,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,08%; Độ tinh khiết không đối xứng: 100% (thời gian lưu (RT) = 30,89 phút); Cột: Chiralpak IC, 4,6mmX250mm; Pha động: hexan:i-PrOH:DCM (7,5:1,5:1,0).

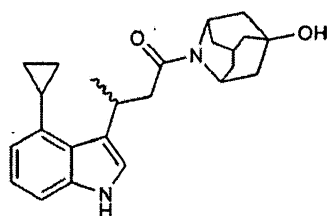
Ví dụ 102: 3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-yl)butan-1-on pic-1 (102):



(102)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (102) (pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (41) được tách bằng cột không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (102) (pic-1). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,80 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 6,88-6,963 (t, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,01-4,06 (m, 1H), 2,67-2,72 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 1,43-1,68 (m, 11H), 1,27-1,30 (d, 3H), 0,89-0,95 (m, 2H), 0,73-0,86 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 379,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,53%; Độ tinh khiết không đối xứng: 100% (thời gian lưu (RT) = 15,36 phút); Cột: Chiralpak IC, 4,6mmX250mm; Pha động: hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1,0).

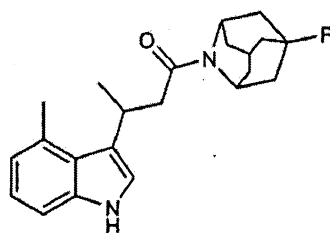
Ví dụ 103: 3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-yl)butan-1-on pic-2 (103):



(103)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (103) (pic-2): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (41) được tách bằng cột không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (103) (pic-2). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,80 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 2,67-2,72 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 1,43-1,68 (m, 11H), 1,27-1,30 (d, 3H), 0,83-0,95 (m, 2H), 0,70-0,74 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 379,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,43%; Độ tinh khiết không đối xứng: 100% (thời gian lưu (RT) = 22,17 phút); Cột: Chiralpak IC, 4,6mmX250mm; Pha động: hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1,0).

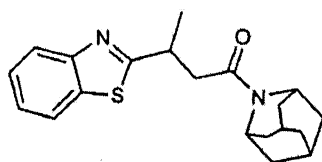
Ví dụ 104: 1-(5-flo-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (104):



(104)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (104): Hợp chất có công thức (104) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (24) (sơ đồ 12). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng hexan: EtOAc làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (104). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,79 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 6,87-6,92 (mt, 1H), 6,67-6,69 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,27-2,36 (m, 2H), 1,42-1,93 (m, 10H), 1,24-1,26 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 355,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,31%.

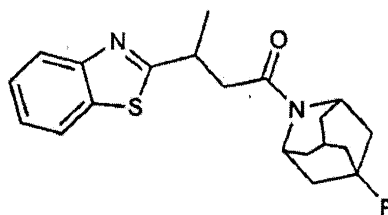
Ví dụ 105: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(1,3-benzothiazol-2-yl)butan-1-on (105):



(105)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (105): Hợp chất có công thức (105) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng hexan:EtOAc làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (105). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,87-7,89 (d, 1H), 7,74-7,77 (d, 1H), 7,33-7,38 (tm 1H), 7,23-7,28 (t, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,65-3,89 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H), 2,55-2,57 (m, 1H), 1,66-2,01 (m, 12H), 1,33-1,35 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 341,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,67%.

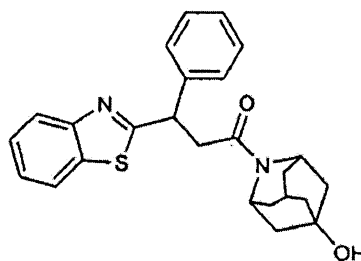
Ví dụ 106: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-fluoro-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (106):



(106)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (106): Hợp chất có công thức (106) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (24) (sơ đồ 12). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng hexan: EtOAc làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (106). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,85-7,88 (d, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,36 (d, 1H), 1,50-1,88 (m, 10H), 1,42-1,47 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 359,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,97%.

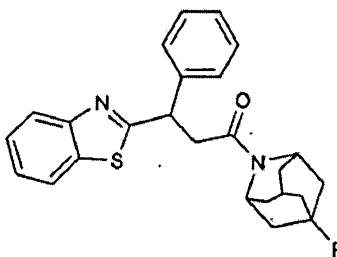
Ví dụ 107: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenylpropan-1-on (107):



(107)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (107): Hợp chất có công thức (107) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được hợp chất có công thức (107). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,91-8,00 (m, 2H), 7,22-7,50 (m, 7H), 4,95-5,00 (m, 1H), 4,64-4,69 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 1,23-1,79 (m, 10H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 419,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,70%.

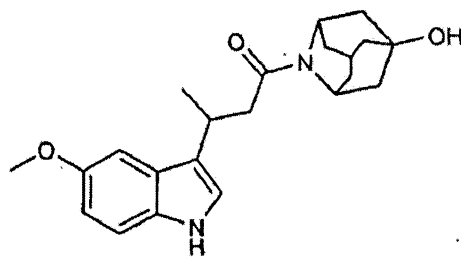
Ví dụ 108: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-fluoro-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenylpropan-1-on (108):



(108)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (108): Hợp chất có công thức (108) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (24) (sơ đồ 12). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng hexan:EtOAc làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (108). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,90-8,00 (m, 2H), 7,22-7,50 (m, 7H), 4,95-5,01 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,53-3,61 (m, 1H), 2,96-3,09 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 1,23-1,79 (m, 10H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 421,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,61%.

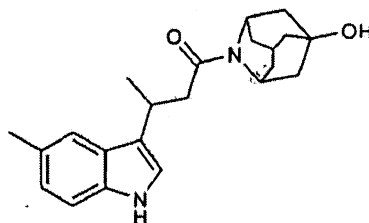
Ví dụ 109: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (109):



(109)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (109): Hợp chất có công thức (109) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (109). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,61 (s, 1H), 7,18-7,22 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59-4,64 (d, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,37-3,40 (m, 1H), 2,63-2,72 (m, 2H), 2,07-2,37 (m, 1H), 1,27-1,65 (m, 13H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 369,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,14%.

Ví dụ 110: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(5-metyl-1H-indol-3-yl)butan-1-on (110):

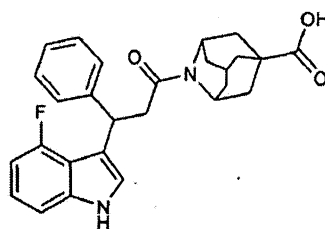


(110)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (110): Hợp chất có công thức (110) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (110). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,62 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18-7,21 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85-6,88 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,61-4,65 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,10-2,27 (m, 1H), 1,27-1,66 (m, 13H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 353,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,0%.

Ví dụ 111: axit 2-[3-(4-flo-1H-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]

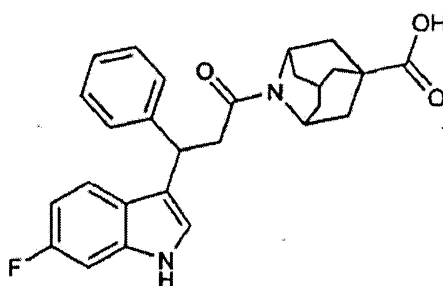
⁷]decan-5-carboxylic (111):



(111)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (111): Hợp chất có công thức (111) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (111), ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,17 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17-7,31 (m, 4H), 7,05-7,14 (m, 2H), 6,92-6,99 (m, 1H), 6,57-6,64 (m, 1H), 4,81-4,86 (t, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,00-3,07 (m, 2H), 1,30-2,07 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 447,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,60%.

Ví dụ 112: axit 2-[3-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carboxylic (112):

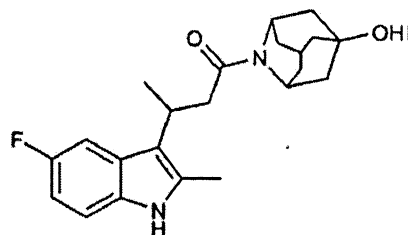


(112)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (112): Hợp chất có công thức (112) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (112). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,19 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 7,30-7,33 (m, 4H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H), 6,69-6,74 (m, 1H), 4,61-4,66 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,02-3,05 (d, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,32-2,08 (m, 9H). LC-MS: (M+H)⁺ = 447,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,93%.

Ví dụ 113: 3-(5-flo-2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-

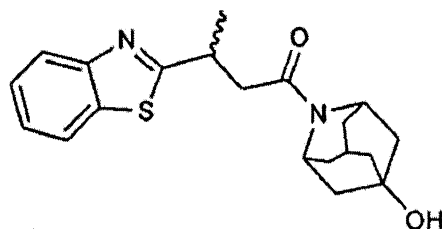
dec-2-yl)butan-1-on (113):



(113)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (113): Hợp chất có công thức (113) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (113). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 10,74 (s, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,73-6,80 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,97-2,14 (d, 1H), 0,74-1,60 (m, 13H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 371,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,40%.

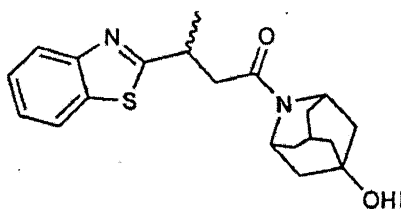
Ví dụ 114: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on Pic-1 (114):



(114)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (114) (pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (84) được tách bằng cột sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (114) (pic-1). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,86-7,89 (d, 1H), 7,75-7,78 (d, 1H), 7,34-7,39 (t, 1H), 7,24-7,29 (t, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 2,99-3,07 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,22-2,27 (m, 1H), 1,43-1,75 (m, 14H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,8%; Độ tinh khiết không đối xứng: 100% (thời gian lưu (RT) = 16,99 phút); Cột: Chiralpak IC, 4,6mmX250mm; Pha động: hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 7:2:1).

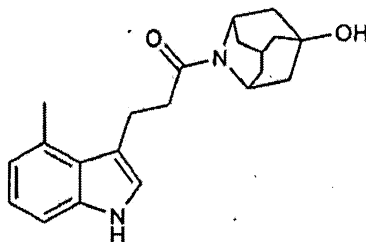
Ví dụ 115: 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on Pic-2 (115):



(115)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (115) (pic-2): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (84) được tách bằng cột sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng để tạo ra hợp chất có công thức (115) (pic-2). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,86-7,89 (d, 1H), 7,75-7,78 (d, 1H), 7,34-7,39 (t, 1H), 7,24-7,29 (t, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 2,99-3,07 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,22-2,27 (m, 1H), 1,43-1,76 (m, 14H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 357,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,85%; Độ tinh khiết không đối xứng: 100% (thời gian lưu (RT) = 23,47 phút); Cột: Chiralpak IC, 4,6mmX250mm; Pha động: hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 7:2:1).

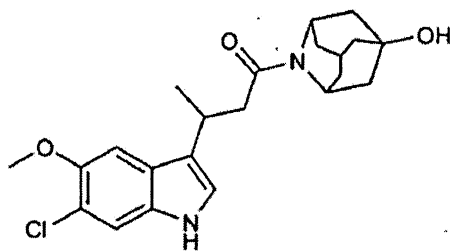
Ví dụ 116: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)propan-1-on (116):



(116)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (116): Hợp chất có công thức (116) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (116), $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,10-7,13 (d, 1H), 6,96-7,01 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,76-6,78 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,18-3,23 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,58-2,63 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,49-1,74 (m, 11H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 339,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,46%.

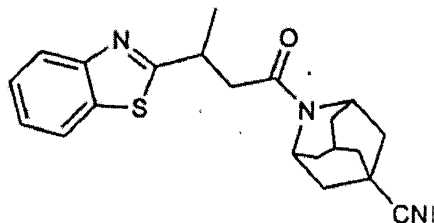
Ví dụ 117: 3-(6-clo-5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-2-yl)butan-1-on (117):



(117)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (117): Hợp chất có công thức (117) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (117). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,85 (brs, 1H), 7,30-7,31 (d, 1H), 7,09 (brs, 1H), 6,92-6,93 (m, 1H), 4,98 (brs, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,10 (brs, 1H), 1,41-1,70 (m, 10H), 1,35-1,38 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 403,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,36%.

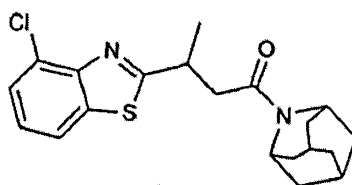
Ví dụ 118: 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azabicyclo[3.3.1.^{3,7}]decan-5-carbonitril (118):



(118)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (118): Hợp chất có công thức (118) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (118). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,84-7,89 (dd, 1H), 7,76-7,78 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 4,86 (brs, 1H), 4,23 (brs, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 1H), 2,49-2,59 (m, 1H), 1,90-2,18 (m, 8H), 1,63-1,76 (m, 3H), 1,45 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 366,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,68%.

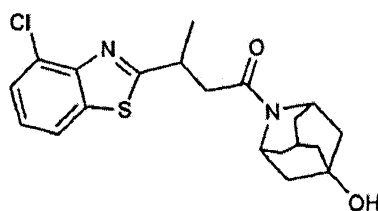
Ví dụ 119: 1-(2-azabicyclo[3.3.1.^{3,7}]decan-2-yl)-3-(4-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)butan-1-on (119):



(119)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (119): Hợp chất có công thức (119) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng hexan:EtOAc làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (119). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,64-7,67 (d, 1H), 7,36-7,39 (d, 1H), 7,15-7,21 (dd, 1H), 4,74 (brs, 1H), 4,10 (brs, 1H), 3,85-3,92 (q, 1H), 3,04-3,11 (dd, 1H), 2,53-2,61 (dd, 1H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,65-1,79 (m, 10H), 1,45 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 375,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,71%.

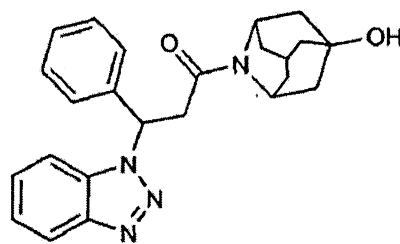
Ví dụ 120: 3-(4-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (120):



(120)

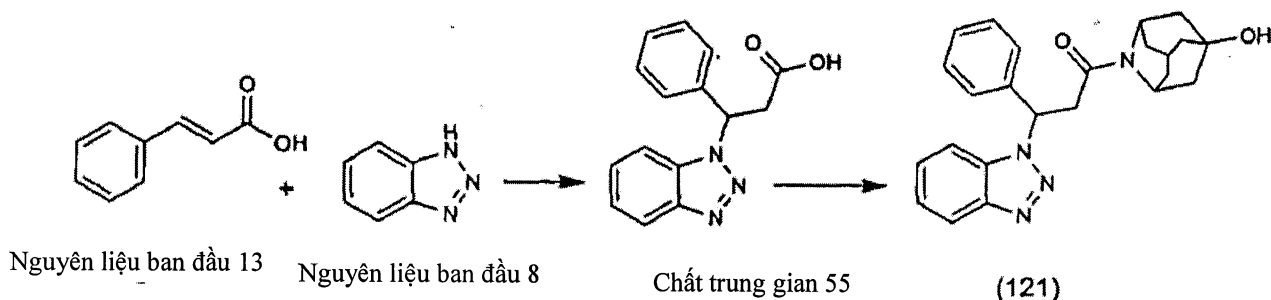
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (120): Hợp chất có công thức (120) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (120). ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,02-8,05 (d, 1H), 7,56-7,58 (d, 1H), 7,36-7,41 (t, 1H), 4,65-4,72 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,80-3,20 (m, 2H), 1,45-2,22 (m, 11H), 1,39-1,42 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 391,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,58%.

Ví dụ 121: 3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-phenylpropan-1-on (121):



(121)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 24

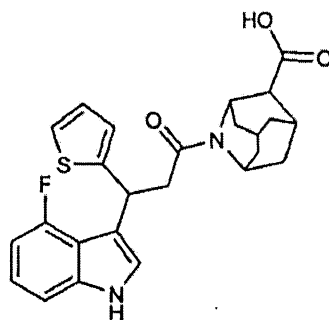


Quy trình tổng hợp axit 3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-3-phenylpropanoic (chất trung gian 55):

Ống nghiệm chịu áp ACE loại dung tích 30ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp nguyên liệu ban đầu 13 (2g, 13,4mmol) và nguyên liệu ban đầu 8 (4,8g, 40,4mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 150°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột kết hợp cực nhanh rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 55 (2,1g).

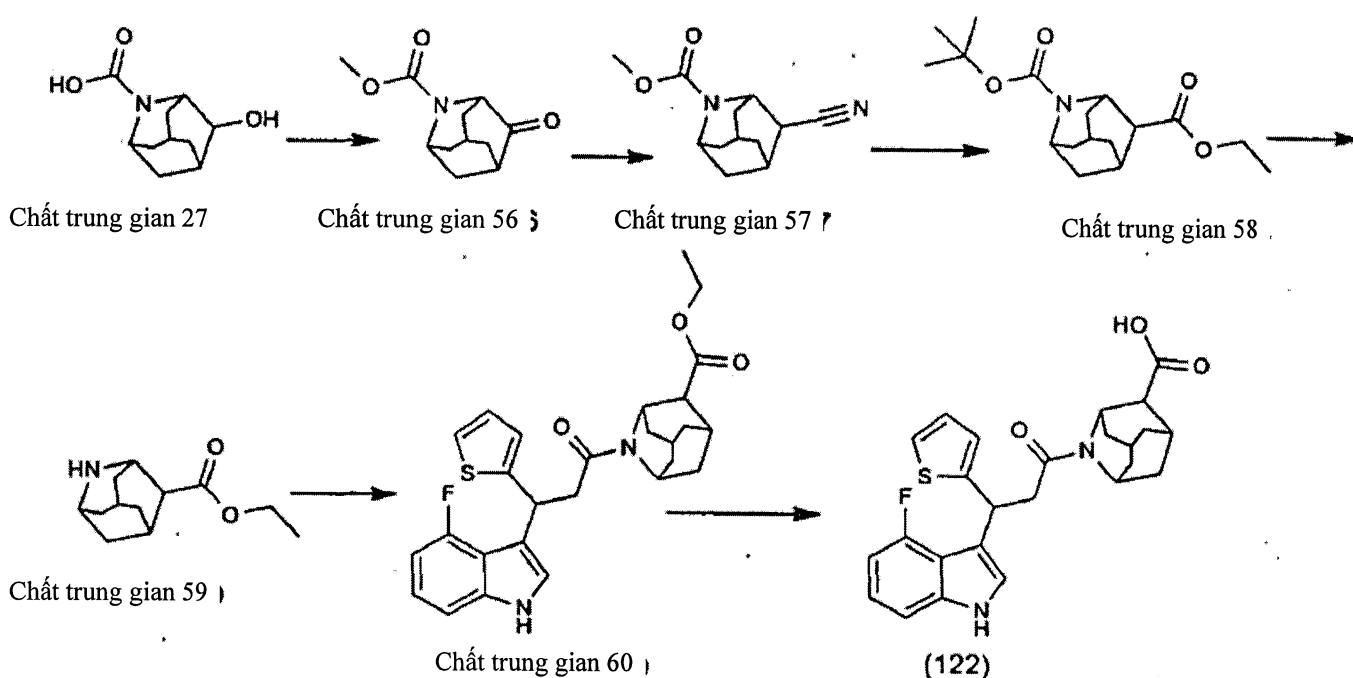
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (121): chất trung gian 7 (43mg, 0,28mmol) và HBTU (126mg, 0,3mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 55 (75mg, 0,28mmol) trong THF (4ml). Tiếp theo là bổ sung DIPEA (108mg, 0,84mmol) vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, khô thu được trước hết được tôi bằng nước, sau đó được chiết bằng etyl axetat và sau đó được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra hợp chất có công thức (121) (40mg) ở dạng rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7,99-8,02 (d, 1H), 7,88-7,91 (d, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,24-7,39 (m, 3H), 6,52-6,54 (d, 1H), 4,66-4,67 (d, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 3,23-3,25 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,23-1,67 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 403,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,95%.

Ví dụ 122: axit 2-[3-(4-fluor-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]-2-azatrixyclo-[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-carboxylic (122):



(122)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 25



Quy trình tổng hợp methyl 4-oxo-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-carboxylat (chất trung gian 56):

PCC (1,01g, 4,7mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 27 (0,5g, 2,3mmol) trong DCM (10ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, khối thu được được tôi bằng nước và chiết bằng DCM. lớp hữu cơ được rửa bằng 10% NaHCO₃ dung dịch và cô. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 56 (230mg).

Quy trình tổng hợp methyl 4-xyano-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-carboxylat (chất trung gian 57):

t-BuOK (0,37g, 3,30mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất

trung gian 56 (0,23g, 1,1mmol) và Tos MIC (0,3g, 1,5mmol) trong DME:EtOH (theo tỷ lệ 5ml:0,2ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc. phần dịch lọc được cô để tạo ra chất trung gian 57 (230mg).

Quy trình tổng hợp 2-*tert*-butyl 4-ethyl 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2,4-đicarboxylat (chất trung gian 58):

Bình đáy tròn loại có dung tích 100ml có lắp thanh khuấy từ tính được nạp chất trung gian 57 (0,23g, 1,04mmol), và dung dịch H₂SO₄ 5N (25ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong khoảng thời gian 36 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (được theo dõi theo phương pháp LC-MS), hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch HCl đậm đặc được bổ sung vào hỗn hợp đã được làm nguội, tiếp theo bổ sung EtOH vào. Sau đó, hỗn hợp này được đun nóng ở 90°C trong thời gian 16 giờ. Khối thu được được tôi bằng nước, kiểm hóa bằng natri cacbonat và rửa bằng DCM. Lớp nước được pha loãng bằng THF (40ml) mà TEA (5ml) và Boc-anhydrit (0,360g, 1,4mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat và cô. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 58 (130mg).

Quy trình tổng hợp etyl 2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-carboxylat. Muối của axit trifloaxetic (chất trung gian 59):

TFA (0,1g, 0,8mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 58 (0,13g, 0,4mmol) trong DCM (5ml), ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng hoàn thành (phản ứng được theo dõi theo phương pháp LC-MS), khối thu được được cô, tiếp theo là nghiền cùng với hỗn hợp gồm hexan:ete (theo tỷ lệ 1:1) để tạo ra chất trung gian 59 (130mg).

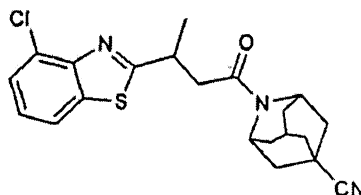
Quy trình tổng hợp etyl 2-[3-(4-*flo*-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-carboxylat (chất trung gian 60):

Chất trung gian 60 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng hexan:EtOAc làm chất rửa giải để thu được chất trung gian 60.

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (122): Hợp chất có công thức (122)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,30-9,30 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 6,87-6,89 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 2H), 6,62-6,65 (m, 1H), 6,46-6,56 (m, 1H), 5,02-5,33 (m, 1H), 4,34-4,73 (m, 1H), 3,99-4,12 (m, 1H), 2,92-3,61 (m, 2H), 1,45-2,64 (m, 11H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 453,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,96%.

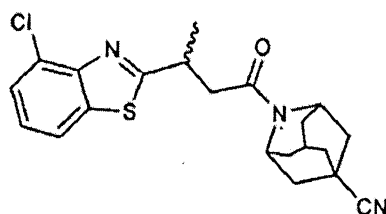
Ví dụ 123: 2-[3-(4-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-decan-5-carbonitril (123):



(123)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (123): Hợp chất có công thức (123) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng hexan:EtOAc làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (123). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,65-7,67 (d, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,11-3,20 (m, 1H), 2,48-2,58 (m, 1H), 1,55-2,15 (m, 11H), 1,45-1,47 (m, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 400,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,66%.

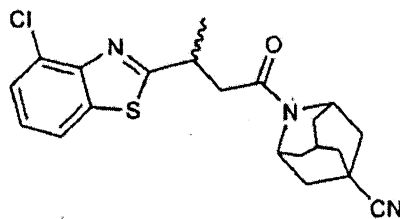
Ví dụ 124: 2-[3-(4-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-decan-5-carbonitril Hợp chất có công thức (124) pic 1:



(124) Pic 1

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (124) (pic-1): hợp chất triet quang hợp chất có công thức (123) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (124) (pic-1). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 400,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,31%; cột không đối xứng, chiralpak IC, 4,6mmX250m; Pha động:hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 7:2:1); thời gian lưu = 23,47 phút.

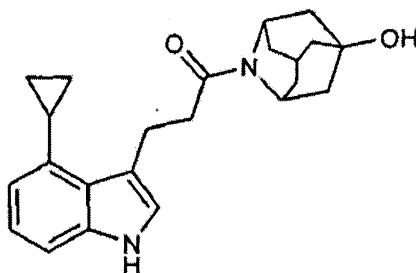
Ví dụ 125: 2-[3-(4-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-an-5-carbonitril Hợp chất có công thức (125) pic 2:



(125) pic 2

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (125) (pic-2): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (123) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (125) pic-2 (125). LC-MS: (M+H)⁺ = 400,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,74%; cột không đối xứng, Chiralpak IC, 4,6mmX250m; Pha động:hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 7:2:1); thời gian lưu = 27,72 phút.

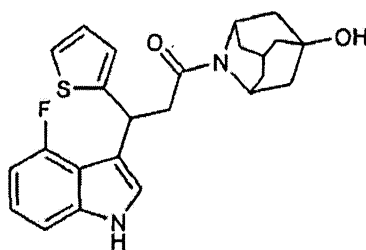
Ví dụ 126: 3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-on (126):



(126)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (126): Hợp chất có công thức (126) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (126). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,00 (brs, 1H), 7,09-7,12 (d, 1H), 6,96-7,01 (t, 1H), 6,93-6,94 (d, 1H), 6,64-6,66 (1H, d), 5,01 (brs, 1H), 4,14 (brs, 1H), 3,31-3,36 (t, 2H), 2,65-2,70 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,23 (brs, 1H), 1,45-1,73 (m, 10H), 0,88-0,94 (m, 2H), 0,74-0,81 (M, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 365,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,22%.

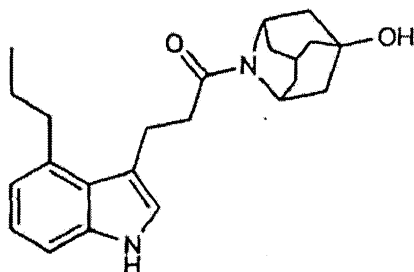
Ví dụ 127: 3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-on (127):



(127)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (127): Hợp chất có công thức (127) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (127). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8,34 (brs, 0,5H), 8,30 (brs, 0,5H), 6,99-7,06 (m, 2H), 6,96-6,97 (m, 2H), 6,81-6,83 (m, 2H), 6,61-6,68 (m, 1H), 5,14-5,20 (m, 1H), 4,94 (brs, 1H), 4,23 (brs, 1H), 3,02-3,20 (m, 2H), 2,14 (brs, 1H), 1,35-1,70 (m, 10H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 425,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,56%.

Ví dụ 128: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-propyl-1H-indol-3-yl)propan-1-on (128):

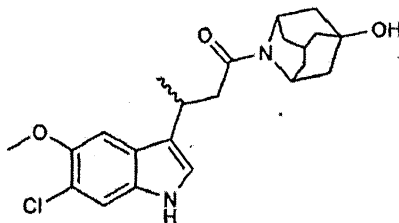


(128)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (128): Hợp chất có công thức (128) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (128). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,99 (brs, 1H), 7,10 đến 7,13 (d, 1H), 6,99-7,04 (t, 1H), 6,91-6,92 (d, 1H), 6,80-6,82 (d, 1H), 5,02 (brs, 1H), 4,13 (brs, 1H), 3,14-3,19 (t, 2H), 2,87-2,92 (t, 2H), 2,59-2,64 (m, 2H), 2,24 (brs, 1H), 1,53-1,74 (m, 12H), 0,93-0,98 (t, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 367,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,54%.

Ví dụ 129: 3-(6-clo-5-metox-1H-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo

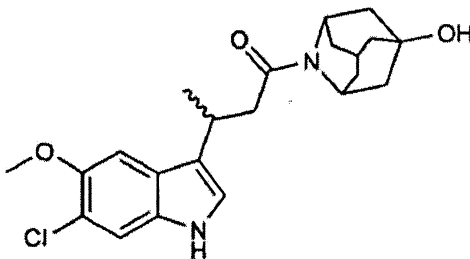
[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (129) pic 1:



(129) pic 1

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (129) (Pic-1): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (117) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (129) (pic-1). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,85 (brs, 1H), 7,30-7,31 (d, 1H), 7,09 (brs, 1H), 6,92-6,93 (m, 1H), 4,98 (brs, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,10 (brs, 1H), 1,41-1,70 (m, 10H), 1,35-1,38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 403,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,32%; Cột không đối xứng: Chiralpak IC, 4,6mmX250mm; Pha động: hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 7:2:1); thời gian lưu = 11,65 phút.

Ví dụ 130: 3-(6-clo-5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo-[3.3.1.1^{3,7}] dec-2-yl)butan-1-on (130) pic 2:

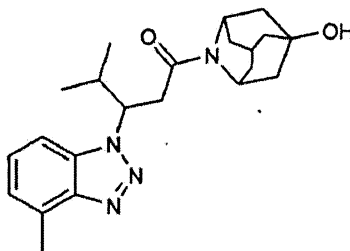


(130) pic2

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (130) (pic-2): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (117) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (130) (pic-2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,85 (brs, 1H), 7,30-7,31 (d, 1H), 7,09 (brs, 1H), 6,92-6,93 (m, 1H), 4,98 (brs, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,10 (brs, 1H), 1,41 đến 1,70 (m, 10H), 1,35-1,38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 403,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,76%; Cột không đối xứng: Chiralpak IC, 4,6mmX250mm; Pha động: hexan:i-PrOH:DCM (theo tỷ lệ 7:2:1); thời gian lưu = 14,60

phút.

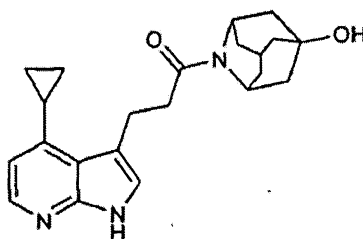
Ví dụ 131: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-metyl-3-(4-metyl-1*H*-benzotriazol-1-yl)pentan-1-on (131):



(131)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (131): Hợp chất có công thức (131) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (131). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,40 (d, 1H), 7,26-7,31 (t, 1H), 7,02-7,04 (d, 1H), 5,00-5,06 (m, 1H), 4,81 (brs, 1H), 4,25 (brs, 1H), 3,47-3,65 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,10 brs, 1H), 1,35-1,75 (m, 10H), 0,96-0,98 (d, 3H), 0,72-0,74 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 383,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,65%.

Ví dụ 132: 3-(4-xyclopropyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (132):

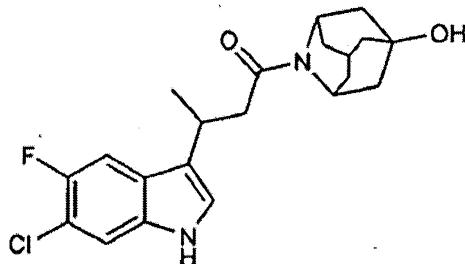


(132)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (132): Hợp chất có công thức (132) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (132). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9,30 (brs, 1H), 8,03-8,05 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,47-6,49 (d, 1H), 5,02 (brs, 1H), 4,21 (brs, 1H), 4,01 (brs, 1H), 2,73-2,78 (m, 1H), 2,33-2,49 (m, 2H), 2,26 (brs, 1H), 1,42-1,75 (m, 10H), 1,35-

1,37 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 380,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,45%.

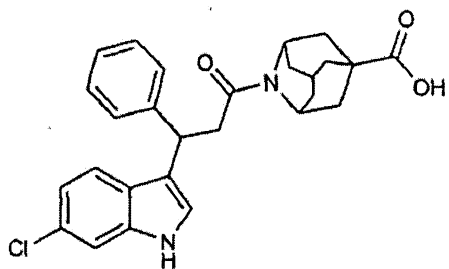
Ví dụ 133: 3-(6-clo-5-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]de-c-2-yl)butan-1-on (133):



(133)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (133): Hợp chất có công thức (133) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (133). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,91 (brs, 1H), 7,31-7,34 (d, 1H), 7,28-7,30 (d, 1H), 6,99-7,00 (d, 1H), 4,98 (brs, 1H), 4,10 (brs, 1H), 3,47-3,54 (q, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,15 (brs, 1H), 1,40-1,71 (m, 10H), 1,34-1,36 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 391,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,57%.

Ví dụ 134: axit 2-[3-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carboxylic (134):

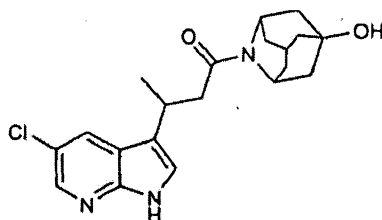


(134)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (134): Hợp chất có công thức (134) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (134). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): . δ 12,34 (brs,

1H), 11,03 (s, 1H), 7,10-7,40 (m, 8H), 6,84-6,91 (m, 1H), 4,66 (brs, 2H), 4,30 (brs, 1H), 3,01-3,10 (m, 2H), 2,05 (brs, 1H), 1,55-1,98 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 463,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,58%.

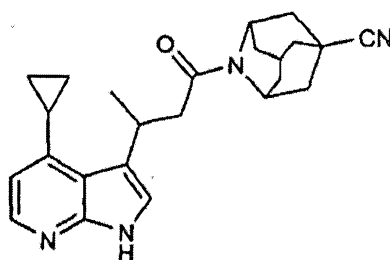
Ví dụ 135: 3-(5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (135):



(135)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (135): Hợp chất có công thức (135) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (135). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9,15 (brs, 0,5H), 9,01 (brs, 1H), 8,15-8,16 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,09-7,10 (d, 1H), 4,97 (brs, 1H), 4,10 (brs, 1H), 3,51-3,58 (q, 1H), 2,61-2,68 (dd, 1H), 2,42-2,50 (dd, 1H), 2,24 (brs, 0,5H), 2,14 (brs, 0,5H), 1,44 (1,71 (m, 10H), 1,35-1,38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 374,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,36%.

Ví dụ 136: 2-[3-(4-xycloropropyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5-carbonitril (136):

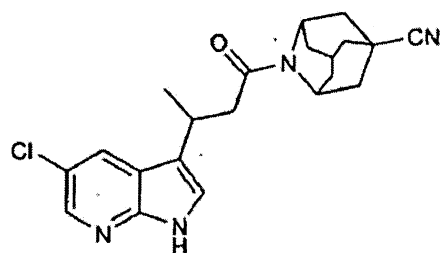


(136)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (136): Hợp chất có công thức (136) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (136). ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,28 (brs,

1H), 7,99-8,00 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,52-6,53 (d, 1H), 4,72 (brs, 1H), 4,29 (brs, 1H), 3,85-3,89 (m, 1H), 2,55-2,72 (m, 3H), 2,09 (brs, 1H), 1,45-1,99 (m, 10H), 1,28-1,30 (d, 3H), 1,00-1,05 (m, 2H), 0,83-0,88 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 389,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,69%.

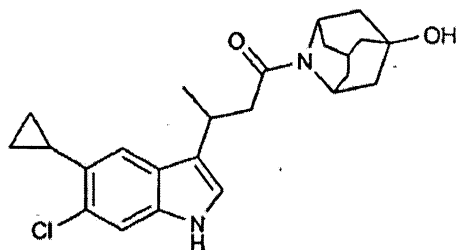
Ví dụ 137: 2-[3-(5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo [3.3.-1.1^{3,7}]đecan-5-carbonitril (137):



(137)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (137): Hợp chất có công thức (137) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (137). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,98 (brs, 0,5H), 8,88 (brs, 0,5H), 8,15-8,20 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,90 (brs, 1H), 4,00 (brs, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,58-2,62 (dd, 1H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,13-2,16 (m, 1H), 1,60-1,93 (m, 10H), 1,38-1,40 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 383,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,99%.

Ví dụ 138: 3-(6-clo-5-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.-1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (138):

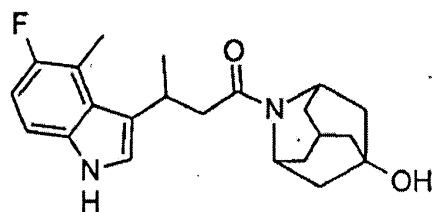


(138)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (138): Hợp chất có công thức (138) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để

thu được Hợp chất có công thức (138). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,98 (brs, 0,5H), 7,95 (brs, 0,5H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,96 (brs, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,46-3,52 (q, 1H), 2,64-2,72 (dd, 1H), 2,38-2,45 (dd, 1H), 2,21-2,24 (m, 1H), 2,08-2,14 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 9H), 1,34-1,36 (d, 3H), 0,83-0,95 (m, 2H), 0,58-0,63 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 413,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,14%.

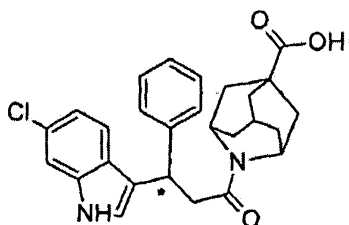
Ví dụ 139: 3-(5-flu-4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-yl)butan-1-on Hợp chất có công thức (139):



(139)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (139): Hợp chất có công thức (139) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (139). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,89 (br s, 1H), 7,00-7,05 (dd, 1H), 6,98-6,99 (d, 1H), 6,81-6,87 (t, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,84-3,93 (m, 1H), 2,65-2,71 (dd, 1H), 2,54-2,55 (d, 3H), 2,37-2,48 (dd, 1H), 2,26 (br s, 1H), 1,54-1,66 (m, 8H), 1,75 (br s, 2H), 1,39-1,43 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 371,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,42%.

Ví dụ 140: axit 2-[3-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.-1.1^{3,7}]đecan-5-carboxylic (pic-1) (140):

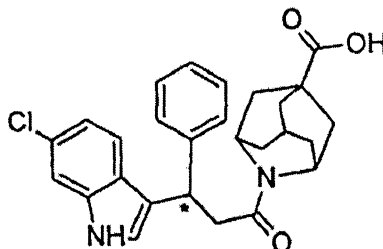


(140)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (140): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (134) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (140). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,34 (brs, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,10-7,40 (m, 8H), 6,84-6,91 (m, 1H), 4,66 (brs, 2H), 4,30 (brs, 1H),

3,01-3,10 (m, 2H), 2,05 (brs, 1H), 1,55-1,98 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 463,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,56%; Thời gian lưu không đối xứng = 7,95 phút [cột: ChiralPak IC, Pha động: hexan: IPA: DCM (theo tỷ lệ 7:2:1)].

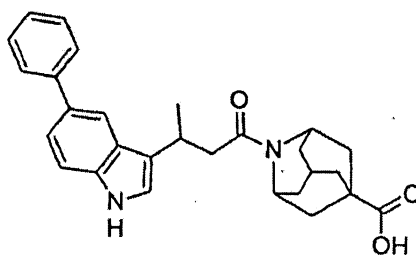
Ví dụ 141: axit 2-[3-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carboxylic (pic-2) (141):



(141)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (141): Chất triệt quang của hợp chất có công thức (134) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức (141). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,34 (brs, 1H), 11,03 (s, 1H), 7,10-7,40 (m, 8H), 6,84-6,91 (m, 1H), 4,66 (brs, 2H), 4,30 (brs, 1H), 3,01-3,10 (m, 2H), 2,05 (brs, 1H), 1,55-1,98 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 463,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,15%; Thời gian lưu không đối xứng = 11,99 phút [cột: ChiralPak IC, Pha động: hexan: IPA: DCM (7:2:1)].

Ví dụ 142: axit 2-[3-(5-phenyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-5-carboxylic (142):

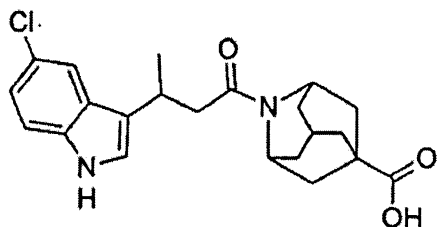


(142)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (142): Hợp chất có công thức (142) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (142). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,96 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,56-7,59 (d, 2H), 7,32-7,39 (m, 4H), 7,24-7,29 (dd, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,61-3,63 (m, 1H), 2,75-2,81 (dd, 1H), 2,48-2,52

(dd, 1H), 1,54-2,09 (m, 11H), 1,41-1,44 (dd, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 443,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,51%.

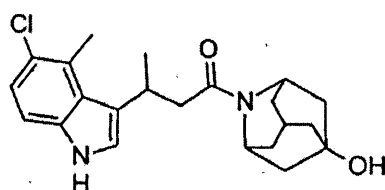
Ví dụ 143: axit 2-[3-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]đecan-5- carboxylic (143):



(143)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (143): Hợp chất có công thức (143) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (143). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,20 (br s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,30-7,34 (dd, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,67-3,78 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,43-2,47 (m, 1H), 1,39-1,97 (m, 11H), 1,29-1,31 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 401,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,21%.

Ví dụ 144: 3-(5-clo-4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-yl)butan-1-on (144):

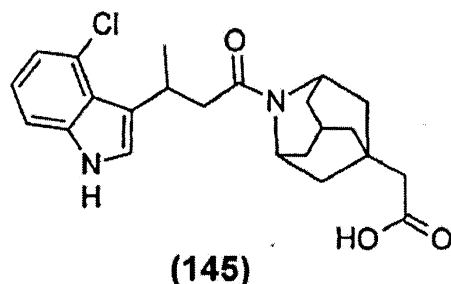


(144)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (144): Hợp chất có công thức (144) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (144). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,95 (br s, 1H), 7,09-7,12 (d, 1H), 7,03-7,06 (d, 1H), 6,93-6,98 (d, 1H), 5,03 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,88-3,90 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,27 (br s, 1H),

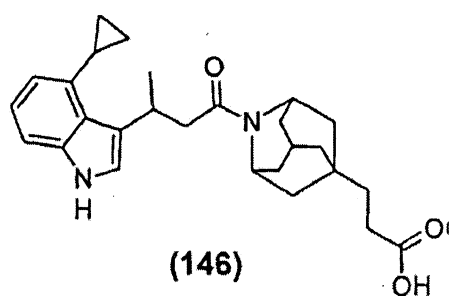
1,54-1,76 (m, 10H), 1,32-1,34 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 387,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,47%.

Ví dụ 145: axit {2-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}axetic (145):



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (145): Hợp chất có công thức (145) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (145). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,39 (br s, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 3H), 4,88 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,98-4,13 (m, 1H), 2,78-2,94 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,08 (br s, 2H), 2,04 (br s, 1H), 1,52-1,68 (m, 10H), 1,37-1,39 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 415,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,51%.

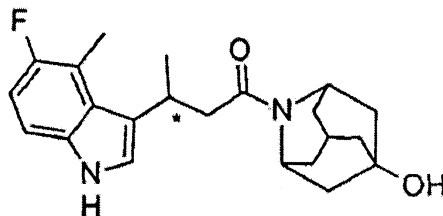
Ví dụ 146: axit 3-{2-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}propanoic (146):



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (146): Hợp chất có công thức (146) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (146). ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,01 (br s, 1H), 10,81 (br s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,12-7,15 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,56-6,58 (d, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 4,02-4,04 (m, 1H), 2,26-2,28 (m, 1H), 2,06-2,16 (m,

5H), 1,32-1,60 (m, 12H), 1,25-1,29 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,38%.

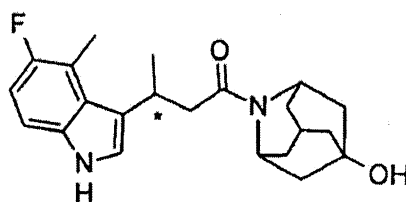
Ví dụ 147: 3-(5-flu-4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-yl)butan-1-on (pic-1) (147):



(147)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (147): hợp chất triet quang (139) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký cột điều chế không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (147). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,89 (br s, 1H), 7,00-7,05 (dd, 1H), 6,98-6,99 (d, 1H), 6,81-6,87 (t, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,84-3,93 (m, 1H), 2,65-2,71 (dd, 1H), 2,54-2,55 (d, 3H), 2,37-2,48 (dd, 1H), 2,26 (br s, 1H), 1,54-1,66 (m, 8H), 1,75 (br s, 2H), 1,39-1,43 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 371,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,98%. Thời gian lưu không đối xứng = 10,82 phút [Cột: ChiralPak IC, Pha động: hexan: THF (7:3)].

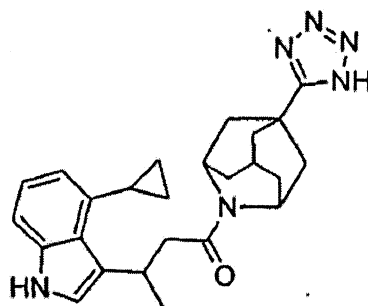
Ví dụ 148: 3-(5-flu-4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-yl)butan-1-on (pic-2) (148):



(148)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (148): hợp chất triet quang có công thức (139) được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký cột điều chế không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (148). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,89 (br s, 1H), 7,00-7,05 (dd, 1H), 6,98-6,99 (d, 1H), 6,81-6,87 (t, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,84-3,93 (m, 1H), 2,65-2,71 (dd, 1H), 2,54-2,55 (d, 3H), 2,37-2,48 (dd, 1H), 2,26 (br s, 1H), 1,54-1,66 (m, 8H), 1,75 (br s, 2H), 1,39-1,43 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 371,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,16%; Thời gian lưu không đối xứng = 9,69 phút [Cột: ChiralPak IC, Pha động: hexan: THF (7:3)].

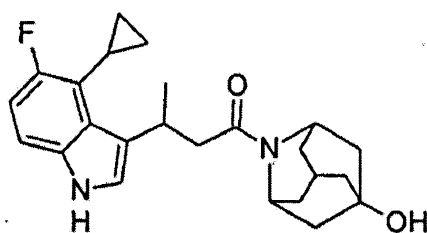
Ví dụ 149: 3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-[5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl]butan-1-on (149):



(149)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (149): Hợp chất có công thức (149) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (77) (sơ đồ 21). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (149). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,38 (br s, 0,5H), 8,25 (br s, 0,5H), 7,02-7,07 (t, 1H), 6,98-7,00 (d, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,56-6,66 (dd, 1H), 4,88-4,92 (d, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,47-3,50 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,46-2,59 (m, 1H), 2,29-2,34 (m, 1H), 2,17-2,19 (m, 1H), 1,61-2,01 (m, 10H), 1,32-1,38 (m, 3H), 0,72-0,79 (m, 2H), 0,63-0,65 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 431,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,97%.

Ví dụ 150: 3-(4-xyclopropyl-5-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.-1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (150):

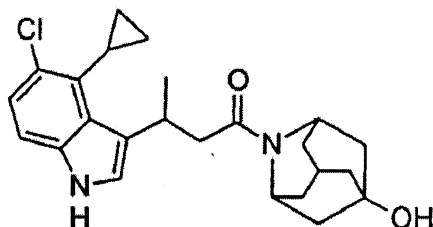


(150)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (150): Hợp chất có công thức (150) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (150). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,93 (br s, 1H), 7,04-7,06 (d, 1H), 7,01-7,02 (d, 1H), 6,74-6,84 (dd, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,21-4,24 (m,

1H), 4,20 (br s, 1H), 2,68-2,75 (dd, 1H), 2,34-2,43 (dd, 1H), 2,22-2,25 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,52-1,75 (m, 10H), 1,31-1,34 (d, 3H), 0,99-1,03 (m, 2H), 0,83-0,87 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 397,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,0%.

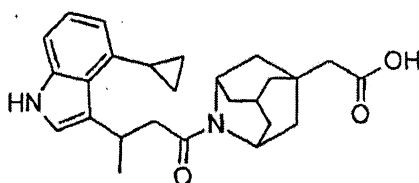
Ví dụ 151: 3-(5-clo-4-xyclopropyl-1H-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (151):



(151)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (151): Hợp chất có công thức (151) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (151). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11,04 (br s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,17-7,20 (d, 1H), 6,98-7,00 (d, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,64-4,65 (d, 1H, nhóm OH), 4,31 (br s, 1H), 4,22-4,23 (m, 1H), 2,60-2,72 (m, 2H), 2,07-2,27 (m, 2H), 1,38-1,68 (m, 10H). 1,24-1,27 (d, 3H), 0,80-0,85 (m, 2H), 0,70-0,75 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 413,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,99%.

Ví dụ 152: axit {2-[3-(4-xyclopropyl-1H-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1-^{3,7}]dec-5-yl}axetic (152):

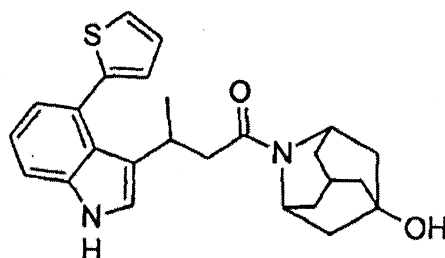


(152)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (152): Hợp chất có công thức (152) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (152). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,82 (br s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,12-7,15 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,56-6,58 (d, 1H), 4,72 (br s,

1H), 4,22 (br s, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 2,68-2,73 (m, 2H), 2,43-2,46 (m, 3H), 1,99-2,05 (m, 1H), 1,45-1,68 (m, 10H), 1,28-1,30 (d, 3H), 0,85-0,90 (m, 2H), 0,70-0,75 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 421,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,6%.

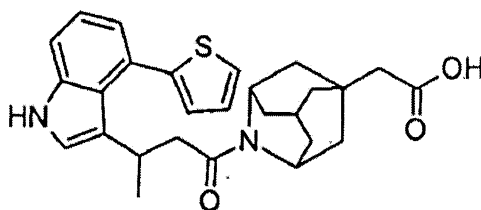
Ví dụ 153: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-on (153):



(153)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (153): Hợp chất có công thức (153) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (153). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,16 (br s, 1H), 7,31-7,34 (d, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,10-7,15 (t, 1H), 7,02-7,08 (m, 4H), 4,89 (br s, 1H), 3,80 (br s, 1H), 3,38-3,40 (m, 1H), 2,38-2,43 (m, 1H), 2,19-2,22 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 1H), 1,45-1,71 (m, 10H), 1,37-1,39 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 421,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,43%.

Ví dụ 154: axit (2-{3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butanoyl}-2-azatrixyclo[3.-3.1.1^{3,7}]dec-5-yl)axetic (154):

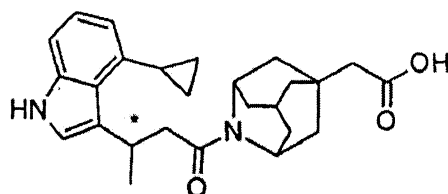


(154)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (154): Hợp chất có công thức (154) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (154). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,68 (br s, 0,5H),

8,57 (br s, 0,5H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 5H), 4,77 (br s, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,31-3,35 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,07 (br s, 1H), 1,40-1,78 (m, 13H). LC-MS: (M+H)⁺ = 463,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,86%.

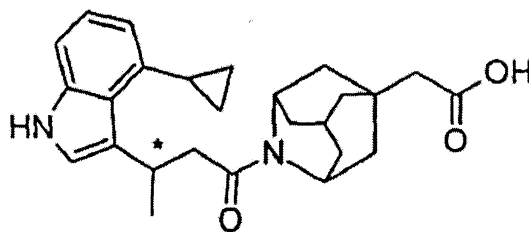
Ví dụ 155: axit {2-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1-^{3,7}]dec-5-yl}axetic (pic-1) (155):



(155)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (155): hợp chất triệt quang (152) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (155). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,98 (br s, 1H), 7,09-7,12 (d, 1H), 6,99-7,01 (d, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,66-6,78 (d, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,14-4,16 (m, 1H), 4,06 (br s, 1H), 2,75-2,82 (dd, 1H), 2,37-2,45 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 2,04 (br s, 1H), 1,52-1,71 (m, 10H), 1,36-1,38 (d, 3H), 0,90-0,95 (m, 2H), 0,76-0,81 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 421,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,67%; Thời gian lưu không đối xứng = 9,07 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:IPA:DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1)].

Ví dụ 156: axit {2-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1-^{3,7}]dec-5-yl}axetic (pic-2) (156):

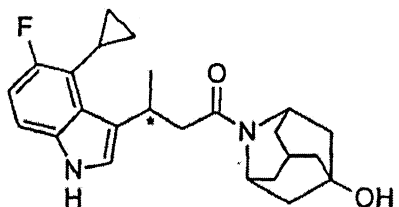


(156)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (156): hợp chất triệt quang (152) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (156). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10,82 (br s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,12-7,15 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,56-6,58 (d, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 2,68-2,73 (m, 2H), 2,43-2,46 (m, 3H), 1,99-2,05 (m, 1H), 1,45-1,68 (m, 10H), 1,28-1,30 (d, 3H), 0,85-0,90 (m, 2H), 0,70-0,75 (m, 2H).

LC-MS: (M+H)⁺ = 421,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,66%; Thời gian lưu không đối xứng = 12,93 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan: IPA: DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1)].

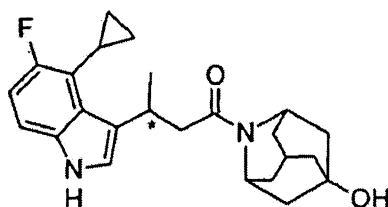
Ví dụ 157: 3-(4-xyclopropyl-5-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-1) (157):



(157)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (157) (pic-1): hợp chất triệt quang có công thức (150) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (157). LC-MS: (M+H)⁺ = 397,2; Thời gian lưu không đối xứng = 10,98 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan: IPA: DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1)].

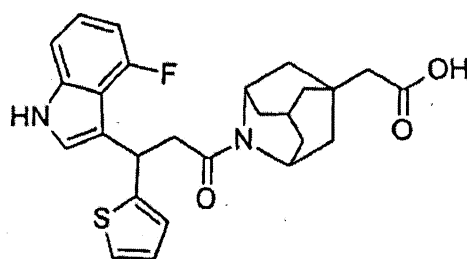
Ví dụ 158: 3-(4-xyclopropyl-5-flo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-2) (158):



(158)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (158) (pic 2): hợp chất triệt quang có công thức (150) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (157). LC-MS: (M+H)⁺ = 397,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,48%; Thời gian lưu không đối xứng = 14,93 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan: IPA: DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1)].

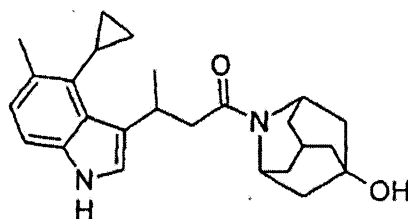
Ví dụ 159: axit {2-[3-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)propanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}axetic (159):



(159)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (159): Hợp chất có công thức (159) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (159). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 11,93 (br s, 1H), 11,21 (br s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,15-7,18 (d, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 1H), 6,63-6,70 (dd, 1H), 5,09-5,11 (t, 1H), 4,65 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,40-1,66 (m, 10H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 467,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,63%.

Ví dụ 160: 3-(4-xyclopropyl-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (160):

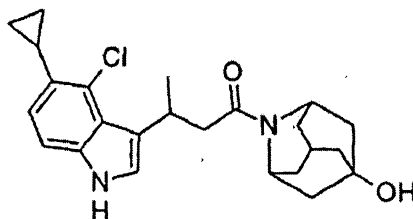


(160)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (160): Hợp chất có công thức (160) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (160). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,84 (br s, 1H), 7,04-7,07 (d, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,88-6,91 (d, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,34-4,47 (m, 1H), 4,20 (br s, 1H), 2,67-2,73 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29-2,37 (dd, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,45-1,78 (m, 10H), 1,33-1,36 (m, 3H), 1,04-1,10 (M, 2H), 0,64-0,69 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 393,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp =

98,30%.

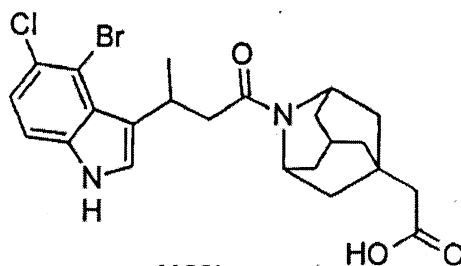
Ví dụ 161: 3-(4-clo-5-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (161):



(161)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (161): Hợp chất có công thức (161) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (161). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,03 (br s, 1H), 7,08-7,10 (d, 1H), 7,01-7,01 (d, 1H), 6,74-6,77 (d, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 4,10-4,12 (m, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,26-2,29 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,45-1,75 (m, 11H), 1,36-1,39 (d, 3H), 0,89-0,96 (m, 2H), 0,59-0,62 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 413,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,97%.

Ví dụ 162: axit {2-[3-(4-bromo-5-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}axetic (162):

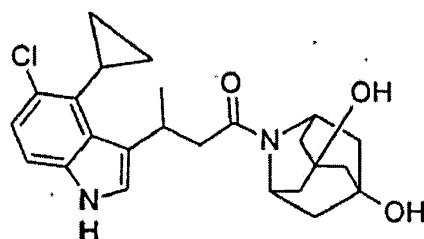


(162)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (162): Hợp chất có công thức (162) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (162). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,70 (br s, 0,5H), 8,62 (br s, 0,5H), 7,12-7,15 (d, 1H), 7,07-7,09 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 4,01 (br s, 1H), 2,72-2,85 (m, 1H), 2,45-2,60 (m, 1H), 2,29 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,50-1,75 (m, 10H). LC-MS: (M+H)⁺ = 493,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc

ký lỏng cao áp = 91,99%.

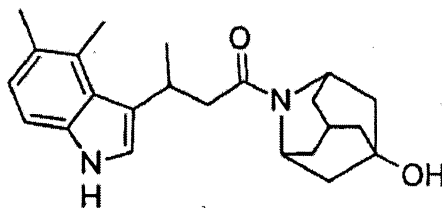
Ví dụ 163: 3-(5-clo-4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5,7-đihydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (163):



(163)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (163): Hợp chất có công thức (163) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (163). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,01 (br s, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,01-7,02 (d, 1H), 4,27-4,42 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,43 (br s, 1H), 2,62-2,77 (dd, 1H), 2,37-2,46 (dd, 1H), 2,11-2,13 (m, 1H), 1,83-1,98 (m, 4H), 1,62-1,68 (m, 4H), 1,55-1,58 (m, 2H), 1,33-1,35 (d, 3H), 1,12-1,16 (m, 2H), 0,76-0,84 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 429,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,90%.

Ví dụ 164: 3-(4,5-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (164):

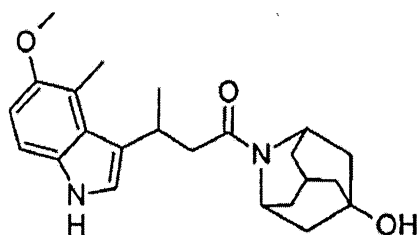


(164)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (164): Hợp chất có công thức (164) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (164). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,92 (br s, 1H), 7,01-7,03 (d, 1H), 6,91-6,93 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,03 (br s, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,92-3,95 (m, 1H), 2,68-2,74 (dd, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35-2,43 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,25 (m, 1H), 1,52-1,75 (m, 11H), 1,33-1,35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 367,2; độ tinh khiết

theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,04%.

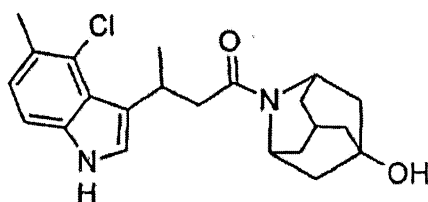
Ví dụ 165: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(5-metoxi-4-metyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-on (165):



(165)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (165): Hợp chất có công thức (165) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (165). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,77 (br s, 1H), 7,05-7,08 (d, 1H), 6,95-6,96 (d, 1H), 6,82-6,85 (d, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,87-3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,67-2,73 (dd, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,36-2,44 (dd, 1H), 2,24-2,26 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 10H), 1,33-1,35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 383,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,78%.

Ví dụ 166: 3-(4-clo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (166):

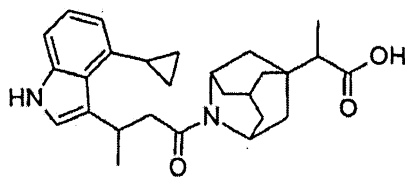


(166)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (166): Hợp chất có công thức (166) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (166). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,00 (br s, 1H), 7,08-7,10 (d, 1H), 6,98-7,00 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,09-4,11 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23-2,25 (m, 1H), 1,55-1,78 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 388,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký

lỏng cao áp = 99,97%.

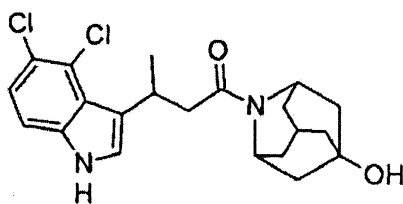
Ví dụ 167: axit 2-{2-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}propanoic (167):



(167)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (167): Hợp chất có công thức (167) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (167). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12,01 (br s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,16-7,17 (d, 1H), 7,12-7,15 (d, 1H), 6,88-6,93 (t, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,02-4,04 (m, 1H), 2,67-2,723 (m, 2H), 2,38-2,43 (m, 1H), 2,05-2,07 (m, 1H), 1,99-2,02 (m, 1H), 1,46-1,74 M, 10H), 1,28-1,30 (d, 3H), 0,95-0,98 (d, 3H), 0,83-0,88 (m, 2H), 0,70-0,74 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 435,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,54%.

Ví dụ 168: 3-(4,5-điclo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (168):

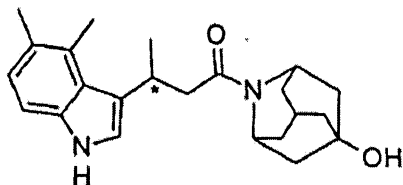


(168)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (168): Hợp chất có công thức (168) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (168). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,18 (br s, 1H), 7,10 đến 7,13 (d, 2H), 7,06-7,07 (d, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,37-2,47 (dd, 1H), 2,24-2,26 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 3H), 1,61-1,65 (m, 7H), 1,35-1,38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 407,1; độ tinh khiết theo phương

pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,28%

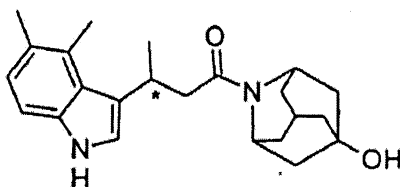
Ví dụ 169: 3-(4,5-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-1) (169):



(169)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (169): hợp chất triệt quang có công thức (164) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (169). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,92 (br s, 1H), 7,01-7,03 (d, 1H), 6,91-6,93 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,03 (br s, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,92-3,95 (m, 1H), 2,68-2,74 (dd, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35-2,43 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,25 (m, 1H), 1,52-1,75 (m, 11H), 1,33-1,35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 367,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,27%; Thời gian lưu không đối xứng = 20,93 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:IPA:DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1)].

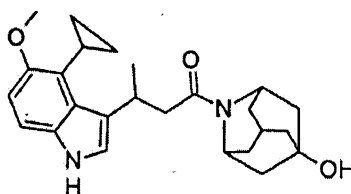
Ví dụ 170: 3-(4,5-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-2) (170):



(170)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (170): hợp chất triệt quang có công thức (164) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (170). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,92 (br s, 1H), 7,01-7,03 (d, 1H), 6,91-6,93 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,03 (br s, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,92-3,95 (m, 1H), 2,68-2,74 (dd, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35-2,43 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,25 (m, 1H), 1,52-1,75 (m, 11H), 1,33-1,35 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 367,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,81%; Thời gian lưu không đối xứng = 25,61 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan: IPA: DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1)].

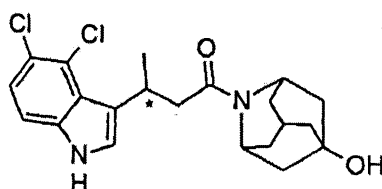
Ví dụ 171: 3-(4-xyclopropyl-5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatri-xyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (171):



(171)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (171): Hợp chất có công thức (171) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (171). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,83 (br s, 1H), 7,06-7,09 (d, 1H), 6,98-6,99 (d, 1H), 6,78-6,81 (d, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,26-4,29 (m, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,69-2,76 (dd, 1H), 2,31-2,39 (dd, 1H), 2,22-2,25 (m, 1H), 1,95-1,99 (m, 2H), 1,45-1,75 (m, 9H), 1,34-1,36 (d, 3H), 0,99-1,01 (m, 2H), 0,79-0,81 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 409,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,57%.

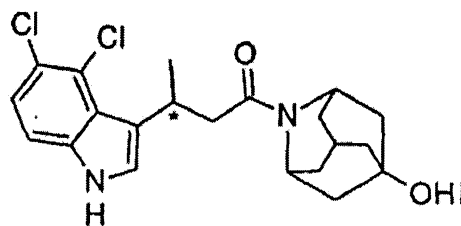
Ví dụ 172: 3-(4,5-điclô-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatri-xyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-1) (172):



(172)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (172): hợp chất triệt quang (168) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (172). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,18 (br s, 1H), 7,10-7,13 (d, 2H), 7,06-7,07 (d, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,37-2,47 (dd, 1H), 2,24-2,26 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 3H), 1,61-1,65 (m, 7H), 1,35-1,38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 407,0; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,74%; thời gian lưu không đối xứng = 8,15 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan: IPA: DCM (theo tỷ lệ 7:2:1)].

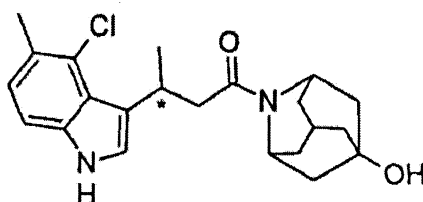
Ví dụ 173: 3-(4,5-điclo-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-2) (173):



(173)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (173): hợp chất triệt quang (168) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (173). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,18 (br s, 1H), 7,10-7,13 (d, 2H), 7,06-7,07 (d, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,37-2,47 (dd, 1H), 2,24-2,26 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 3H), 1,61-1,65 (m, 7H), 1,35-1,38 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 407,0; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,34%; Thời gian lưu không đối xứng = 11,31 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:IPA:DCM (7:2:1)].

Ví dụ 174: 3-(4-clo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-1) (174):

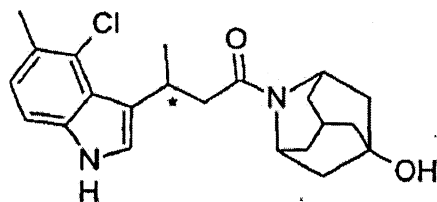


(174)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (174): hợp chất triệt quang có công thức (166) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (174). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,00 (br s, 1H), 7,08-7,10 (d, 1H), 6,98-7,00 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,09-4,11 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23-2,25 (m, 1H), 1,55-1,78 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 387,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,57%; Thời gian lưu không đối xứng = 15,30 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:THF (theo tỷ lệ 7:3)].

Ví dụ 175: 3-(4-clo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic 2) (175):

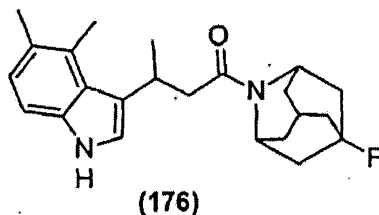
21613



(175)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (175): hợp chất triệt quang có công thức 166) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (175). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,00 (br s, 1H), 7,08-7,10 (d, 1H), 6,98-7,00 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,09-4,11 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23-2,25 (m, 1H), 1,55-1,78 (m, 11H). LC-MS: (M+H)⁺ = 387,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,33%; Thời gian lưu không đối xứng = 17,15 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:THF (theo tỷ lệ 7:3)].

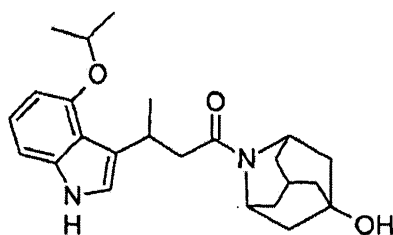
Ví dụ 176: 3-(4,5-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-flo-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl) butan-1-on (176):



(176)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (176): Hợp chất có công thức (176) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (176). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,06 (br s, 1H), 8,02-8,04 (d, 1H), 7,31-7,34 (d, 1H), 7,11-7,13 (d, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 4,70-4,71 (m, 1H), 4,61-4,62 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,33-1,87 (m, 14H). LC-MS: (M-19)⁺ = 413,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,92%.

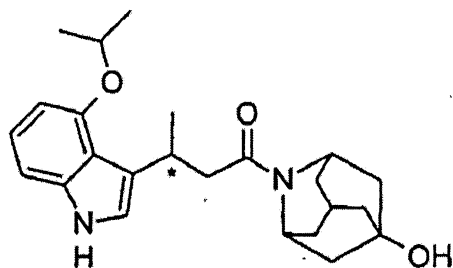
Ví dụ 177: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-on (177):



(177)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (177): Hợp chất có công thức (177) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (177). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,91 (br s, 1H), 7,03-7,08 (t, 1H), 6,91-6,93 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,46-6,49 (d, 1H), 5,06 (br s, 1H), 4,74-4,80 (m, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,76-3,88 (m, 1H), 2,97-3,06 (m, 1H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,22-2,27 (m, 1H), 1,55-1,77 (m, 10H), 1,42-1,45 (m, 9H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 397,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,56%.

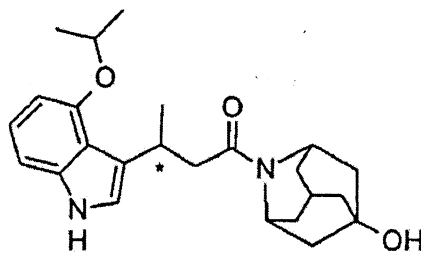
Ví dụ 178: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1H-indol-3-yl]butan-1-on (pic-1) (178):



(178)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (178): hợp chất triệt quang có công thức (177) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (178). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 397,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,12%. Thời gian lưu không đối xứng = 9,72 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:IPA:DCM (theo tỷ lệ 8:1:1)].

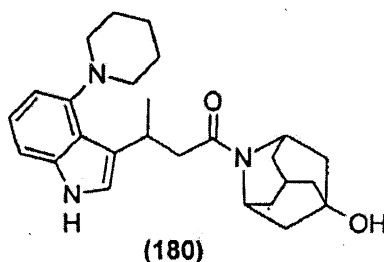
Ví dụ 179: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1H-indol-3-yl]butan-1-on (pic-2) (179):



(179)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (179): Hợp chất triet quang có công thức (177) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (179). LC-MS: (M+H)⁺ = 397,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,65%. Thời gian lưu không đối xứng = 11,97 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:IPA:DCM (theo tỷ lệ 8:1:1)].

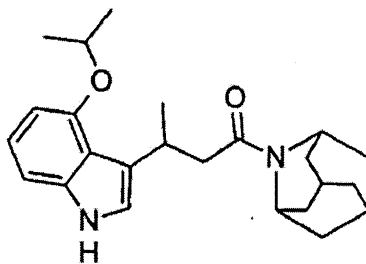
Ví dụ 180: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(piperidin-1-yl)-1H-indol-3-yl]butan-1-on (180):



(180)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (180): Hợp chất có công thức (180) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (180). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,90 (br s, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,73-6,76 (m, 1H), 5,03 (br s, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,64-3,66 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 1H), 2,76-2,77 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 2,19-2,21 (m, 1H), 1,34-1,98 (m, 19H). LC-MS: (M+H)⁺ = 422,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,45%.

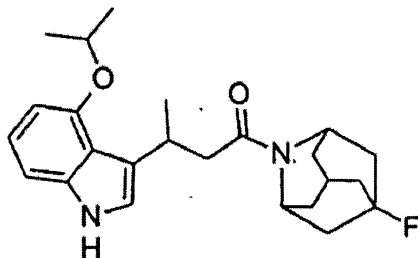
Ví dụ 181: 1-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1H-indol-3-yl]butan-1-on (181):



(181)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (181): Hợp chất có công thức (181) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (181). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,85 (br s, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,89-6,92 (m, 2H), 6,46-6,48 (m, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,75-4,79 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,80-3,84 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,31-2,35 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,55-1,80 (m, 11H), 1,42-1,45 (m, 9H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 381,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,41%

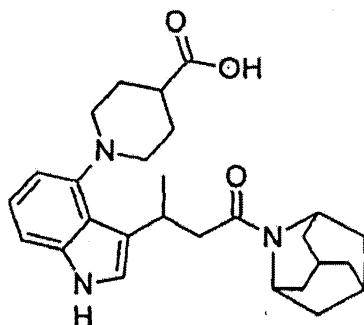
Ví dụ 182: 1-(5-flo-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1H-indol-3-yl]butan-1-on (182):



(182)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (182): Hợp chất có công thức (182) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (182). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,82 (br s, 1H), 6,97-7,02 (t, 1H), 6,84-6,86 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,40-6,42 (d, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,65-4,73 (m, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,21-2,24 (m, 1H), 1,53-1,90 (m, 10H), 1,35-1,39 (m, 9H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 399,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,52%.

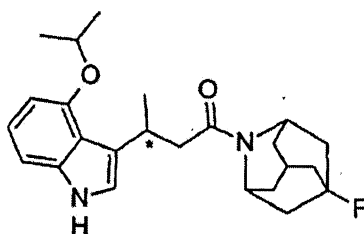
Ví dụ 183: axit 1-{3-[4-(2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-oxobutan-2-yl]-1*H*-indol-4-yl}piperidin-4-carboxylic (183):



(183)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (183): Hợp chất có công thức (183) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (183). LC-MS: (M+H)⁺ = 450,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,82%.

Ví dụ 184: 1-(5-flo-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-on (pic-1) (184):

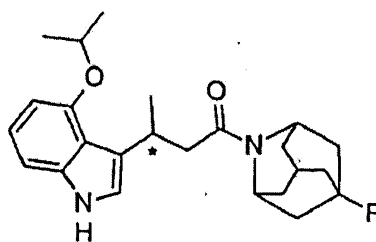


(184)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (184):

Hợp chất Triệt quang có công thức (182) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (184). LC-MS: (M+H)⁺ = 399,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,51%. Thời gian lưu không đối xứng = 13,60 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:IPA:DCM (theo tỷ lệ 8:1:1)].

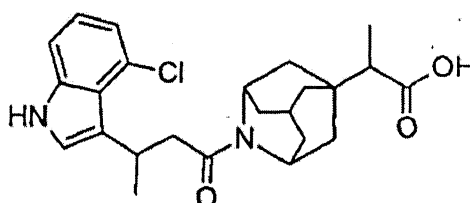
Ví dụ 185: 1-(5-flo-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-on (pic-2) (185):



(185)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (185): hợp chất triet quang có công thức 182) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (185). LC-MS: (M+H)⁺ = 399,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,38%. Thời gian lưu không đối xứng = 18,54 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:IPA:DCM (theo tỷ lệ 8:1:1)].

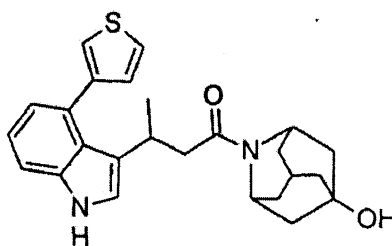
Ví dụ 186: axit 2-{2-[3-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}propanoic (186):



(186)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (186): Hợp chất có công thức (186) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (186). LC-MS: (M+H)⁺ = 429,13; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,92%.

Ví dụ 187: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(thiophen-3-yl)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-on (187):

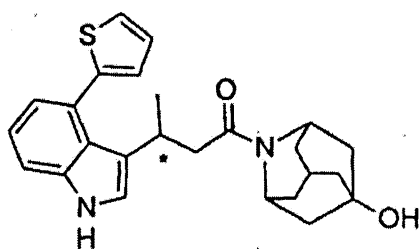


(187)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (187): Hợp chất có công thức (187) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ

2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (187). LC-MS: (M+H)⁺ = 421,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,22%.

Ví dụ 188: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-on (pic-1) (188):

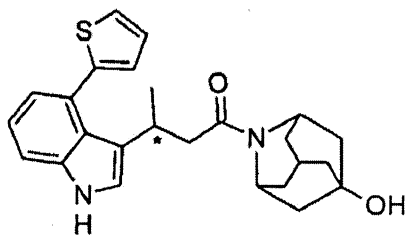


(188)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (188):

Hợp chất triệt quang có công thức (153) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (188). LC-MS: (M+H)⁺ = 421,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,0%; Thời gian lưu không đối xứng = 6,57 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:THF:EtOH (theo tỷ lệ 8:1:1)].

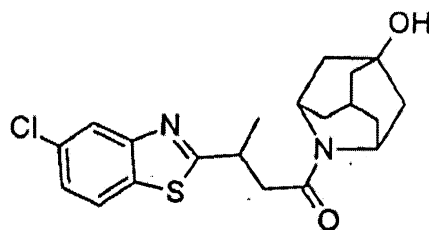
Ví dụ 189: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-on (pic-2) (189):



(189)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (189): hợp chất triệt quang có công thức (153) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (189). LC-MS: (M+H)⁺ = 421,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,52%; Thời gian lưu không đối xứng = 9,17 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:THF:EtOH (theo tỷ lệ 8:1:1)].

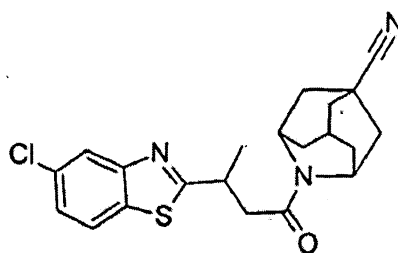
Ví dụ 190: 3-(5-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (190):



(190)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (190): Hợp chất có công thức (190) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (190). LC-MS: (M+H)⁺ = 391,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 96,40%.

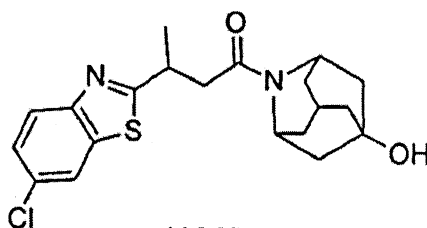
Ví dụ 191: 2-[3-(5-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-decan-5-carbonitril (191):



(191)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (191): Hợp chất có công thức (191) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (191). LC-MS: (M+H)⁺ = 400,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,71%.

Ví dụ 192: 3-(6-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (192):

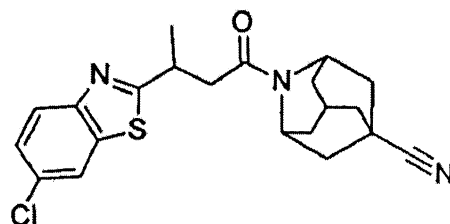


(192)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (192): Hợp chất có công thức (192)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (192). LC-MS: (M+H)⁺ = 391,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,40%.

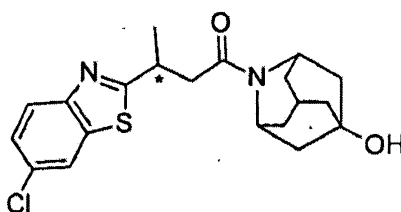
Ví dụ 193: 2-[3-(6-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-decan-5-carbonitril (193):



(193)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (193): Hợp chất có công thức (193) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (193). LC-MS: (M+H)⁺ = 400,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,39%.

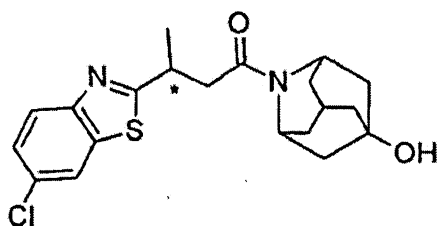
Ví dụ 194: 3-(6-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-1) (194):



(194)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (194): hợp chất triệt quang có công thức (192) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (194). LC-MS: (M+H)⁺ = 391,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,6%.

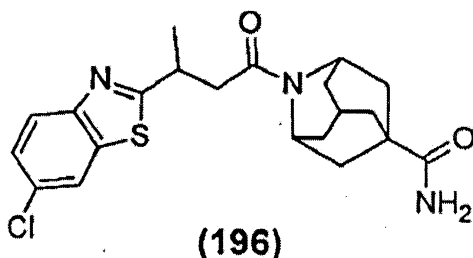
Ví dụ 195: 3-(6-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-2) (195):



(195)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (195): hợp chất triet quang có công thức (192) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (195). LC-MS: (M+H)⁺ = 391,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,56%.

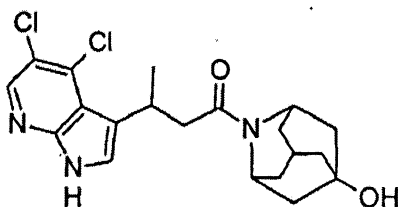
Ví dụ 196: 2-[3-(6-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]-đecan-5-carboxamit (196):



(196)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (196): Hợp chất có công thức (196) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (196). LC-MS: (M+H)⁺ = 418,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 97,62%.

Ví dụ 197: 3-(4,5-điclo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (197):

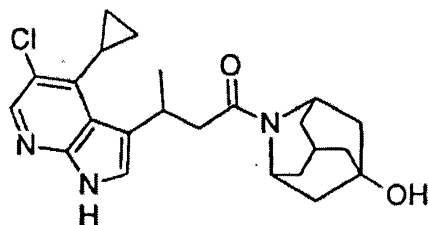


(197)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (197): Hợp chất có công thức (197) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất

giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (197). LC-MS: (M+H)⁺ = 408,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,42%.

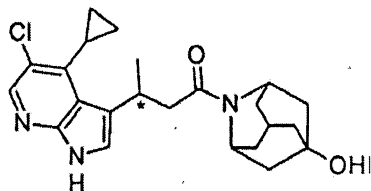
Ví dụ 198: 3-(5-clo-4-xyclopropyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (198):



(198)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (198): Hợp chất có công thức (198) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (198). LC-MS: (M+H)⁺ = 414,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,68%.

Ví dụ 199: 3-(5-clo-4-xyclopropyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-1) (199):

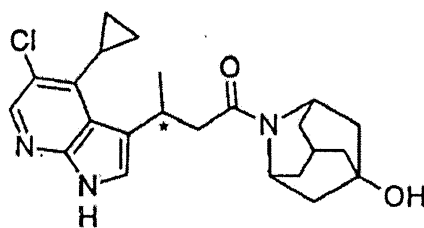


(199)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (199): hợp chất triệt quang có công thức (198) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế sắc ký để tạo ra Hợp chất có công thức (199). LC-MS: (M+H)⁺ = 414,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 94,06%. Thời gian lưu không đối xứng = 15,94 phút [cột: ChiralPak IC, pha động:hexan:IPA:DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1)].

Ví dụ 200: 3-(5-clo-4-xyclopropyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (pic-2) (200):

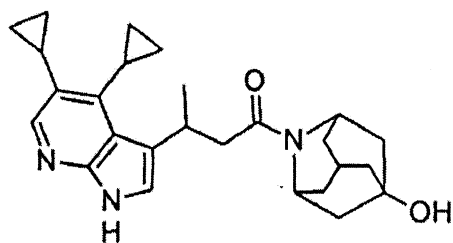
21613



(200)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (200): hợp chất triet quang có công thức (198) được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế không đối xứng để tạo ra Hợp chất có công thức (200). LC-MS: $(M+H)^+ = 414,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,40%. Thời gian lưu (RT) không đối xứng = 20,09 phút [cột: ChiralPak IC, pha động: hexan:IPA:DCM (theo tỷ lệ 7,5:1,5:1)].

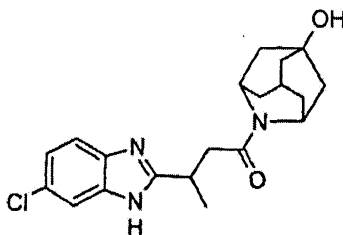
Ví dụ 201: 3-(4,5-đixyclopropyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (201):



(201)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (201): Hợp chất có công thức (201) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (201). LC-MS: $(M+H)^+ = 420,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,88%.

Ví dụ 202: 3-(6-clo-1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (202):

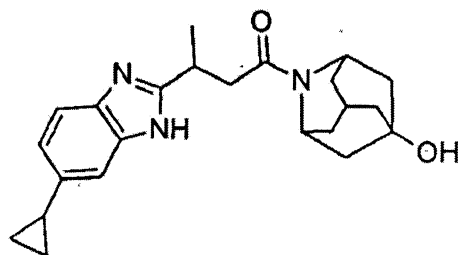


(202)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (202): Hợp chất có công thức (202)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (202). LC-MS: (M+H)⁺ = 372,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 84,69%.

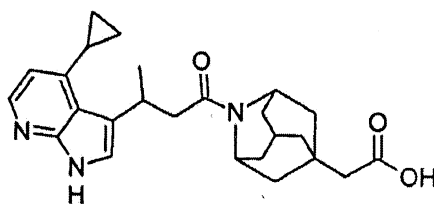
Ví dụ 203: 3-(6-xyclopropyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (203):



(203)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (203): Hợp chất có công thức (203) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (203). LC-MS: (M+H)⁺ = 380,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,88%.

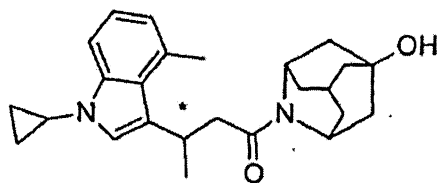
Ví dụ 204: axit {2-[3-(4-xyclopropyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)butanoyl]-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-yl}axetic (204):



(204)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (204): Hợp chất có công thức (204) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (204). LC-MS: (M+H)⁺ = 422,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,63%.

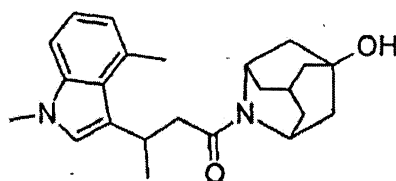
Ví dụ 205: 3-(1-cyclopropyl-4-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (205):



(205)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (205): Hợp chất có công thức (205) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (205). LC-MS: (M+H)⁺ = 393,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,04%.

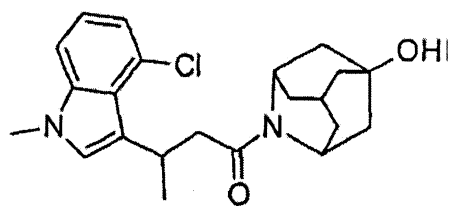
Ví dụ 206: 3-(1,4-đimetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (206):



(206)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (206): Hợp chất có công thức (206) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (206). LC-MS: (M+H)⁺ = 367,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,36%.

Ví dụ 207: 3-(4-clo-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (207):

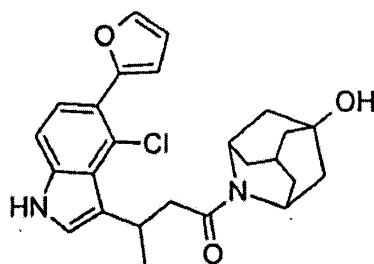


(207)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (207): Hợp chất có công thức (207)

được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (207). LC-MS: (M+H)⁺ = 387,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,49%.

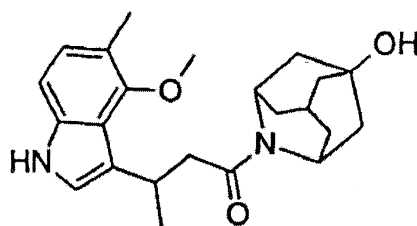
Ví dụ 208: 3-[4-clo-5-(furan-2-yl)-1*H*-indol-3-yl]-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (208):



(208)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (208): Hợp chất có công thức (208) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (208). LC-MS: (M+H)⁺ = 439,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,39%.

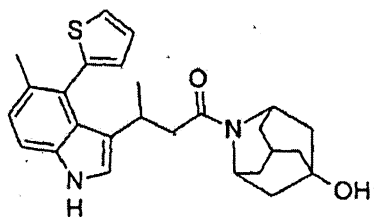
Ví dụ 209: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-(4-metoxi-5-metyl-1*H*- indol-3-yl)butan-1-on (209):



(209)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (209): Hợp chất có công thức (209) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (209). LC-MS: (M+H)⁺ = 383,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,48%.

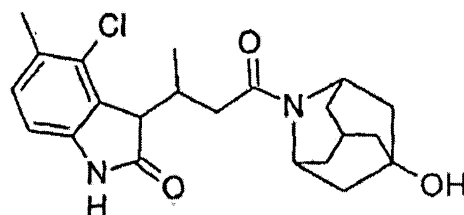
Ví dụ 210: 1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[5-metyl-4-(thiophen-2-yl)-1H-indol-3-yl]butan-1-on (210):



(210)

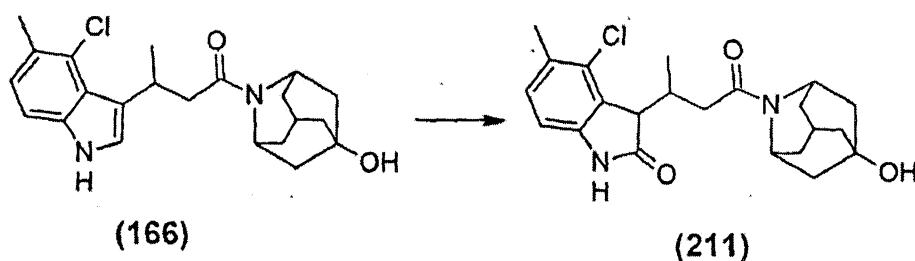
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (210): Hợp chất có công thức (210) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (210). LC-MS: (M+H)⁺ = 435,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,98%.

Ví dụ 211: 4-clo-3-[4-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-oxobutan-2-yl]-5-metyl-1,3-đihydro-2H-indol-2-on (211):



(211)

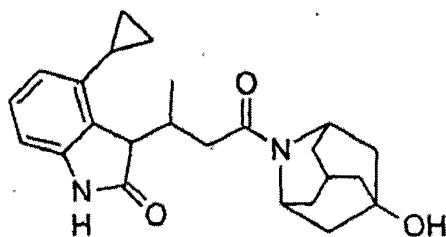
Sơ đồ quy trình tổng hợp 26



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (211): Pyridini tribromua (16mg, 0,050mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa Hợp chất có công thức (166) (15mg, 0,03mmol) trong DMF (2ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng được tôi bằng H₂O (10ml), chiết bằng ete (2X20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và cô. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế rửa giải bằng DCM:MeOH (theo tỷ lệ 95:05) để tạo ra Hợp chất có công thức (211)

(5,5mg, rắn màu trắng đục).

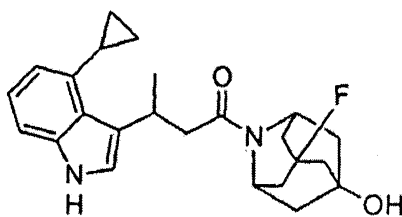
Ví dụ 212: 4-xyclopropyl-3-[4-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-4-oxobutan-2-yl]-1,3-dihiđro-2*H*-indol-2-on (212):



(212)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (212): Hợp chất có công thức (212) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (211) (sơ đồ 26). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (212). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,50 (br s, 1H), 7,07-7,12 (t, 1H), 6,59-6,62 (d, 1H), 6,48-6,51 (d, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,54 (br s, 1H), 3,81 (br s, 1H), 3,79-3,81 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,43-1,88 (m, 11H), 1,06-1,08 (m, 2H), 0,83-0,88 (m, 2H), 0,72-0,74 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 395,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,65%.

Ví dụ 213: 3-(4-xyclopropyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(5-flo-7-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)butan-1-on (213):

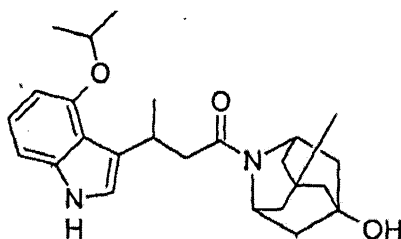


(213)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (213): Hợp chất có công thức (213) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (213). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,06 (br s, 1H), 7,18-7,20 (d, 1H), 7,05-7,10 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,74-6,76 (d, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,23-4,25 (m, 1H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 2H), 1,99 (br s, 2H), 1,62-1,81 (m, 8H), 1,44-1,46 (d, 3H), 0,95-0,99 (m, 2H), 0,81-0,85 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺

= 397,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 93,84%.

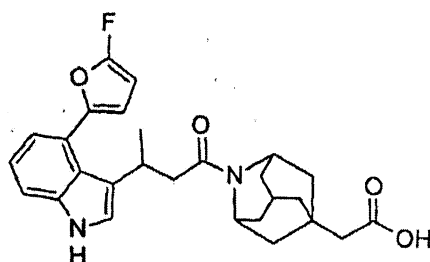
Ví dụ 214: 1-(5-hydroxy-7-metyl-2-azatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-yl)-3-[4-(propan-2-yloxy)-1*H*-indol-3-yl]butan-1-on (214):



(214)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (214): Hợp chất có công thức (214) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM:MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (214). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,86 (br s, 1H), 6,96-7,01 (t, 1H), 6,84-6,86 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,39-6,42 (d, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 2,89-3,01 (m, 1H), 2,39-2,51 (m, 1H), 1,25-1,65 (m, 19H). LC-MS: (M+H)⁺ = 411,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,45%.

Ví dụ 215: axit 2-(2-(3-(4-(5-flofuran-2-yl)-1*H*-indol-3-yl)butanoyl)-2-azaadamantan-5-yl)axetic (215):

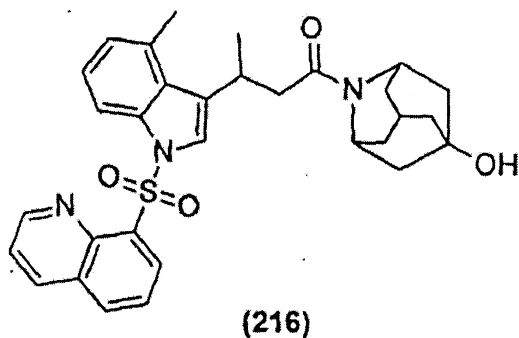


(215)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (215): Hợp chất có công thức (215) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). Sản phẩm thô thu được bằng cách làm bay hơi lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột silicagel bằng cách sử dụng DCM: MeOH làm chất rửa giải để thu được Hợp chất có công thức (215). LC-MS: (M+H)⁺ = 465,4; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,37%.

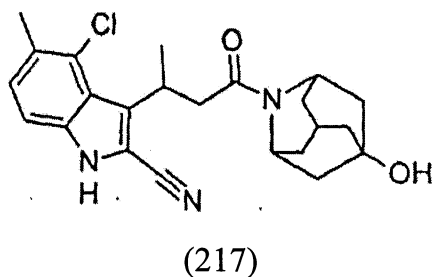
Ví dụ 216: 1-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)-3-(4-metyl-1-(quinolin-8-ylsulfon-

yl)-1H-indol-3-yl)butan-1-on (216):



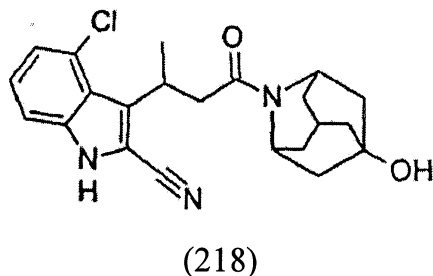
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (216): Hợp chất có công thức (216) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). LC-MS: $(M+H)^+ = 544,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,61%.

Ví dụ 217: 4-clo-3-(4-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-5-metyl-1H-indol-2-carbonitril (217):



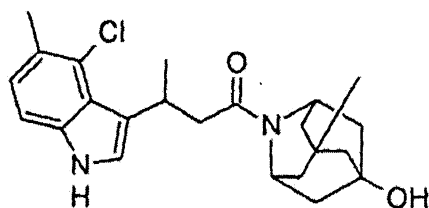
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (217): Hợp chất có công thức (217) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). LC-MS: $(M+H)^+ = 412,3$.

Ví dụ 218: 4-clo-3-(4-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indol-2-carbonitril (218):



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (218): Hợp chất có công thức (218) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). LC-MS: $(M+H)^+ = 398,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,47%.

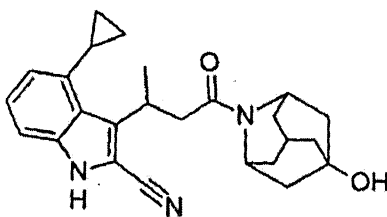
Ví dụ 219: 3-(4-clo-5-metyl-1H-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-7-metyl-2-azaadamantan-2-yl)butan-1-on (219):



(219)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (219): Hợp chất có công thức (219) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). LC-MS: $(M+H)^+ = 401,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 89,36%.

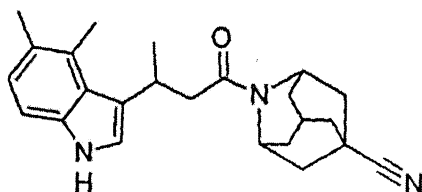
Ví dụ 220: 4-xyclopropyl-3-(4-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indol-2-carbonitril (220):



(220)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (220): Hợp chất có công thức (220) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). LC-MS: $(M+H)^+ = 404,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,29%.

Ví dụ 221: 2-(3-(4,5-đimetyl-1H-indol-3-yl)butanoyl)-2-azaadamantan-5-carbonitril (221):

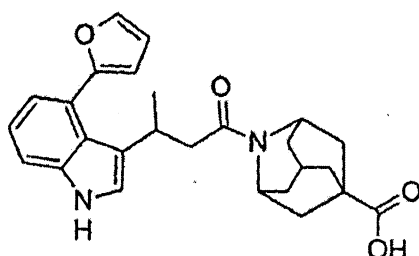


(221)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (221): Hợp chất có công thức (221) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). LC-MS: $(M+H)^+ = 376,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp =

85,11%.

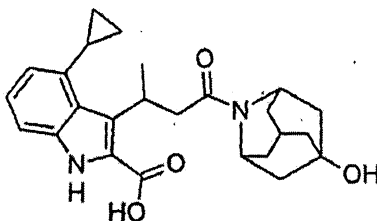
Ví dụ 222: axit 2-(3-(4-(furan-2-yl)-1H-indol-3-yl)butanoyl)-2-azaadamantan-5-carboxylic (222):



(222)

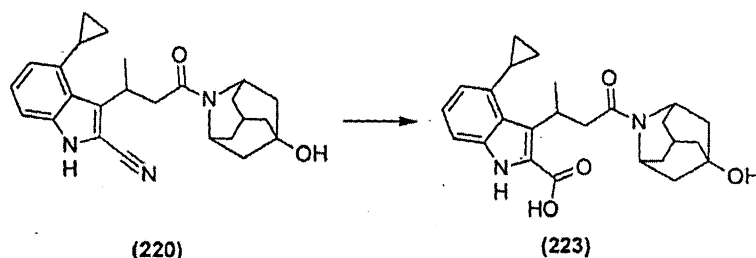
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (222): Hợp chất có công thức (222) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (43) (sơ đồ 14). LC-MS: $(M+H)^+ = 433,3$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,85%.

Ví dụ 223: axit 4-cyclopropyl-3-(4-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indol-2-carboxylic (223):



(223)

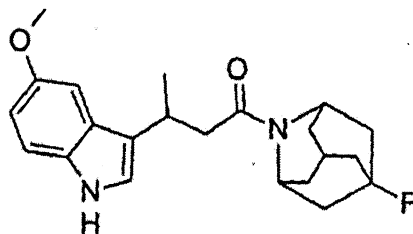
Sơ đồ quy trình tổng hợp 27



Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (223): Hợp chất có công thức 220 (0,070g, 0,17mmol) được đưa vào ống nghiệm đã bịt kín và MeOH (3ml) được bổ sung vào đó, tiếp theo là bổ sung dung dịch nước KOH 50% (2ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 110°C trong thời gian 24 giờ và cô để tạo ra nguyên liệu thô, mà được pha loãng bằng H₂O, được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N (độ pH =2), chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng hỗn hợp gồm DCM:MeOH để tạo ra 30mg Hợp

chất có công thức (223) ở dạng rắn màu nâu. LC-MS: $(M+H)^+ = 423,1$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 98,09%.

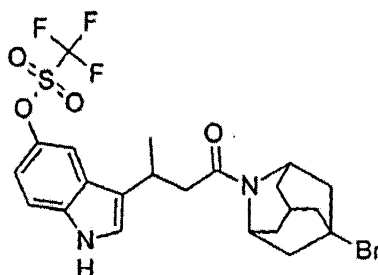
Ví dụ 224: 1-(5-fluoro-2-azaadamantan-2-yl)-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)butan-1-on (224):



(224)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (224): Hợp chất có công thức (224) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). LC-MS: $(M+H)^+ = 371,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,10%.

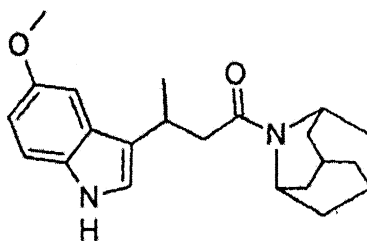
Ví dụ 225: 3-(4-(5-bromo-2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indol-5-yl-riflometansulfonat (225):



(225)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (225): Hợp chất có công thức (225) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). LC-MS: $(M+H)^+ = 549,2$; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,61%.

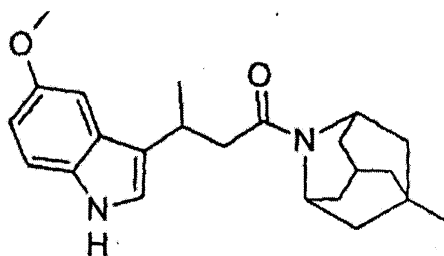
Ví dụ 226: 1-(2-azaadamantan-2-yl)-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)butan-1-on (226):



(226)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (226): Hợp chất có công thức (226) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). LC-MS: (M+H)⁺ = 353,2; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 90,02%.

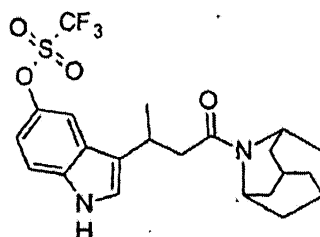
Ví dụ 227: 3-(5-metoxi-1H-indol-3-yl)-1-(5-metyl-2-azaadamantan-2-yl)butan-1-on (227):



(227)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (227): Hợp chất có công thức (227) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). LC-MS: (M+H)⁺ = 367,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,59%.

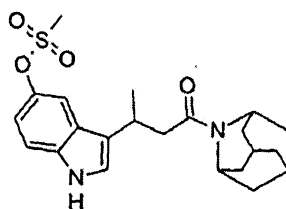
Ví dụ 228: 3-(4-(2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indol-5-yltrifluoromethanesulfonat (228):



(228)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (228): Hợp chất có công thức (228) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11,24 (br s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44-7,47 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,11-7,14 (d, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,43,2,47 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,44-1,86 (m, 10H), 1,30-1,33 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 471,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 89,84%.

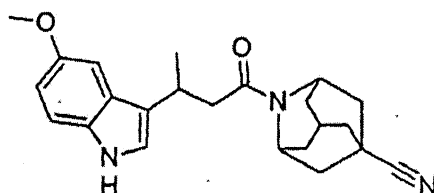
Ví dụ 229: 3-(4-(2-azaadamantan-2-yl)-4-oxobutan-2-yl)-1H-indol-5-ylmethanesulfonat (229):



(229)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (229): Hợp chất có công thức (229) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8,37 (br s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23-7,26 (d, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 4,74 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 1,96 (br s, 1H), 1,84 (br s, 1H), 1,45-1,72 (m, 10H), 1,39-1,42 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 417,1; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 92,90%.

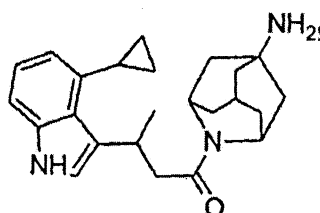
Ví dụ 230: 2-(3-(5-metoxi-1H-indol-3-yl)butanoyl)-2-azaadamantan-5-carbonitril (230):



(230)

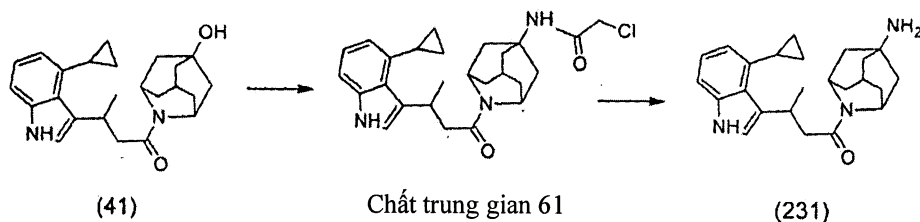
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (230): Hợp chất có công thức (230) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7,95 (br s, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,99-7,00 (d, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 4,91-4,95 (d, 1H), 3,97-4,03 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,61-3,67 (m, 1H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,13-2,16 (m, 1H), 1,58-2,05 (m, 10H), 1,48-1,51 (d, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 378,3; độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,49%.

Ví dụ 231: 1-(5-amino-2-azaadamantan-2-yl)-3-(4-xyclpropyl-1H-indol-3-yl)butan-1-on (231):



(231)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 28

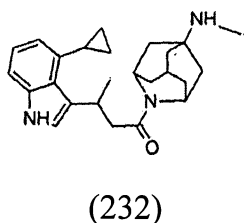


Quy trình tổng hợp chất trung gian 61:

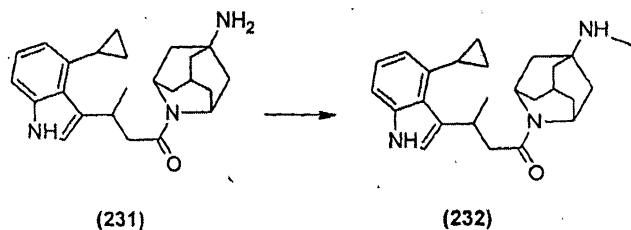
cloaxeto nitril (117mg, 1,56mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất có công thức 41 (0,10g, 0,26mmol) trong DCM (5ml) trong AcOH (2ml), ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng axit sulfuric (0,75ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ và được tiếp tục để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tối bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng EtOAc để tạo ra chất trung gian 61 (90mg). Nó được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế.

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức 231: Dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 61 (0,090g, 0,19mmol) và thioure (0,028g, 0,38mmol) trong EtOH (5ml) ở 0°C được xử lý bằng axit axetic (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tối bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, chiết bằng DCM và cô để tạo ra Hợp chất có công thức 231 (30mg).

Ví dụ 232: 3-(4-xyclopropyl-1H-indol-3-yl)-1-(5-(metylamin)-2-azaadamantan-2-yl)butan-1-on (232)

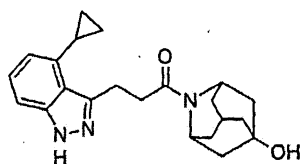


Sơ đồ quy trình tổng hợp 29



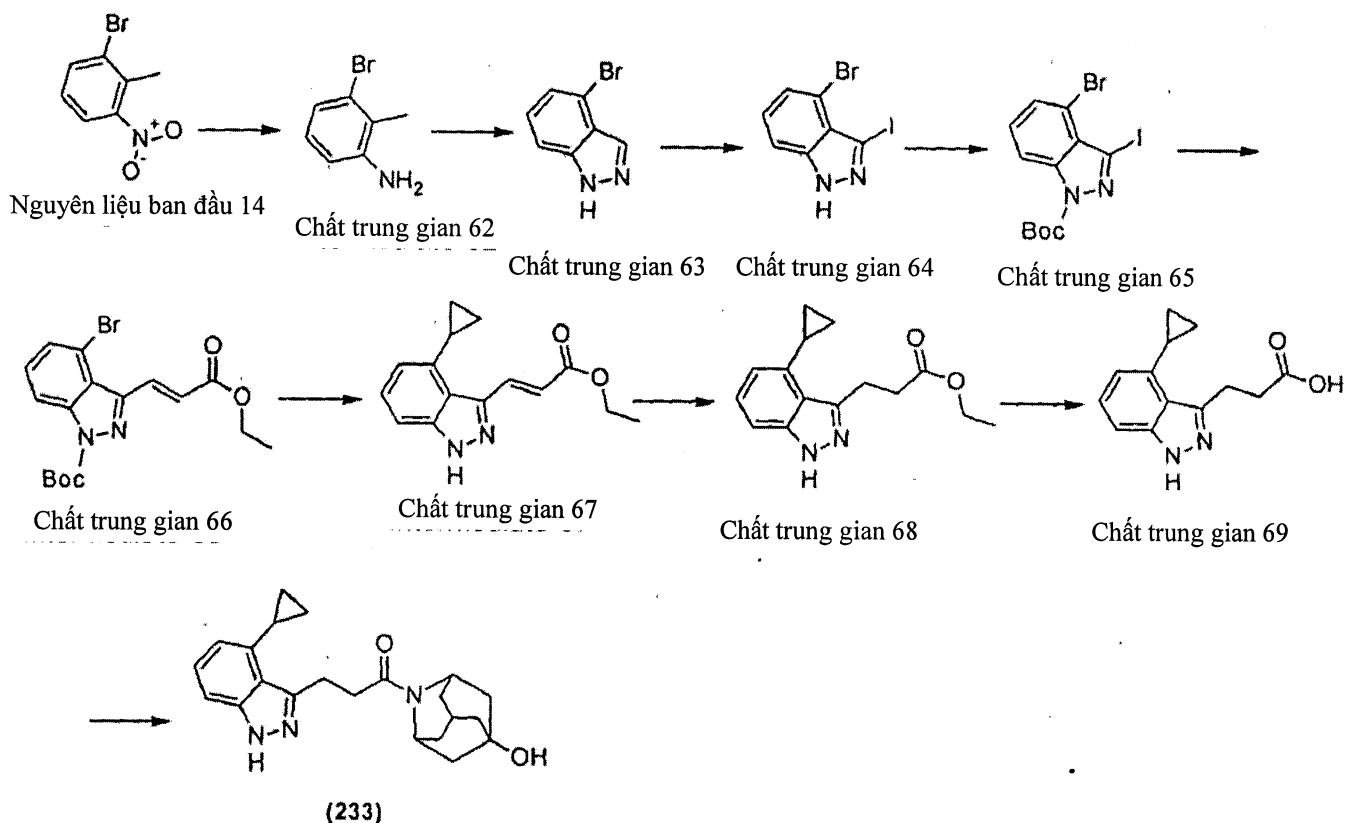
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức 232: K_2CO_3 (14,6mg, 0,16mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa Hợp chất 231 (0,020g, 0,053mmol) trong DMF, ở $0^\circ C$. MeI được bổ sung vào dung dịch này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H_2O , chiết bằng EtOAc, và cô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) điều chế để tạo ra Hợp chất có công thức 232 (5mg).

Ví dụ 233: 3-(4-xyclopropyl-1*H*-indazol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azatrixyclo[3.3.1.1-^{3,7}]dec-2-yl)propan-1-on (233):



(233)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 30



Quy trình tổng hợp chất trung gian 62:

Bột Zn đã hoạt hóa (3,71g, 69,5mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa nguyên liệu ban đầu 14 (2,0g, 8,6mmol) trong THF:MeOH (40ml, theo tỷ lệ 1:1), tiếp theo là dung dịch NH_4Cl bão hòa và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3

giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô và pha loãng bằng H₂O, chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra chất trung gian 62 (1,7g) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 63:

Ac₂O (2,25ml, 22,0mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 62 (1,8g, 9,7mmol) trong clorofom (20ml), ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Tiếp đó, KOAc (0,28g, 2,9mmol), tiếp theo isoamylnitrit (2,44g, 20mmol) được bổ sung vào, và đun nóng ở 60°C trong thời gian 18 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H₂O và cô, và dung dịch HCl đặc (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và đun nóng ở 60°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được kiểm tra bằng dung dịch nước NaOH 50% và chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra chất trung gian 63 (420mg) ở dạng rắn màu nâu.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 64:

KOH (0,28g, 5,0mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 63 (0,50g, 2,5mmol) trong DMF (5ml), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Iot (0,26g, 5,0mmol) trong DMF được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H₂O, chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra chất trung gian 64 (750mg) ở dạng rắn màu nâu, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 65:

TEA (0,696g, 6,9mmol), DMAP (0,024g, 0,2mmol) và (Boc)₂O (1,00g, 4,6mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 64 (0,75g, 2,3mmol) trong MeCN (5ml), ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H₂O, chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra nguyên liệu thô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng hỗn hợp gồm hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 65 (700mg) ở dạng rắn màu trắng.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 66:

TEA (0,31ml, 2,3mmol), ethyl crotonat (0,11g, 1,1mmol) và TBAI (0,05g, 0,14mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 65 (0,25g, 0,7mmol) trong DMF (5ml), và được sục khí argon trong thời gian 15 phút. PdCl₂(dppf)

(0,06g, 0,07mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng thu được được giữ trong các điều kiện vi sóng ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và cô, nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng hỗn hợp gồm hexan:EtrOAc để tạo ra chất trung gian 66 (20mg) ở dạng rắn màu trắng.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 67:

Axit xyclopropyl boronic (0,02g, 0,25mmol), Cs_2CO_3 (0,136g, 0,42mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 66 (0,05g, 0,12mmol) trong đioxan:H₂O (4ml, theo tỷ lệ 3:1), và được sục khí argon trong thời gian 10 phút. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 0,009g, 0,012mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng thu được được giữ trong các điều kiện vi sóng ở 120°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H₂O, chiết bằng EtOAc và cô. Hỗn hợp phản ứng thu được được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng hỗn hợp gồm hexan:EtOAc để tạo ra chất trung gian 67 (30mg) ở dạng nguyên liệu gồm màu nâu.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 68:

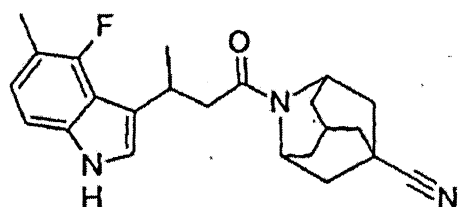
NaBH_4 (0,006g, 0,17mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 67 (0,030g, 0,11mmol) trong DMF:MeOH (2ml, theo tỷ lệ 1:1), tiếp theo là coban clorua (0,002g, 0,022mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H₂O, chiết bằng EtOAc và cô để tạo ra chất trung gian 68 (25mg) ở dạng nguyên liệu gồm màu nâu.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 69:

Chất trung gian 69 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 26 (sơ đồ-4).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (233): Hợp chất có công thức (233) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). ¹H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7,22-7,33 (m, 2H), 6,75-6,78 (m, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 3,61-3,66 (t, 2H), 2,93-2,98 (t, 2H), 2,18-2,22 (t, 1H), 1,60-2,04 (m, 11H), 1,06-1,08 (m, 2H), 0,86-0,88 (m, 2H). LC-MS: (M+H)⁺ = 366,1.

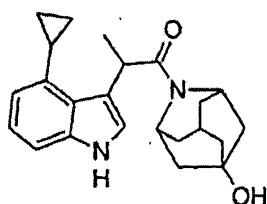
Ví dụ 234: 2-(3-(4-flo-5-metyl-1H-indol-3-yl)butanoyl)-2-azaadamantan-5-carbonitril (234):



(234)

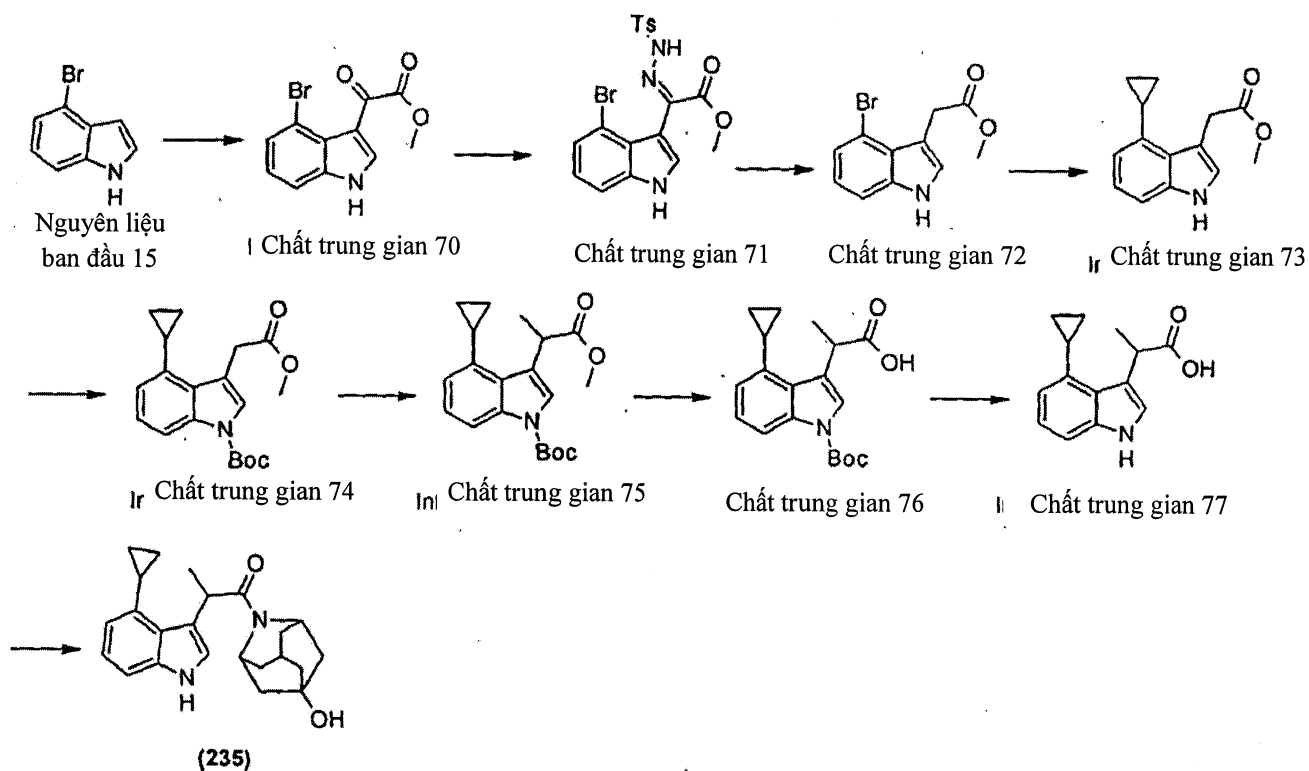
Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (234): Hợp chất có công thức (234) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,97 (br s, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 4,96 (br s, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 2,84-2,88 (m, 1H), 2,47-2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,10-2,13 (m, 1H), 1,61-2,05 (m, 10H), 1,45-1,48 (d, 3H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 380,2$. Độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,13%.

Ví dụ 235: 2-(4-cyclopropyl-1H-indol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)propan-1-on (235):



(235)

Sơ đồ quy trình tổng hợp 31



Quy trình tổng hợp chất trung gian 70:

Oxalyl clorua (23,2ml, 268mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa nguyên liệu ban đầu 15 (40g, 206mmol) trong ete (400ml), ở 0°C, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc và rửa bằng ete để tạo ra chất liệu rắn (42g), mà được xử lý bằng MeOH (28ml) trong ete (200ml) ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hexan, chất kết tủa thu được được lọc và làm khô để tạo ra chất trung gian 70 (35g) ở dạng rắn màu vàng.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 71:

Tosyl hydrazin (23,1g, 129mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 70 (35g, 129mmol) trong MeOH (350ml), và hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra hỗn hợp thô, mà được pha loãng bằng H₂O, chiết bằng DCM và cô để tạo ra chất trung gian 69 (35g) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 72:

NaBH₄ (1,8g, 46mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa chất trung gian 71 (14g, 31mmol) trong THF (140ml), ở 0°C và được tiếp tục để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H₂O, chiết bằng DCM và cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách áp dụng sắc ký cột silicagel rửa giải được bằng hỗn hợp gồm hexan, EtOAc để tạo ra chất trung gian 72 (3g) ở dạng lỏng màu vàng nhạt.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 73:

Chất trung gian 73 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 67 (sơ đồ 30).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 74:

Chất trung gian 74 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 65 (sơ đồ 30).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 75:

Chất trung gian 75 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 30 (sơ đồ 6).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 76:

Chất trung gian 76 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất

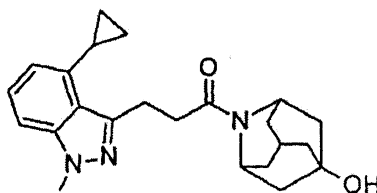
trung gian 26 (sơ đồ 4).

Quy trình tổng hợp chất trung gian 77:

Chất trung gian 77 được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra chất trung gian 7 (sơ đồ 1).

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (233): Hợp chất có công thức (233) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (1) (sơ đồ 2). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8,13 (br s, 1H), 7,13-7,16 (d, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 6,75-6,78 (d, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,62-4,67 (m, 1H), 4,32 (br s), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,05-2,08 (m, 1H), 1,53-1,79 (m, 10H), 1,46-1,49 (d, 3H), 0,93-0,98 (m, 2H), 0,83-0,88 (m, 2H). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 365,2$. Độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 95,44%.

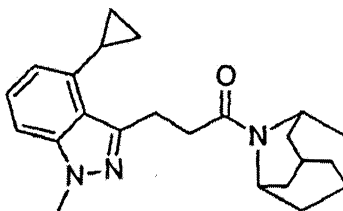
Ví dụ 236: 3-(4-xyclopropyl-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-1-(5-hydroxy-2-azaadamantan-2-yl)propan-1-on (236):



(236)

Quy trình tổng hợp hợp chất 236: Hợp chất có công thức (236) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra hợp chất có công thức (233) (sơ đồ 30). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 380,3$. Độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 99,86%.

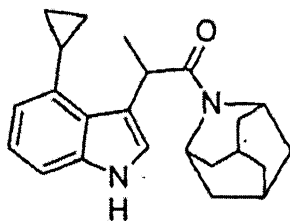
Ví dụ 237: 1-(2-azaadamantan-2-yl)-3-(4-xyclopropyl-1-metyl-1H-indazol-3-yl)propan-1-on (237):



(237)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (237): Hợp chất có công thức (237) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (233) (sơ đồ 30). LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 364,3$. Độ tinh khiết theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp = 91,66%.

Ví dụ 238: 1-(2-azaadamantan-2-yl)-2-(4-cyclopropyl-1H-indol-3-yl)propan-1-on
(238):



(238)

Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (238): Hợp chất có công thức (238) được tổng hợp theo quy trình đã được áp dụng để tạo ra Hợp chất có công thức (233) (sơ đồ 27). LC-MS: (M+H)⁺ = 349,2.

Hoạt tính sinh học

Thử nghiệm ức chế HSD11 β 1 *in vitro*:

Các tế bào CHO được duy trì trong môi trường Eagle đã được cải biến theo Dulbecco/hỗn hợp dinh dưỡng F-12 chứa 5% huyết thanh bào thai bò (thể tích) và 2mM glutamin. Các tế bào này được nuôi cấy ở 37°C với 5% CO₂. Để biểu hiện tạm thời vật truyền biểu hiện HSD11 β 1 của người có chiều dài đầy đủ (do OriGene Technologies cung cấp), các tế bào được cấy ở mật độ 2 x10⁵ tế bào/lỗ trong đĩa loại 6 lỗ. Chuyển nhiễm được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng Turbofectin8 (do OriGene Technologies cung cấp), theo quy trình được cung cấp cùng với chất phản ứng. Sau quá trình hậu chuyển nhiễm 24 giờ, các tế bào được bổ sung trypsin và được gom lại cùng nhau trước khi chúng được cấy lại vào đĩa loại 96 lỗ ở mật độ 40000 tế bào/lỗ. 24 giờ sau khi cấy lại, các tế bào được ủ với 200nM cortison + 500uM NADPH (hoặc cùng với các chất ức chế phân tử nhỏ) qua đêm. Hoạt tính enzym hoặc mức độ ức chế hoạt tính enzym được đo bằng cách ước đoán mức độ chuyển hóa cortison thành cortisol theo phương pháp LC/MS-MS. IC₅₀ theo nM được tính từ thang chia độ logarit 8 điểm giữa nồng độ và mức độ ức chế.

Kết quả của thử nghiệm sinh học được thể hiện trong Bảng 1:

Hợp chất số	11 β HSD1 (IC ₅₀)	Hợp chất số	11 β HSD1 (IC ₅₀)	Hợp chất số	11 β HSD1 (IC ₅₀)
1	*	80	*	159	****
2	****	81	*	160	****
3	*	82	*****	161	*****

Hợp chất số	11 β HSD1 (IC50)	Hợp chất số	11 β HSD1 (IC50)	Hợp chất số	11 β HSD1 (IC50)
4	*	83	*****	162	***
5	**	84	**	163	*
6	*	85	*****	164	****
7	*	86	*	165	*
8	*	87	***	166	*****
9	*	88	*	167	**
10	*	89	*	168	*****
11	*	90	*	169	*****
12	*	91	*	170	*
13	*	92	*	171	**
14	****	93	*	172	*
15	*	94	*****	173	*****
16	*	95	****	174	*
17	****	96	****	175	*****
18	****	97	*	176	*
19	**	98	*****	177	*****
20	*	99	*****	178	*****
21	*	100	*****	179	*
22	*	101	**	180	*
23	*	102	*****	181	*
24	*	103	*	182	***
25	*	104	*****	183	*
26	**	105	*****	184	*****
27	*	106	****	185	*
28	**	107	*	186	*
29	****	108	*	187	****
30	***	109	*	188	****
31	*****	110	*	189	*
32	***	111	*	190	***
33	*	112	**	191	*
34	*	113	*	192	*****
35	*****	114	*	193	***
36	**	115	**	194	*****
37	*****	116	**	195	*
38	*	117	*	196	*

Hợp chất số	11 β HSD1 (IC50)	Hợp chất số	11 β HSD1 (IC50)	Hợp chất số	11 β HSD1 (IC50)
39	****	118	*	197	*****
40	*****	119	*****	198	*****
41	*****	120	*	199	*****
42	*	121	*	200	*
43	*	122	*	201	*
44	**	123	*	202	*
45	*	124	*	203	*
46	*	125	*	204	*
47	***	126	*****	205	*
48	*****	127	*****	206	*
49	*****	128	*	207	*****
50	*	129	*	208	*****
51	*	130	*****	209	**
52	*	131	*	210	*****
53	*	132	*****	211	***
54	*	133	*****	212	*
55	*	134	***	213	*****
56	*****	135	*	214	*****
57	*	136	*****	215	*
58	*****	137	*	216	*
59	*****	138	*****	217	*
60	*	139	*****	218	*
61	*	140	*	219	*****
62	*	141	*****	220	*
63	*	142	*	221	*
64	*****	143	*	222	*
65	**	144	*****	223	*
66	*	145	*****	224	*
67	*****	146	*	225	*
68	*	147	*****	226	*****
69	*****	148	*****	227	*****
70	***	149	*	228	*****
71	*	150	*****	229	*
72	*	151	*****	230	*
73	*****	152	*****		

Hợp chất số	11 β HSD1 (IC50)	Hợp chất số	11 β HSD1 (IC50)	Hợp chất số	11 β HSD1 (IC50)
74	*	153	*****		
75	**	154	*		
76	*	155	****		
77	*	156	*		
78	*	157	*****		
79	****	158	*		

***** = <100nM

**** = 100nM< và <150nM

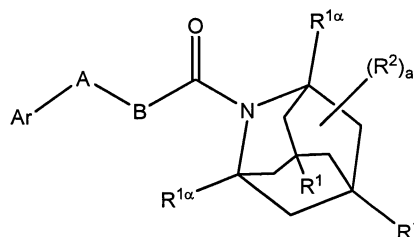
*** = 150nM< và <200nM

** = 200nM< và <250nM

* = 250nM<

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

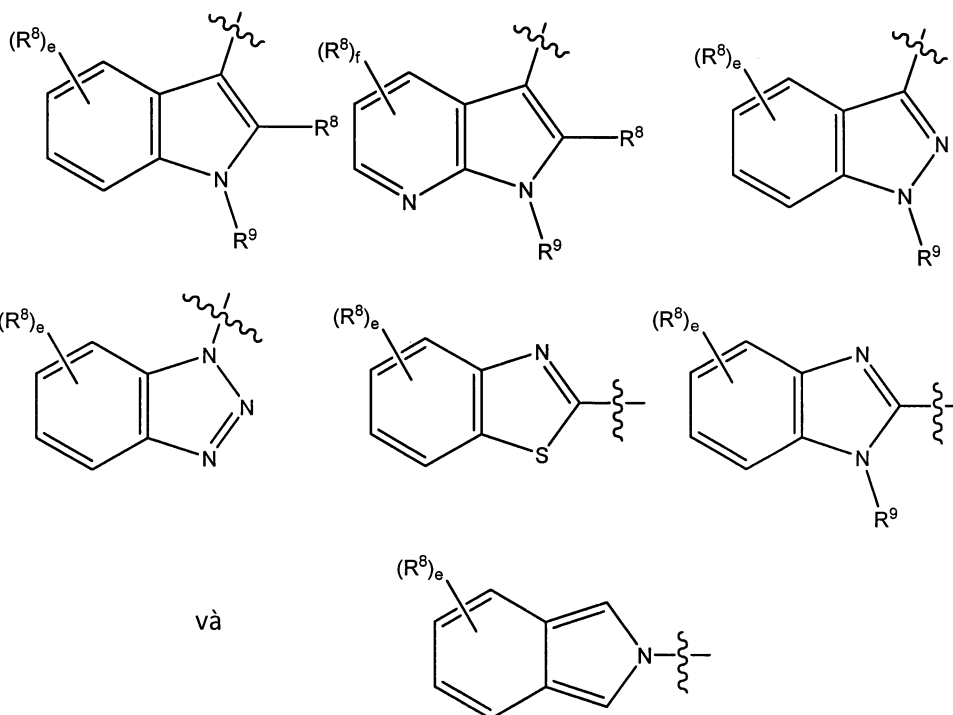
trong đó:

mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, OCF_2H , OCH_3 , CH_3 , F, Br, Cl, CN, O-xyclopropyl, CO_2H , $CONH_2$, CH_2OH , tetrazol, CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2NH_2 và NH_2 ,

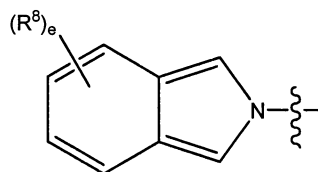
$R^{1\alpha}$ là H;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, CO_2H và tetrazol;

Ar được chọn từ nhóm bao gồm:



và



e là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4;

f là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2 và 3;

trong đó mỗi nhóm R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , C_1 - C_{12} alkyl tùy ý được thế, C_1 - C_{12} haloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkynyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkyl tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkenyl tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryl tùy ý được thế, C_1 - C_{18} heteroaryl tùy ý được thế, C_1 - C_{12} alkyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkenyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} alkynyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{10} heteroalkyloxy tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkyloxy tùy ý được thế, C_3 - C_{12} xycloalkenyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế, C_2 - C_{12} heteroxycloalkenyloxy tùy ý được thế, C_6 - C_{18} aryloxy tùy ý được thế, C_1 - C_{18} heteroaryloxy tùy ý được thế, C_1 - C_{12} alkylamino tùy ý được thế, SR^{10} , SO_3H , $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10} , OSO_2R^{10} , $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10} , COR^{10} , $COOH$, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}COOR^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$ và $NR^{10}R^{11}$;

trong đó R^9 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl, C_2 - C_{12} alkynyl, C_2 - C_{12} heteroalkyl, C_3 - C_{12} xycloalkyl, C_2 - C_{12} heteroxycloalkyl, C_6 - C_{18} aryl, C_1 - C_{18} heteroaryl, SO_3H , $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{10} , $SONR^{10}R^{11}$, SOR^{10} , COR^{10} , $COOH$, $COOR^{10}$ và $CONR^{10}R^{11}$;

trong đó mỗi nhóm R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{10} heteroalkyl, C_1 - C_{12} haloalkyl, C_3 - C_{12} xycloalkyl, C_6 - C_{18} aryl và tùy ý được thế C_1 - C_{18} heteroaryl;

A là $-CR^aR^b-$;

B là nhóm có công thức $-(CR^cR^d)_n-$;

trong đó mỗi nhóm R^a và R^b , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, OH, NO_2 , CN, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl, phenyl, và thiophen-2-yl,

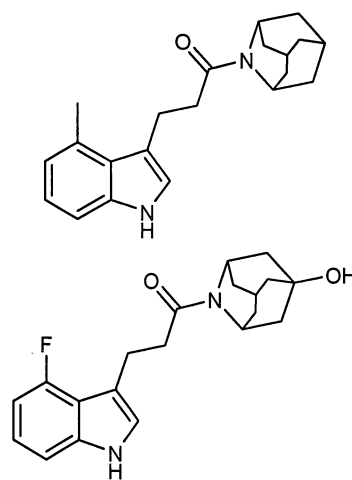
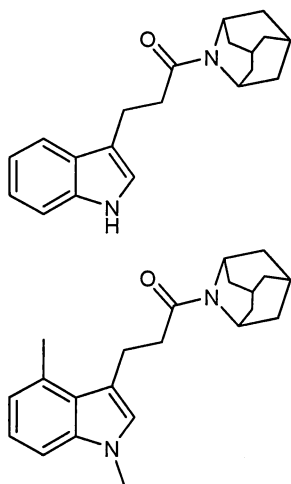
R^c và R^d cả hai đều là H;

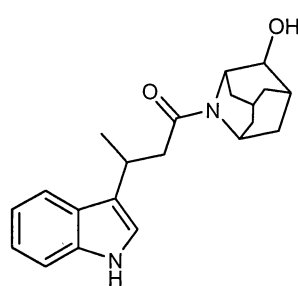
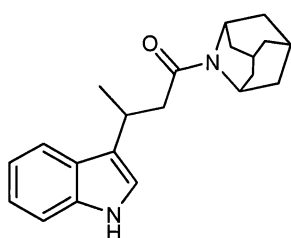
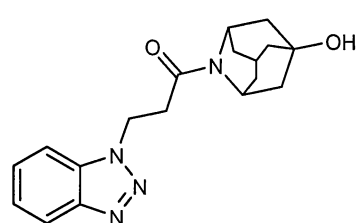
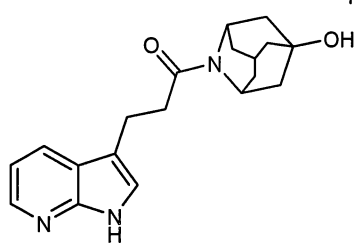
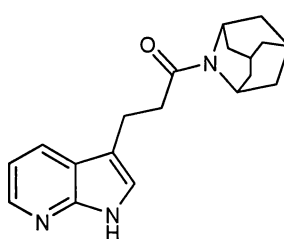
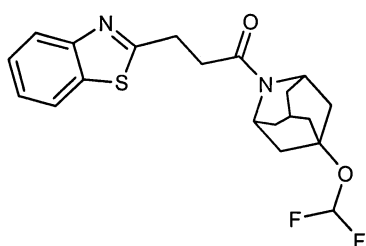
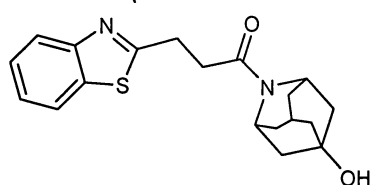
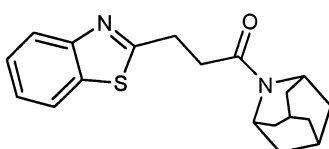
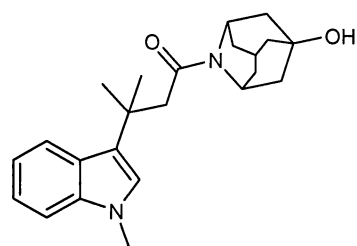
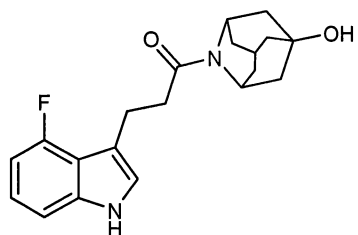
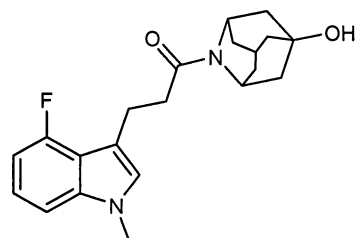
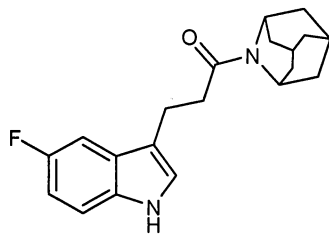
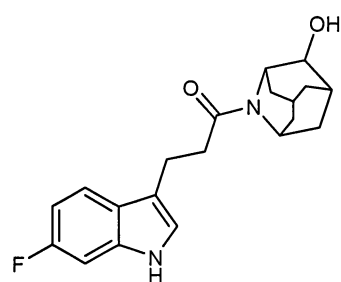
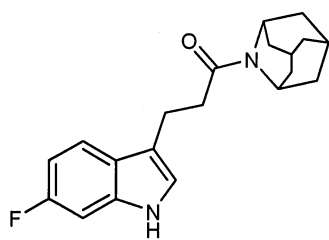
n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0 và 1;

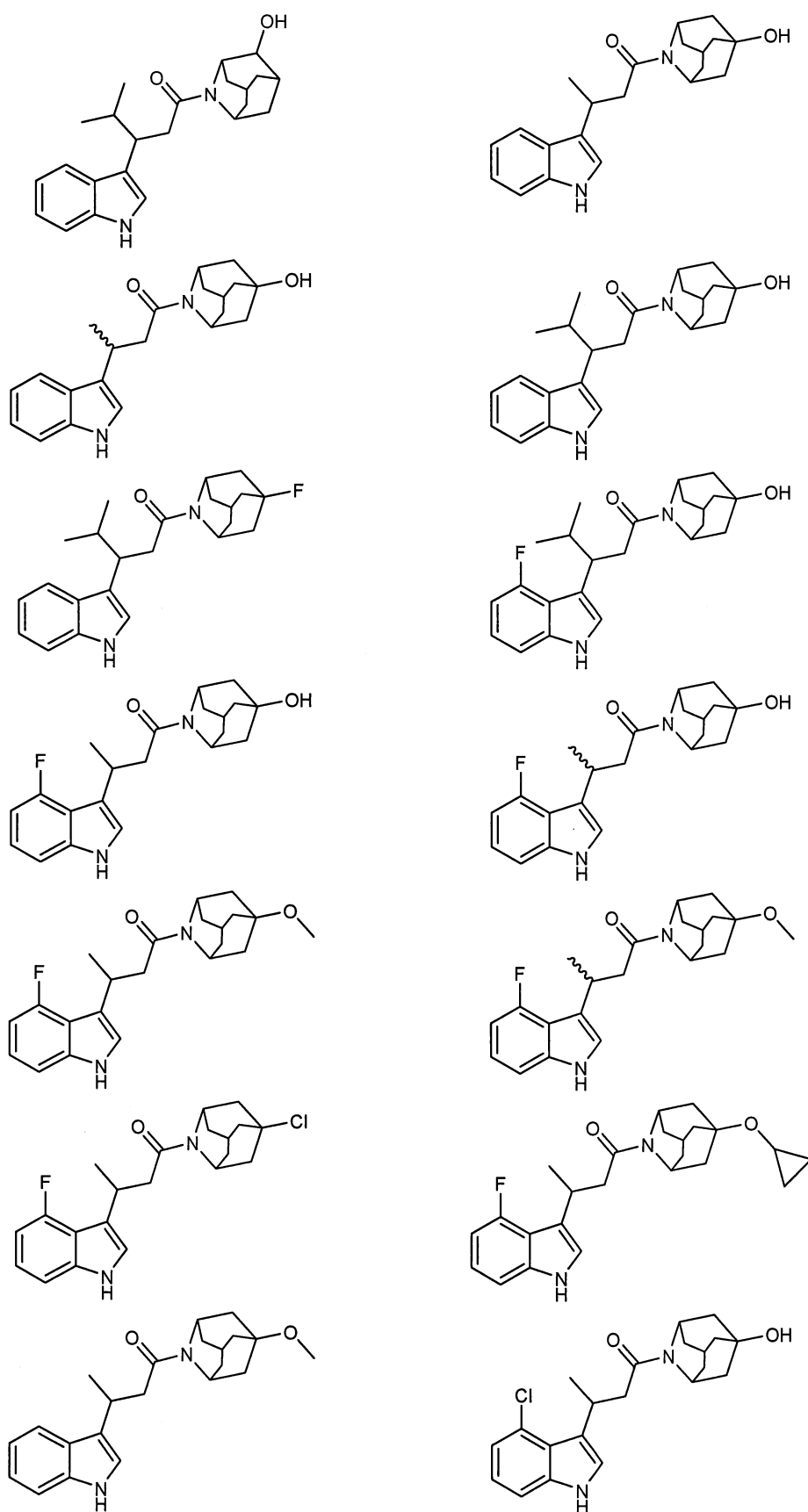
a là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0 và 1,

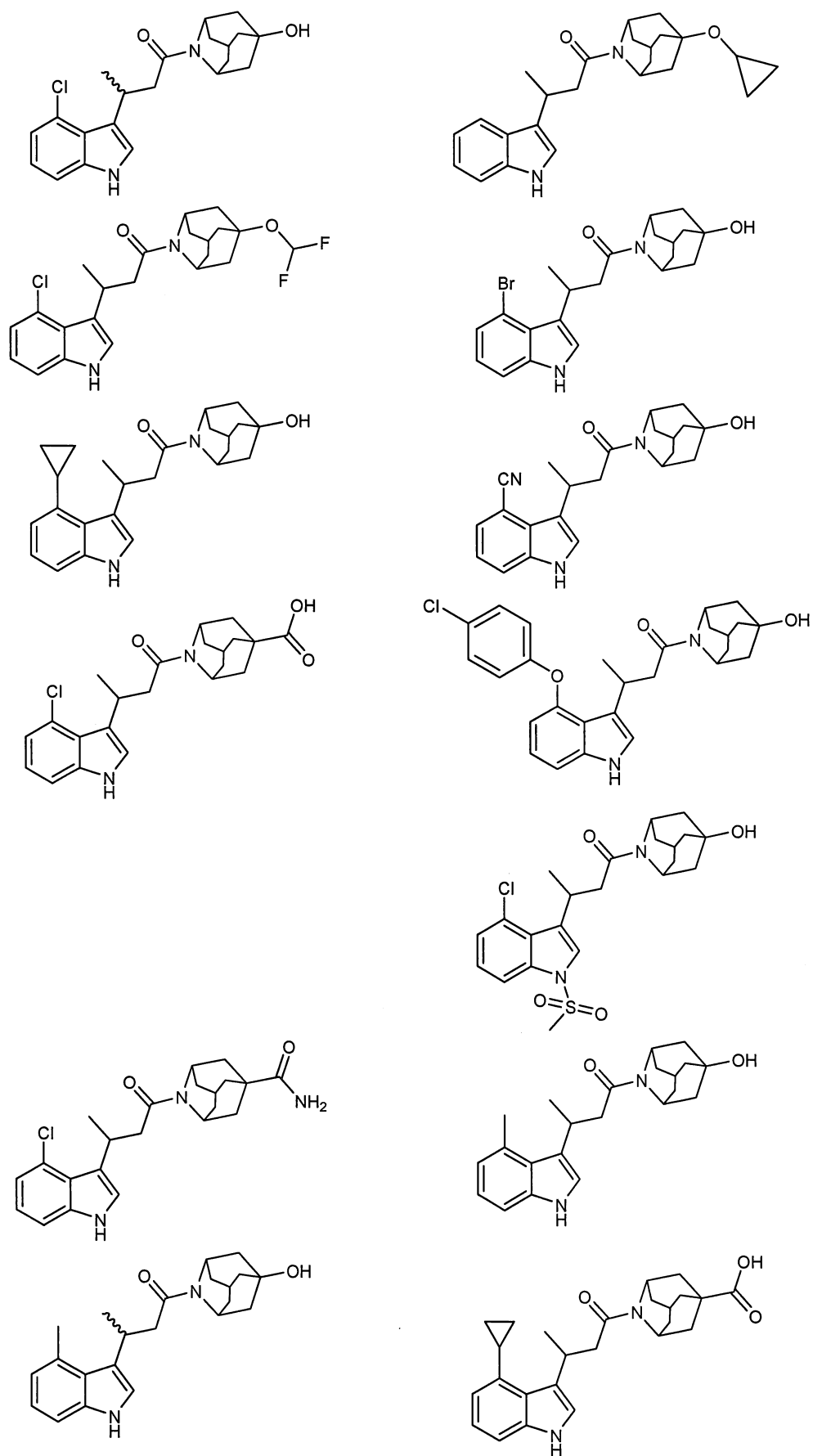
hoặc muối được dùng của nó.

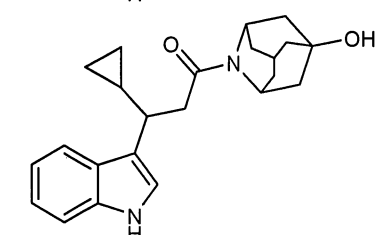
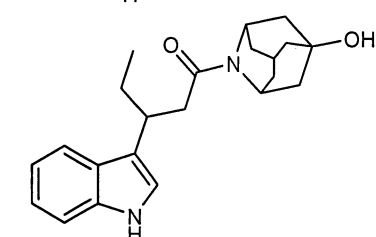
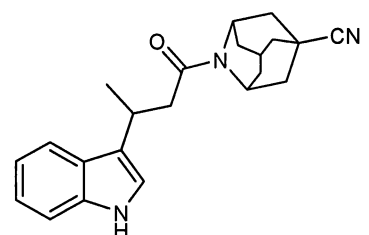
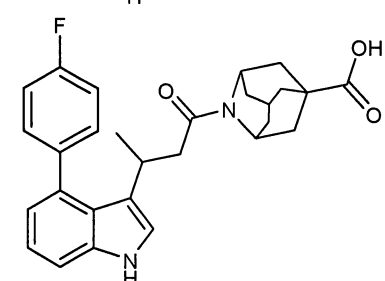
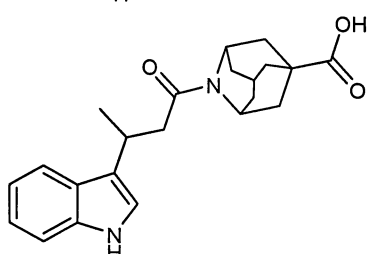
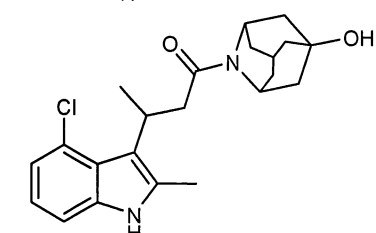
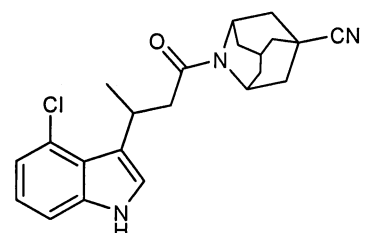
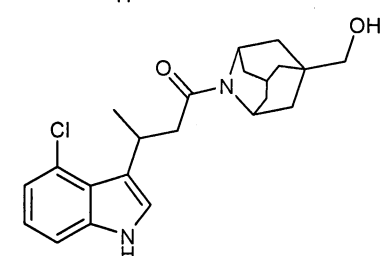
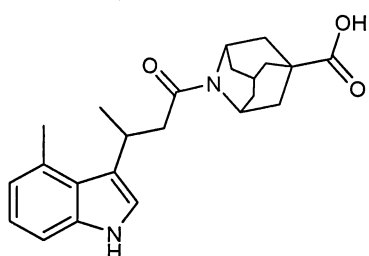
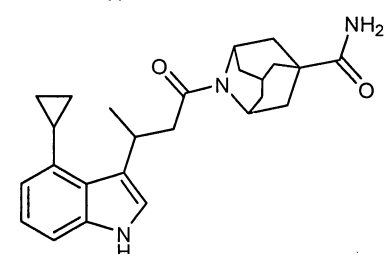
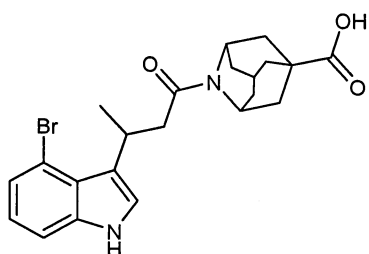
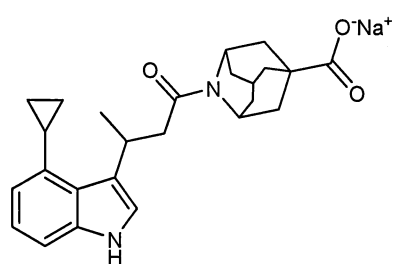
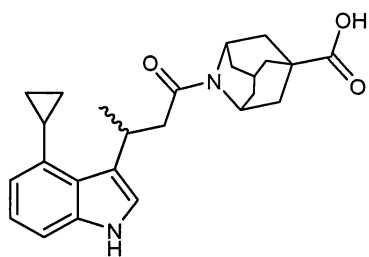
2. Hợp chất theo điểm 1 trong đó B là CH₂.
3. Hợp chất theo điểm 1 trong đó R^a và R^b là khác nhau.
4. Hợp chất theo điểm 3 trong đó một trong số các nhóm R^a và R^b là H và nhóm còn lại được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, propyl và isopropyl.
5. Hợp chất theo điểm 1 trong đó phần tử thế R⁸ nằm ở vị trí 4 hoặc vị trí 5 của nhân có sáu cạnh.
6. Hợp chất theo điểm 1 trong đó mỗi nhóm R⁸ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, Cl, Br, F, I, OH, NO₂, NH₂, CN, SO₃H, OCH₃, OCH₂CH₂CH₃, CF₃ và OCF₃.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 trong đó a bằng 0.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 trong đó mỗi nhóm R¹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, F, Cl, Br, CO₂H, CONH₂, CH₂OH, CN, OCH₃ và OCHF₂.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 trong đó một nhóm R¹ là H và nhóm R¹ còn lại là OH.
10. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

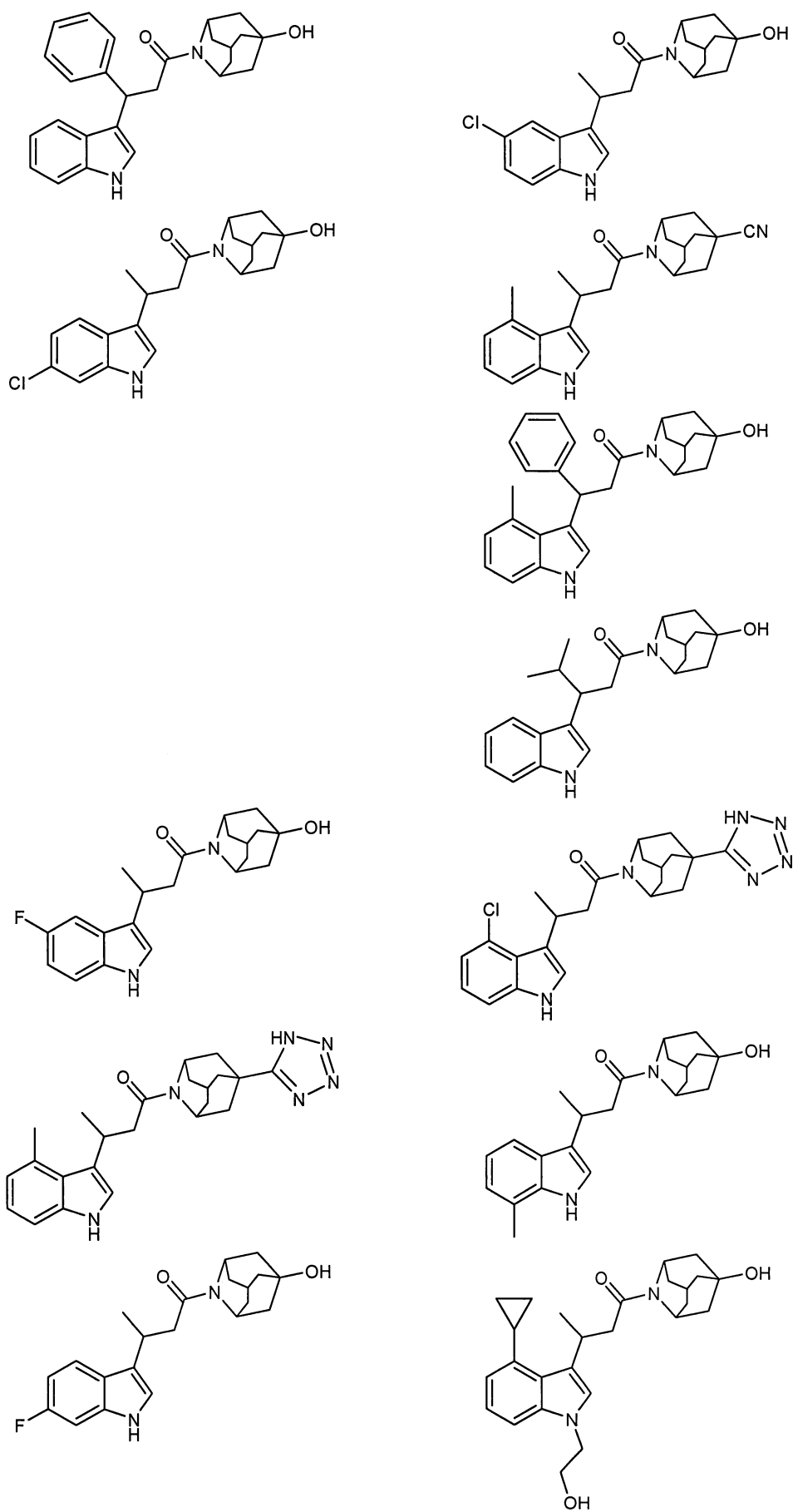


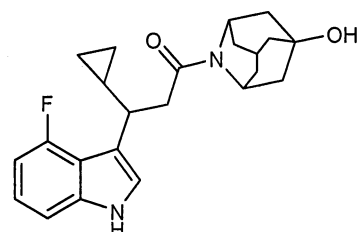
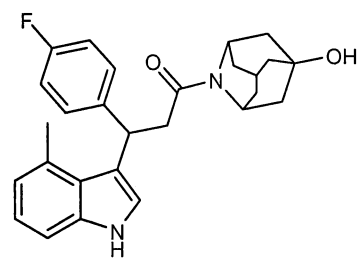
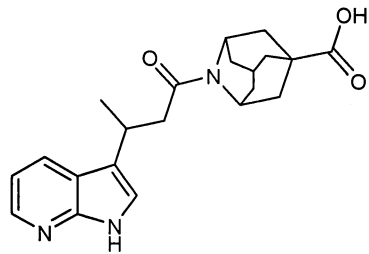
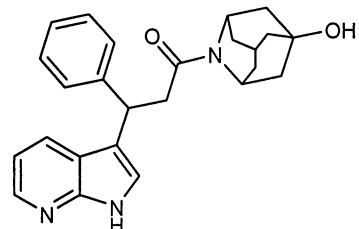
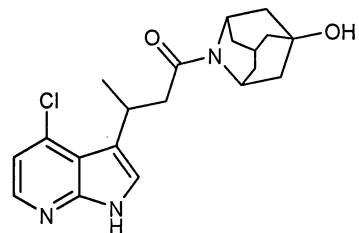
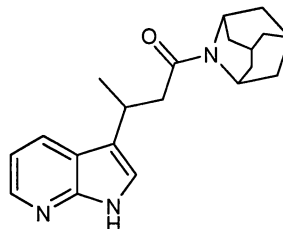
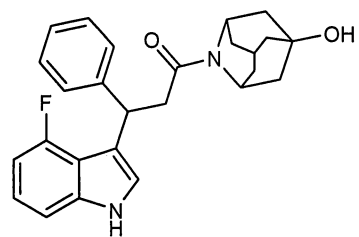


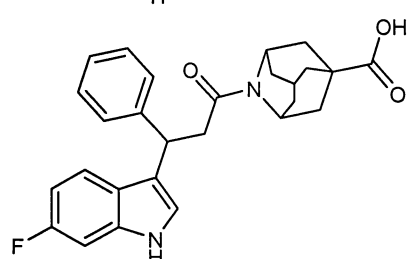
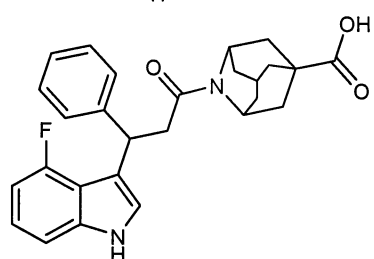
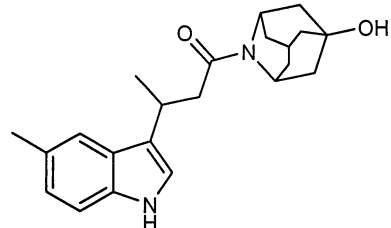
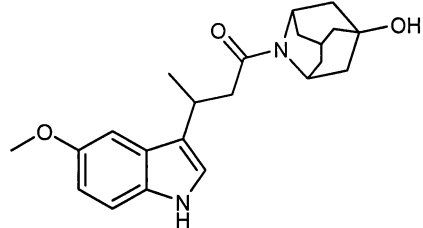
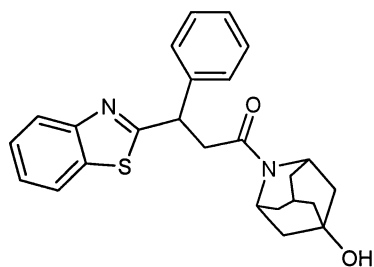
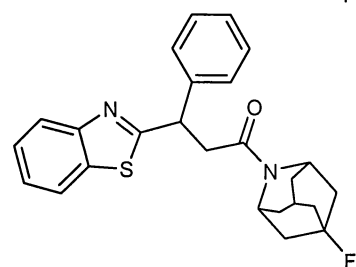
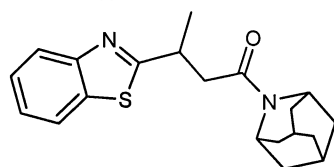
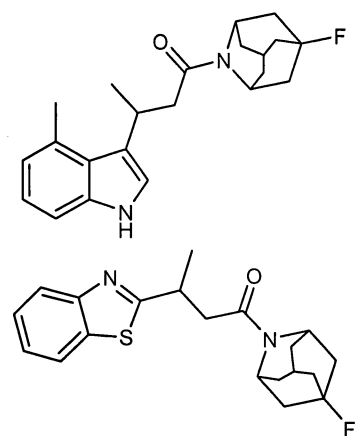
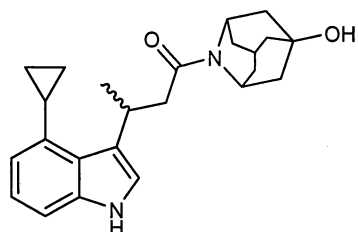
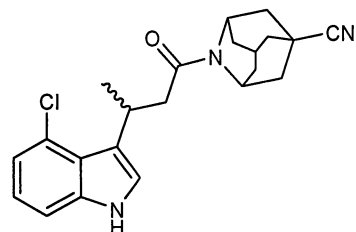
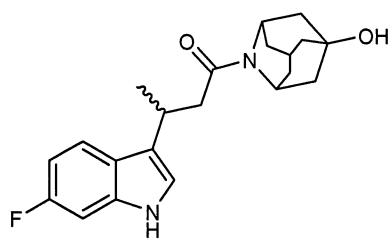


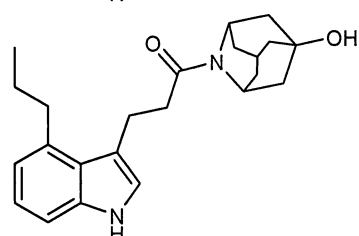
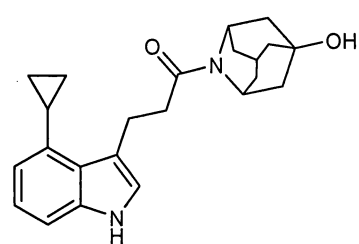
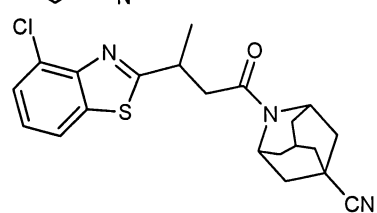
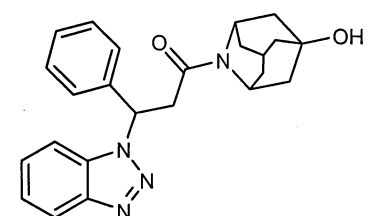
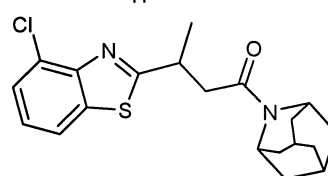
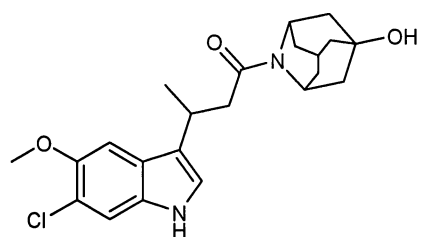
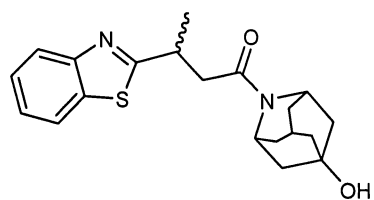
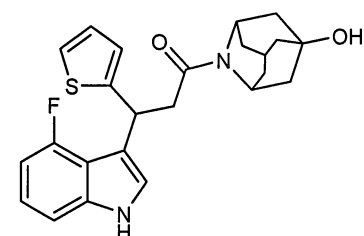
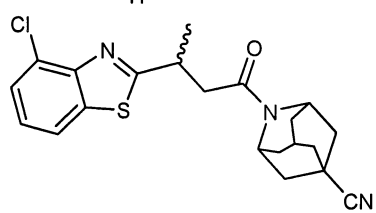
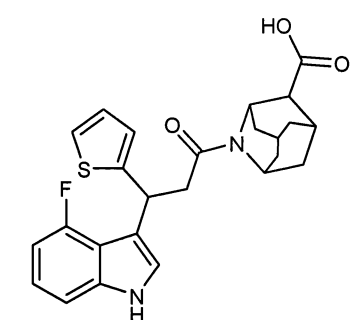
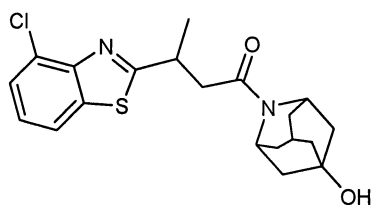
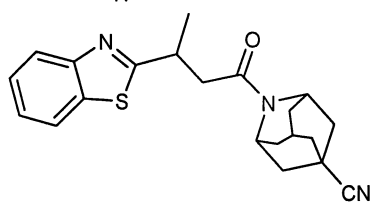
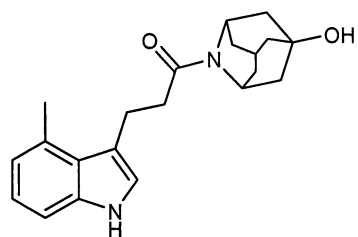
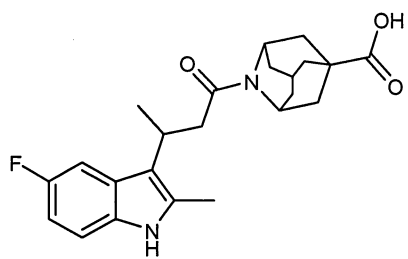


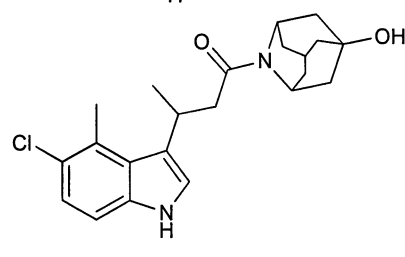
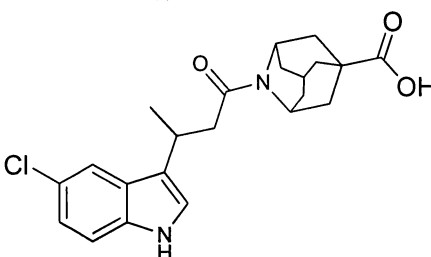
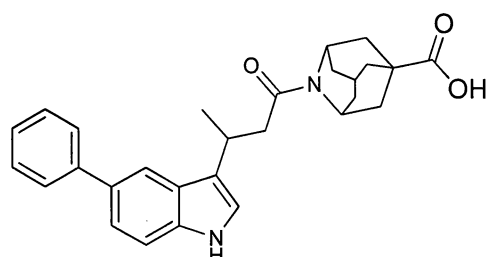
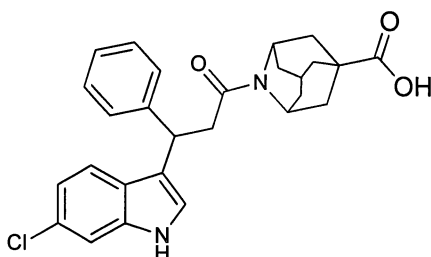
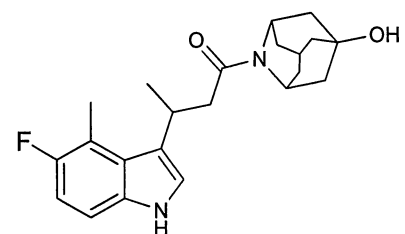
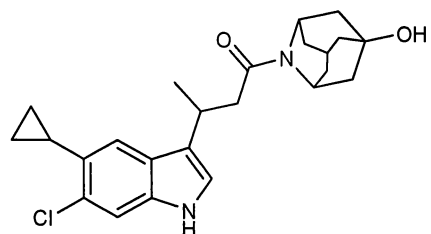
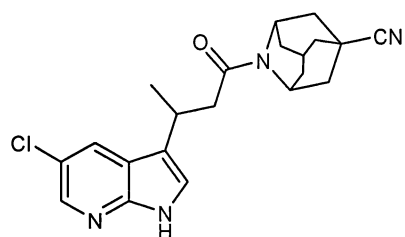
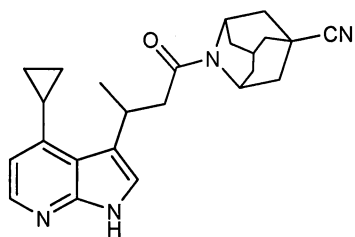
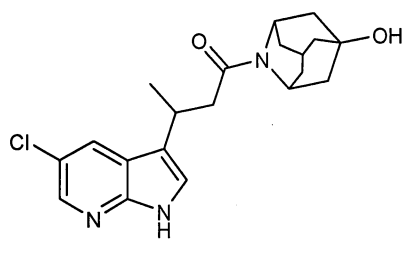
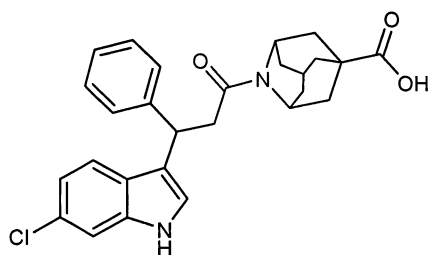
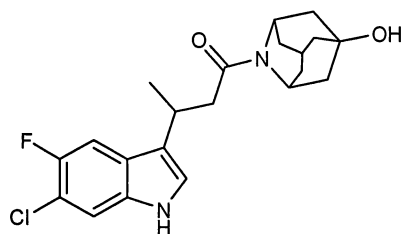
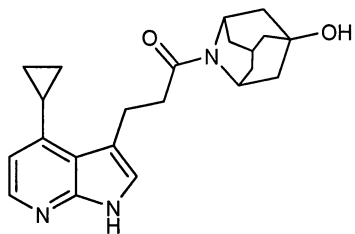
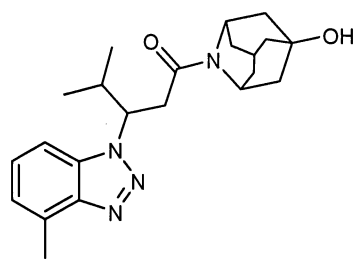
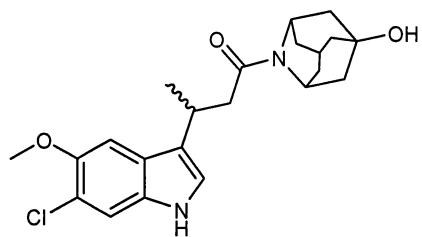


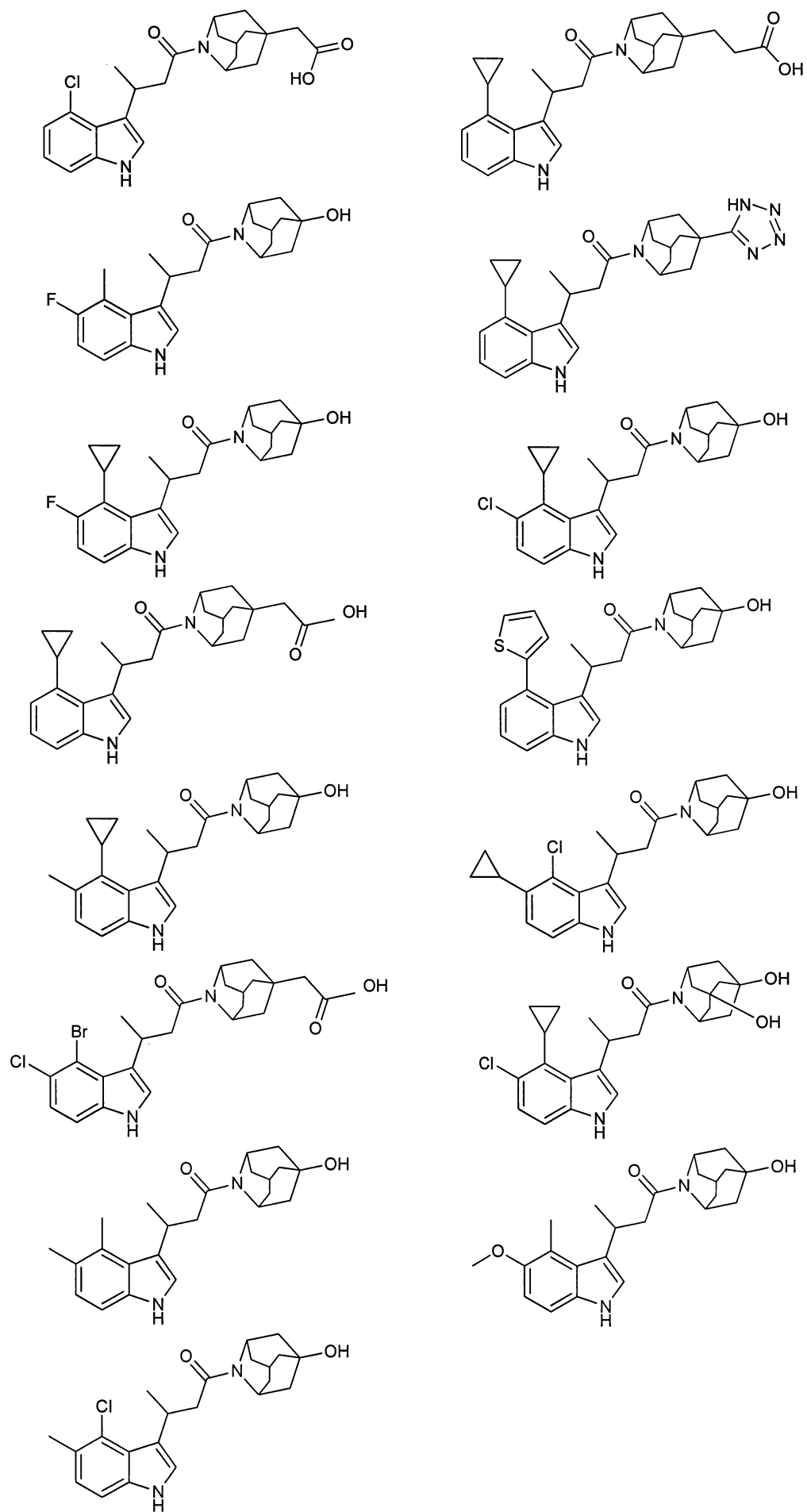


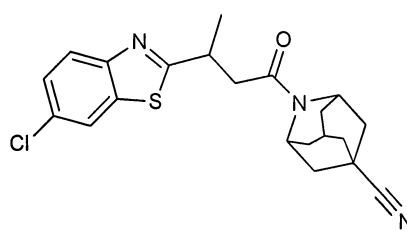
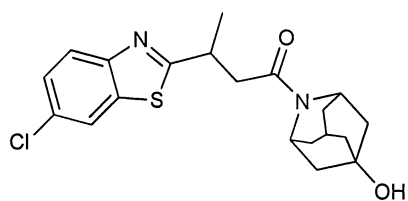
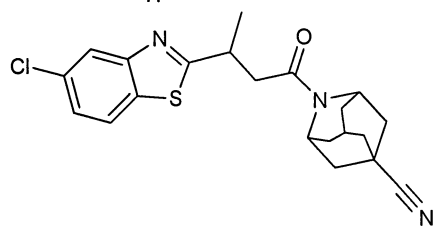
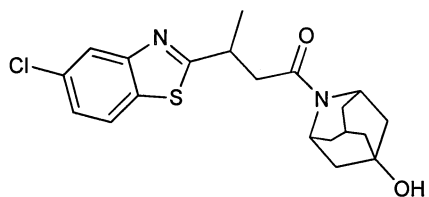
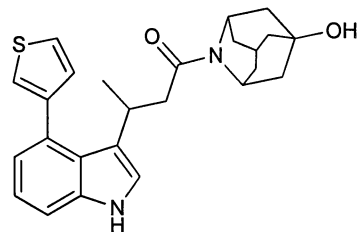
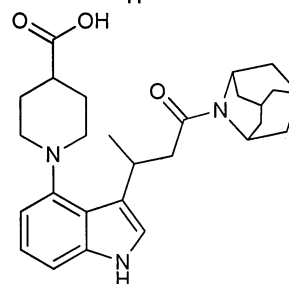
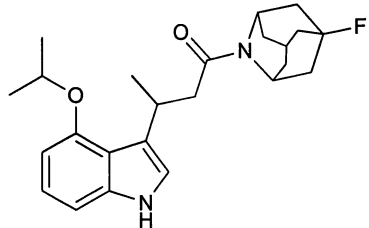
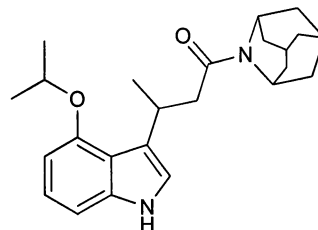
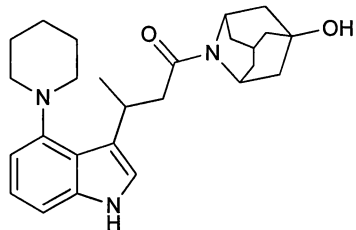
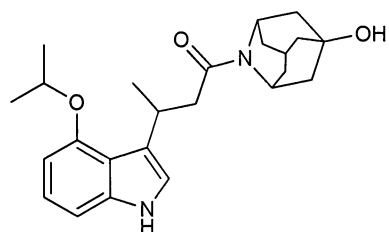
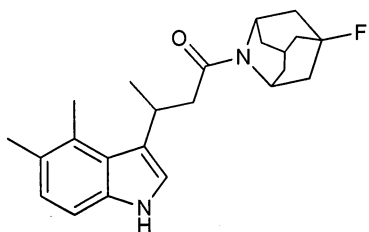
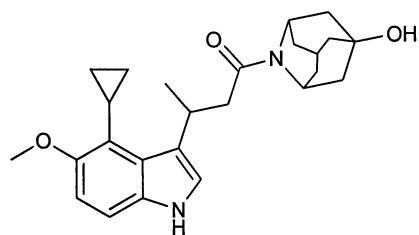
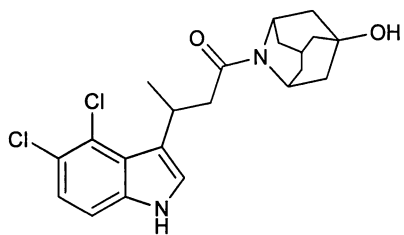


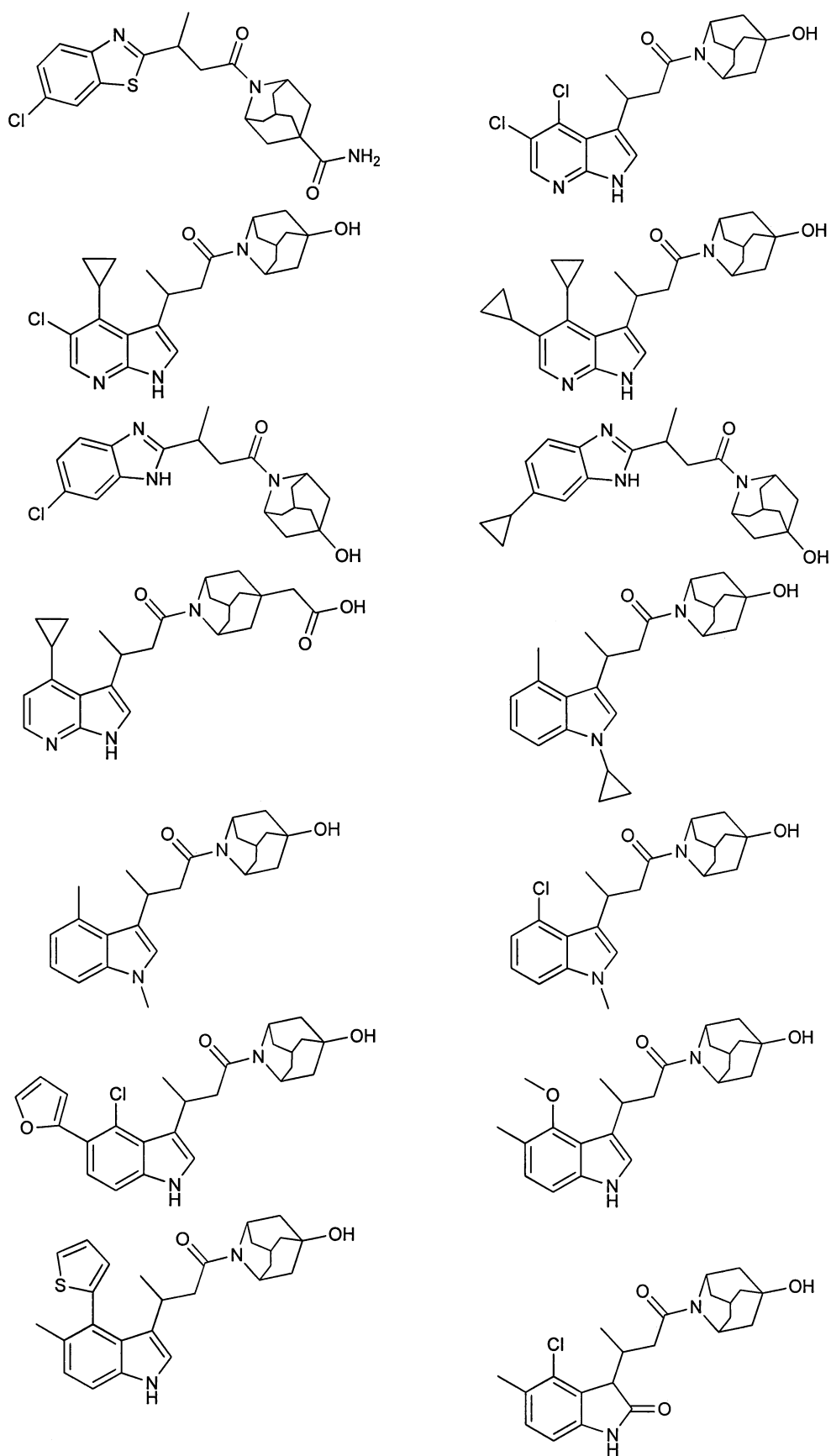


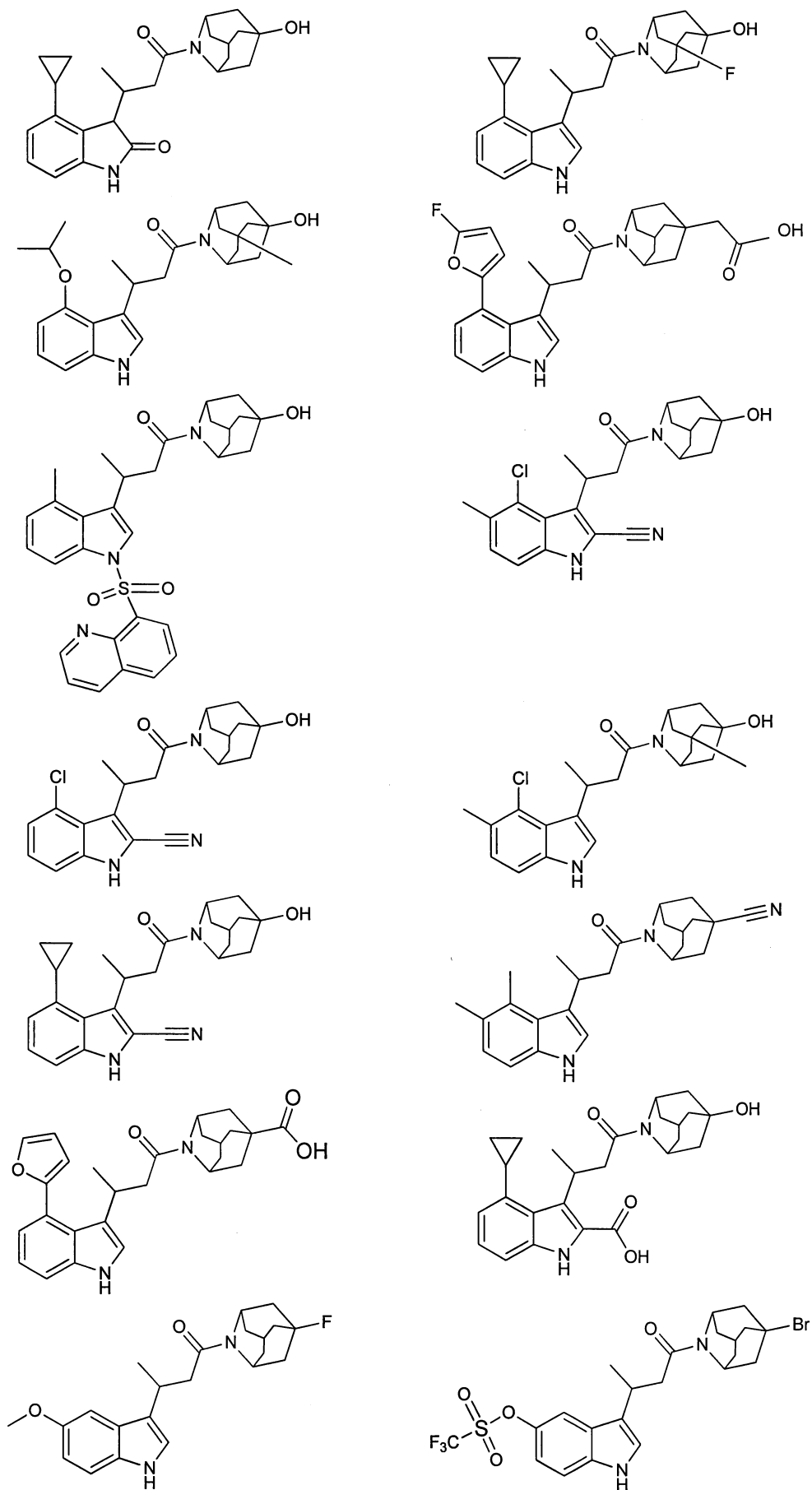


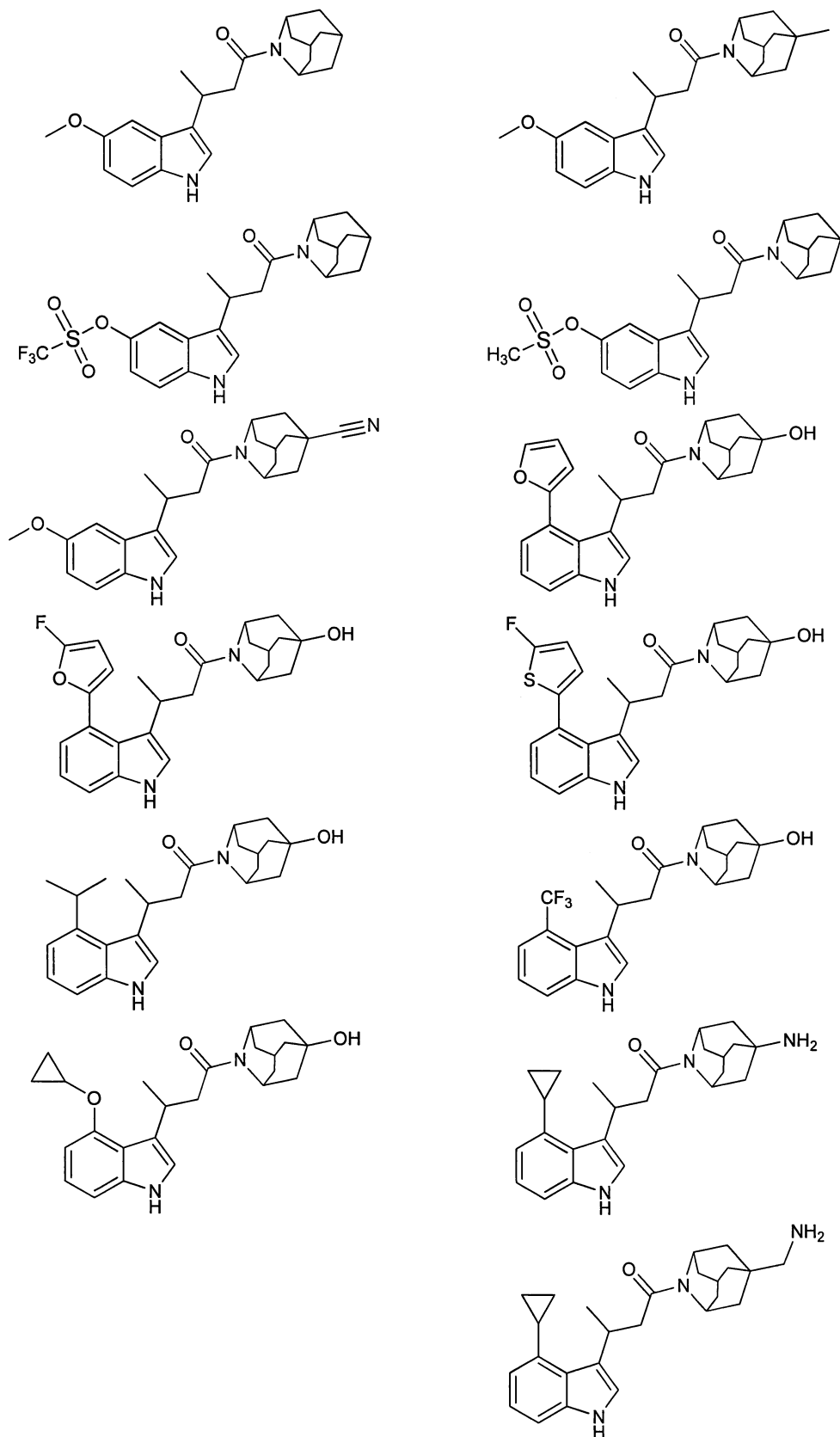


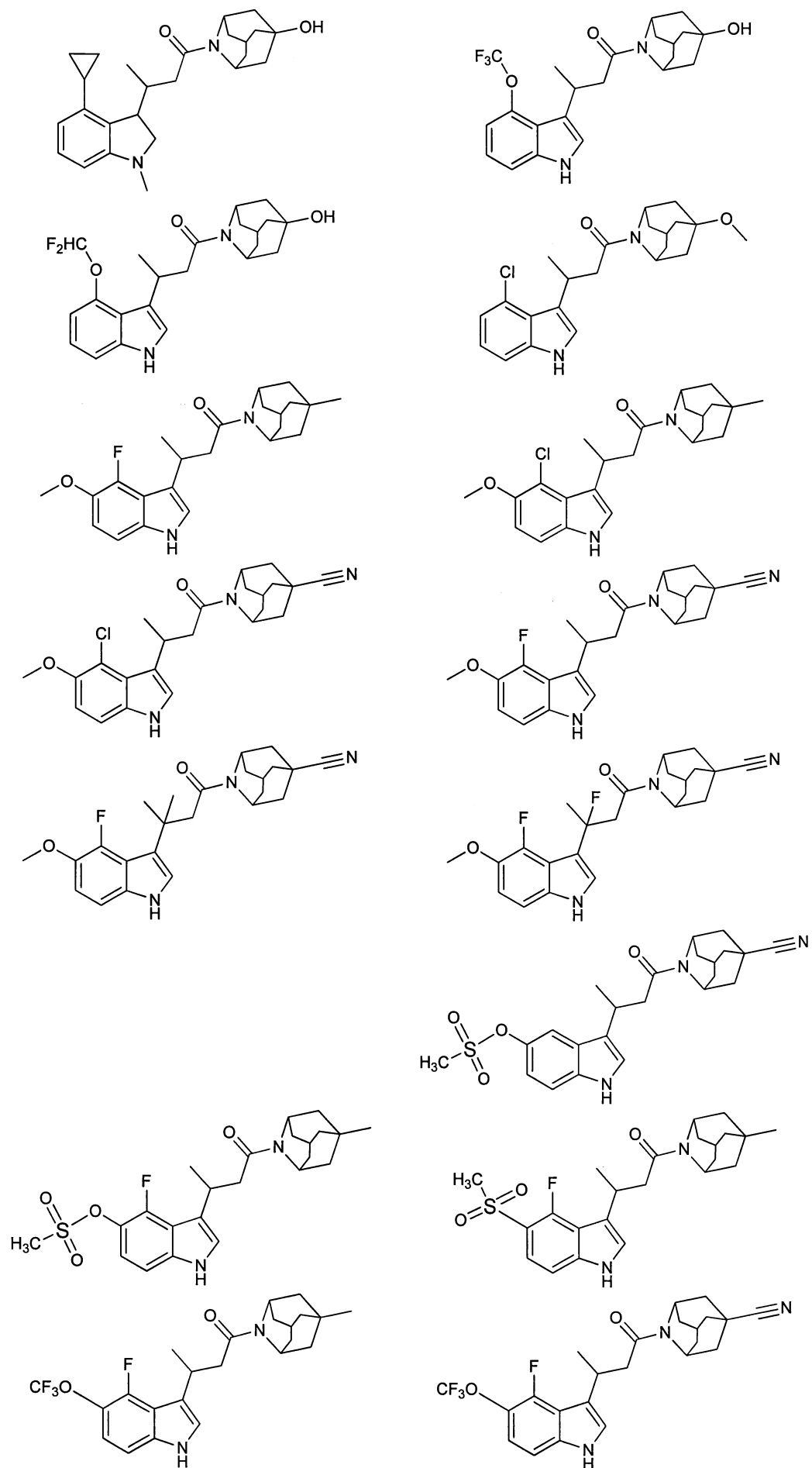


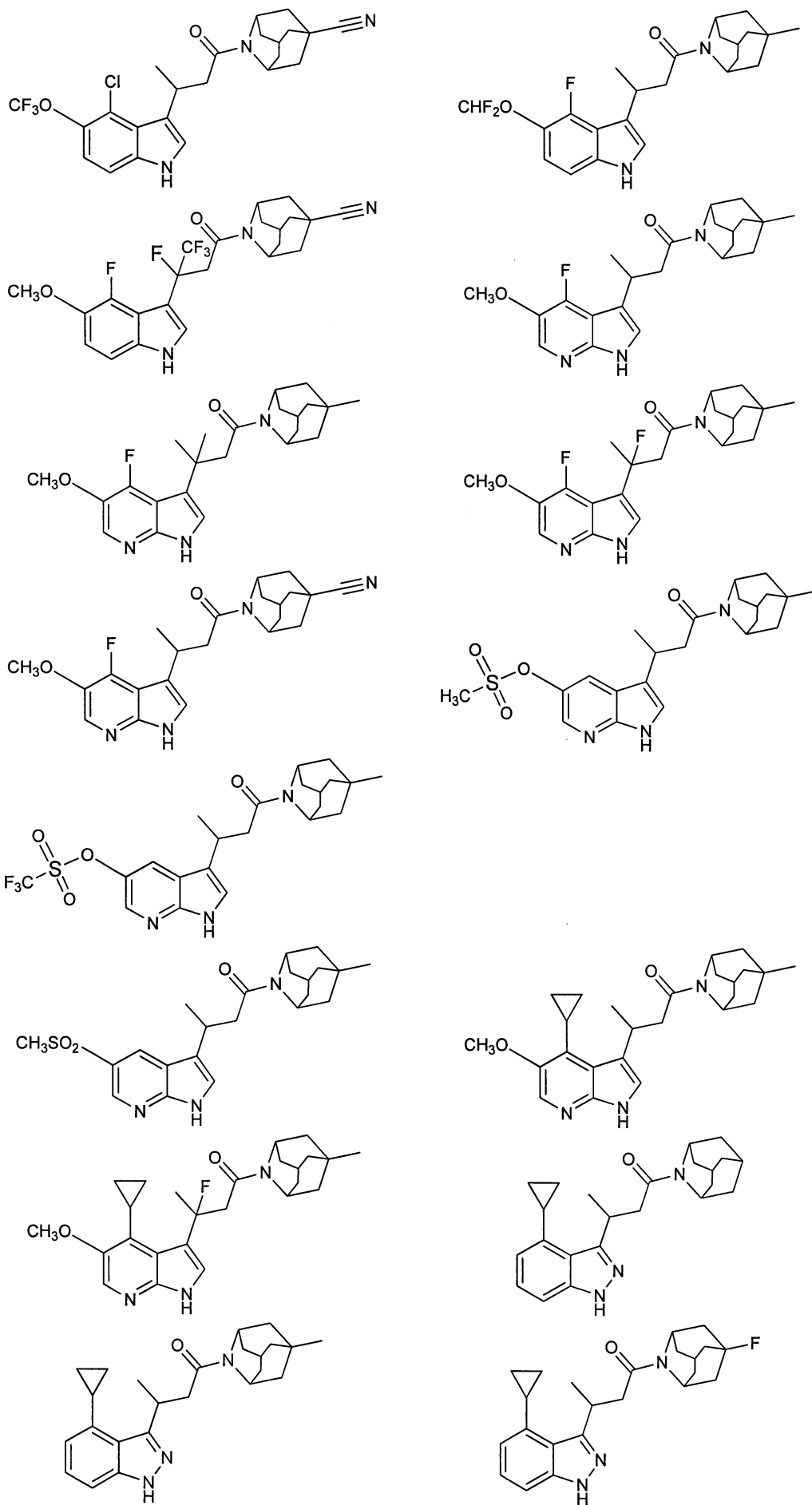


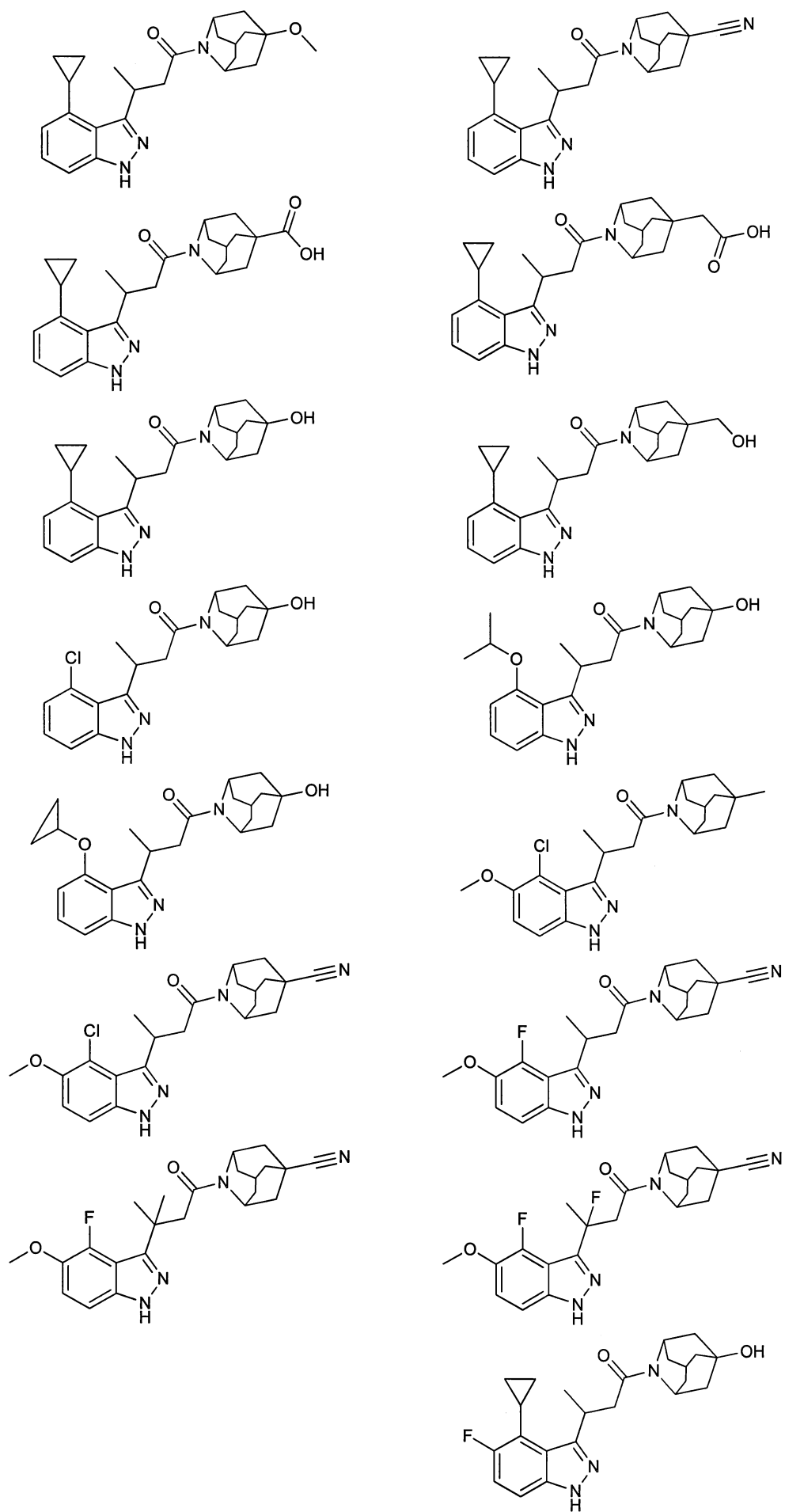


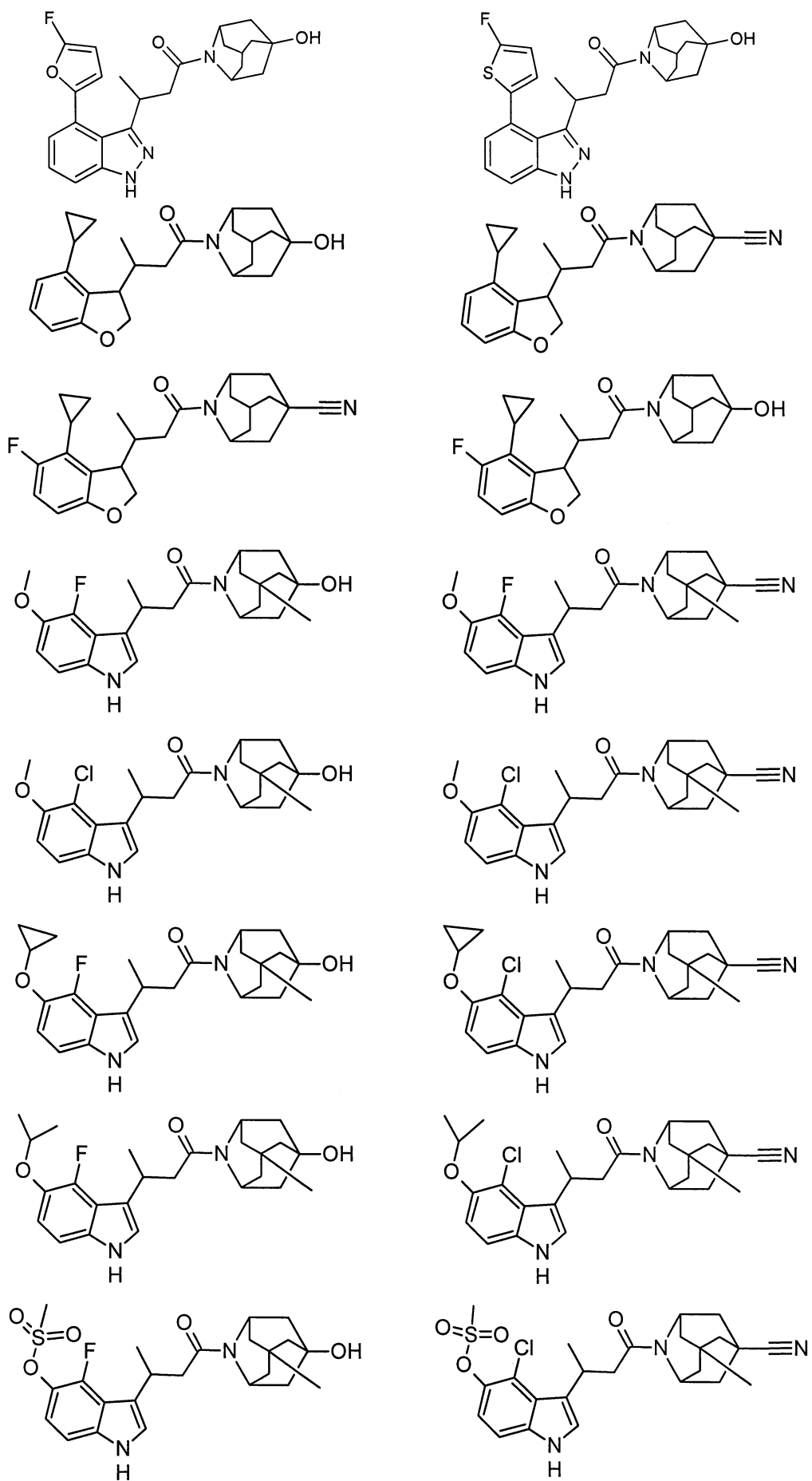


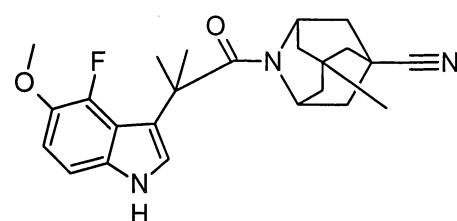
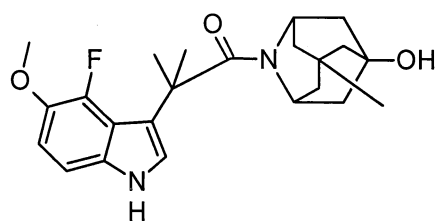
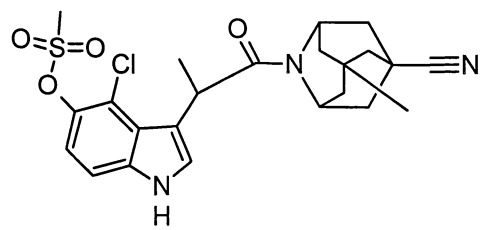
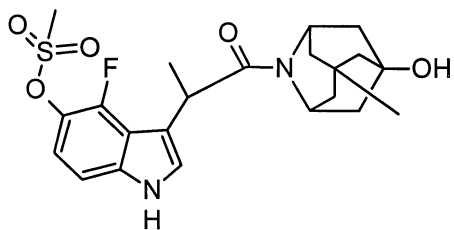
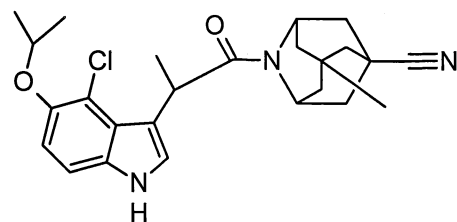
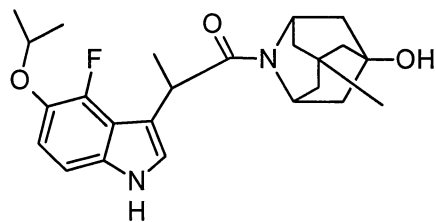
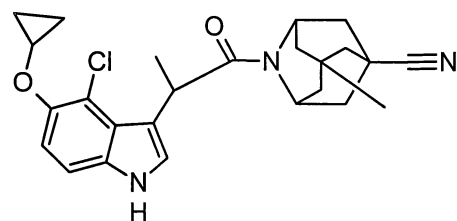
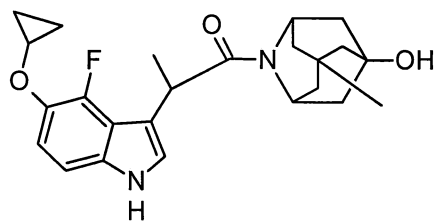
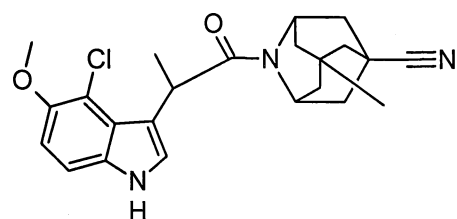
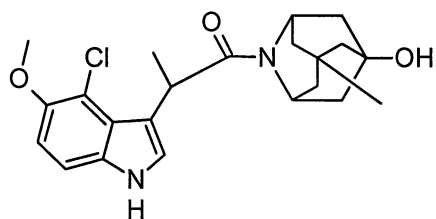
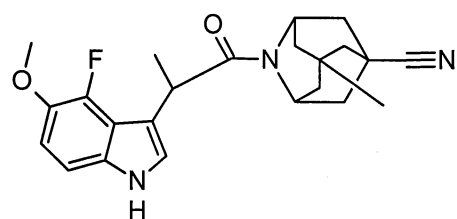
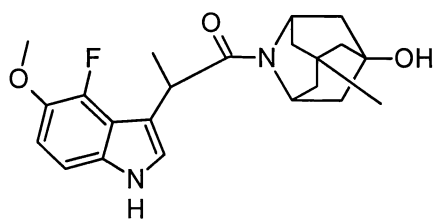
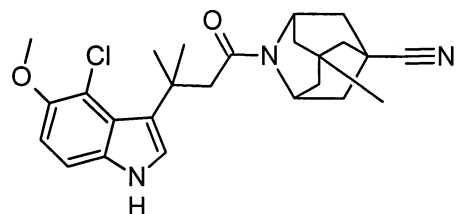
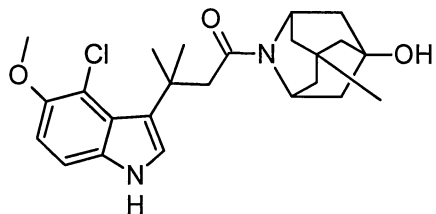
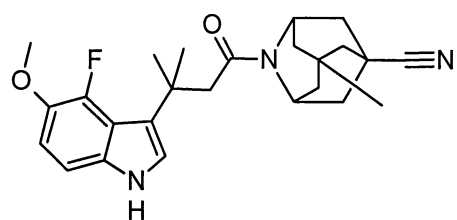
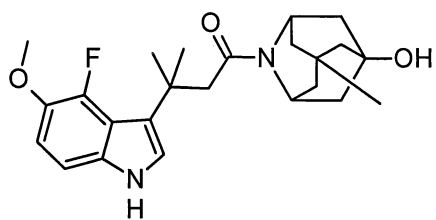


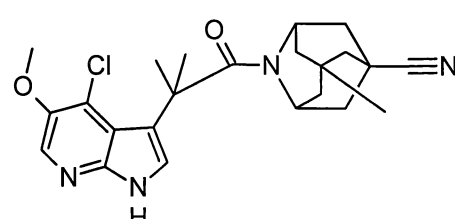
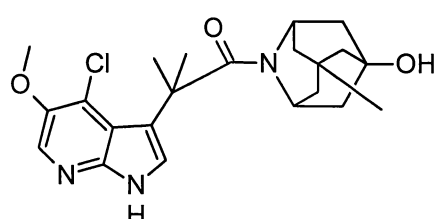
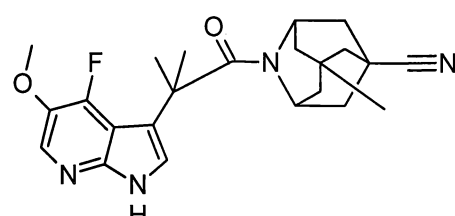
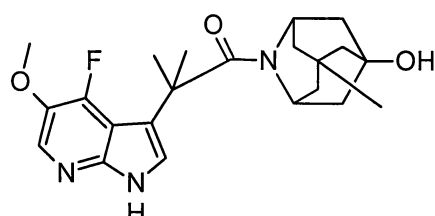
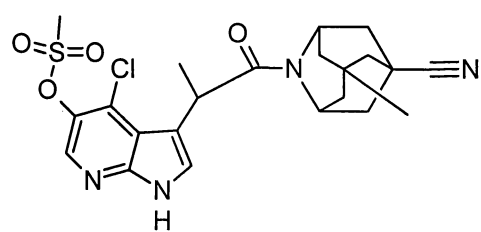
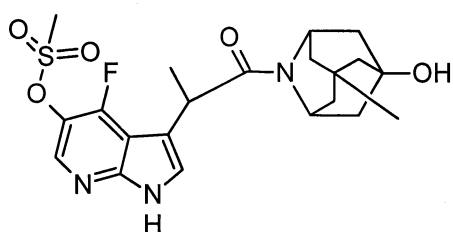
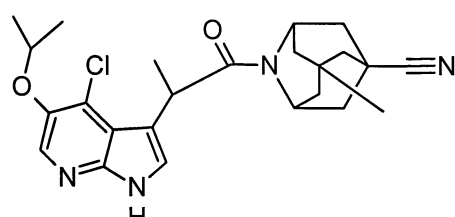
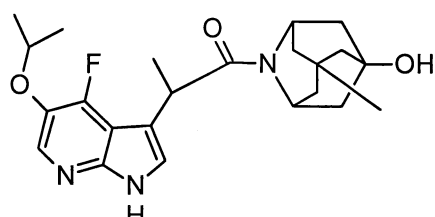
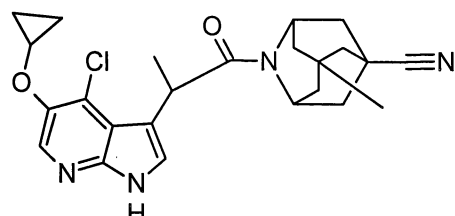
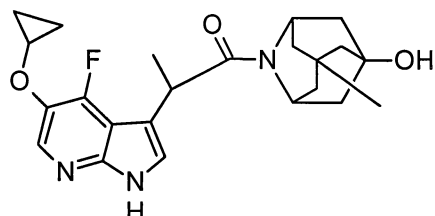
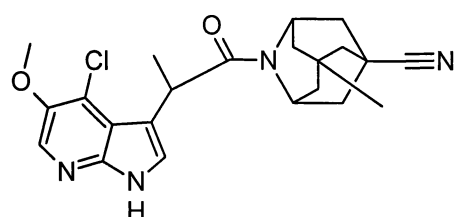
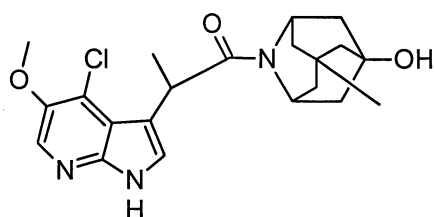
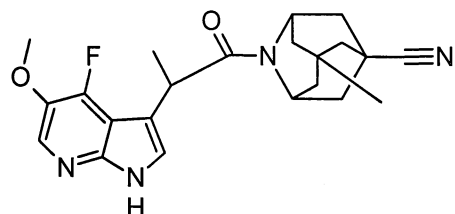
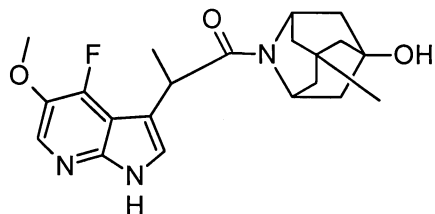
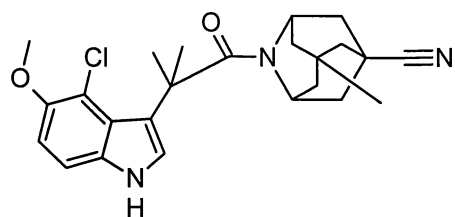
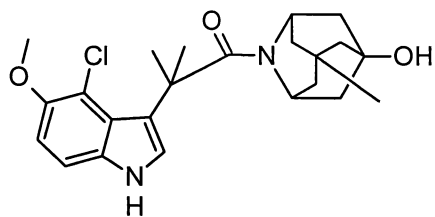


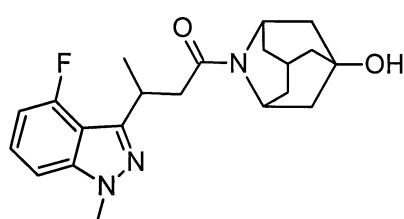
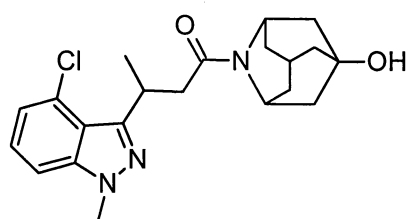
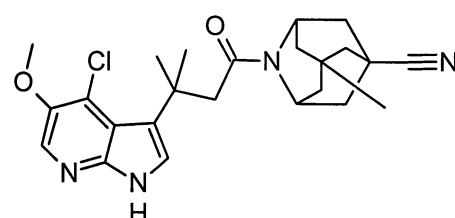
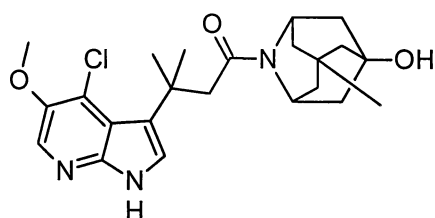
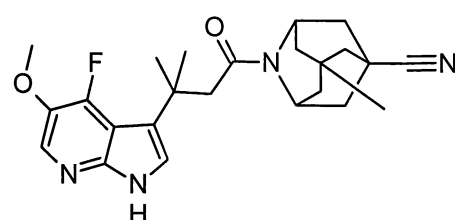
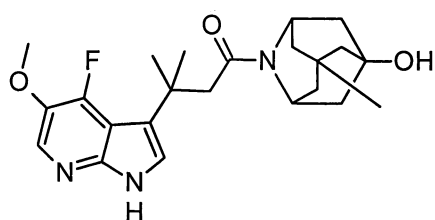
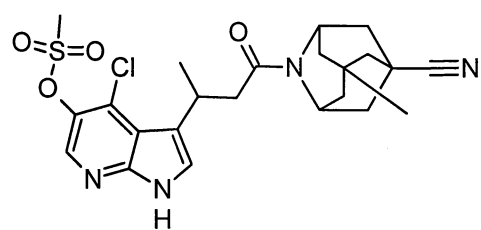
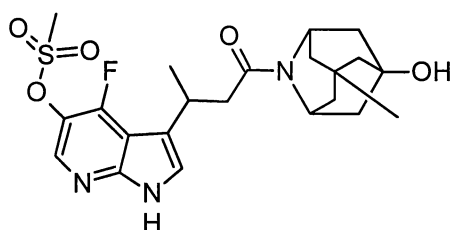
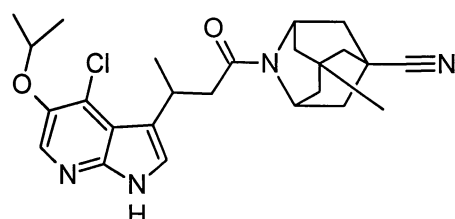
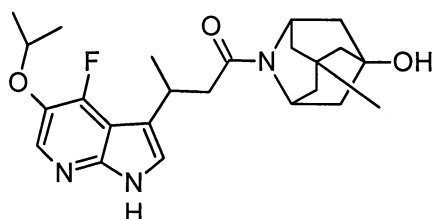
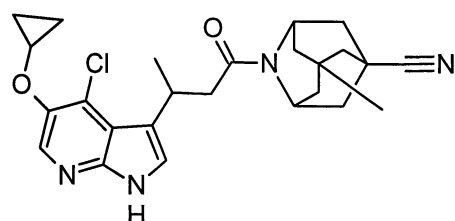
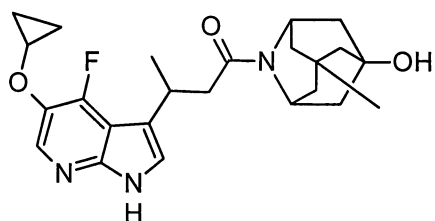
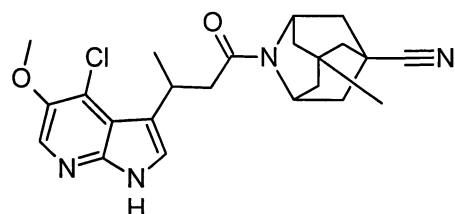
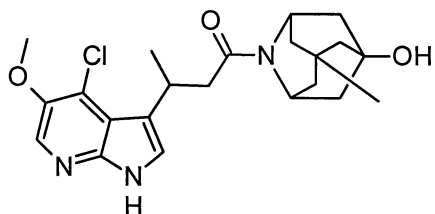
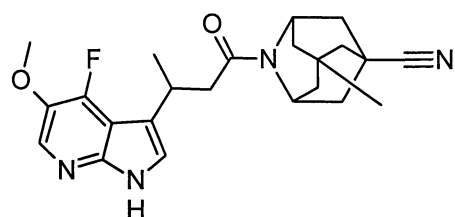
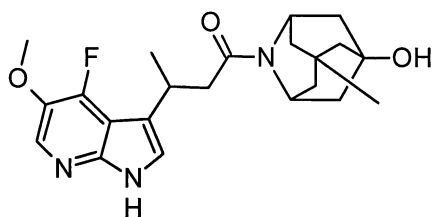


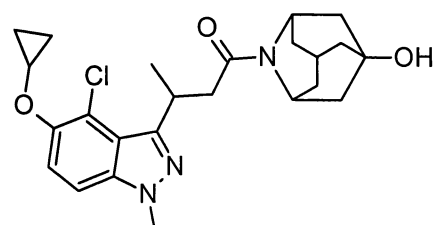
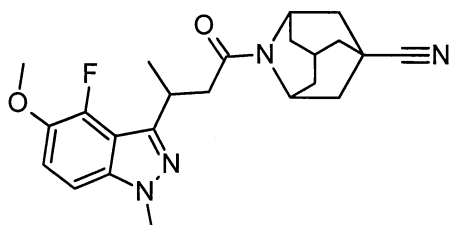
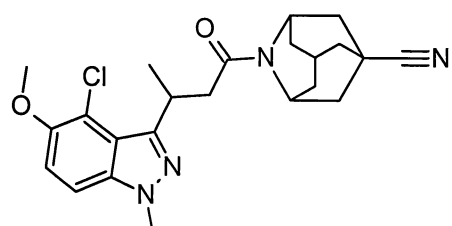
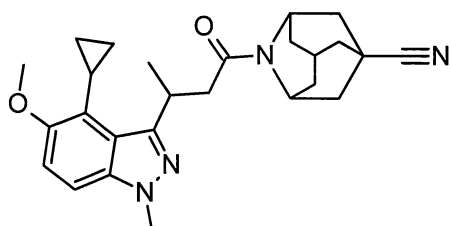
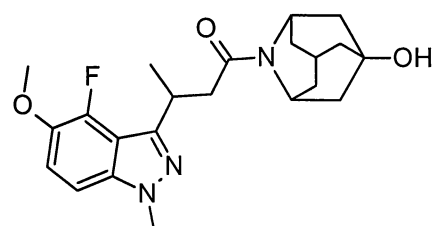
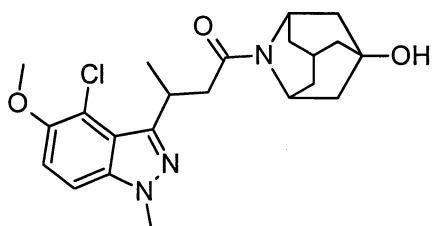
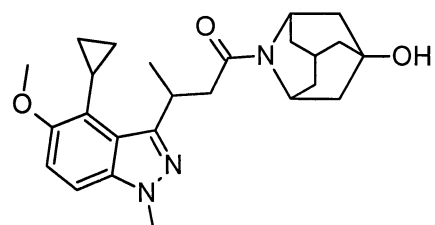
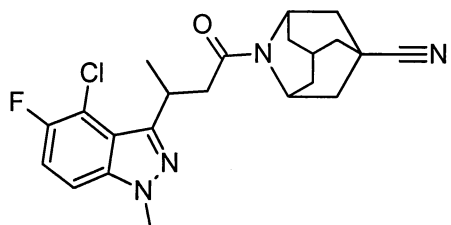
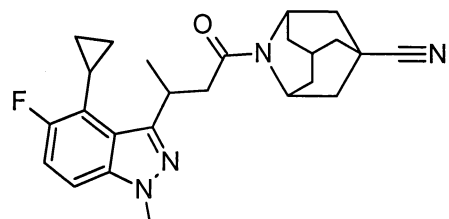
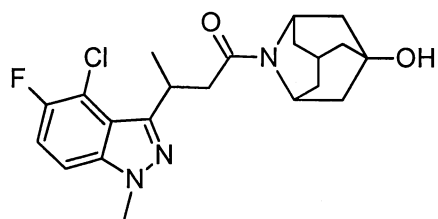
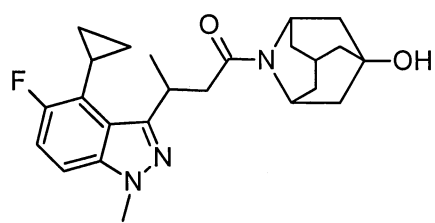
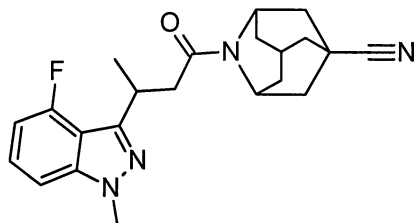
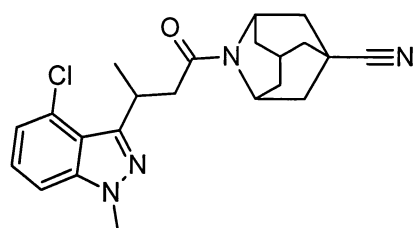
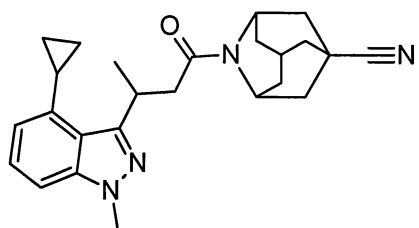


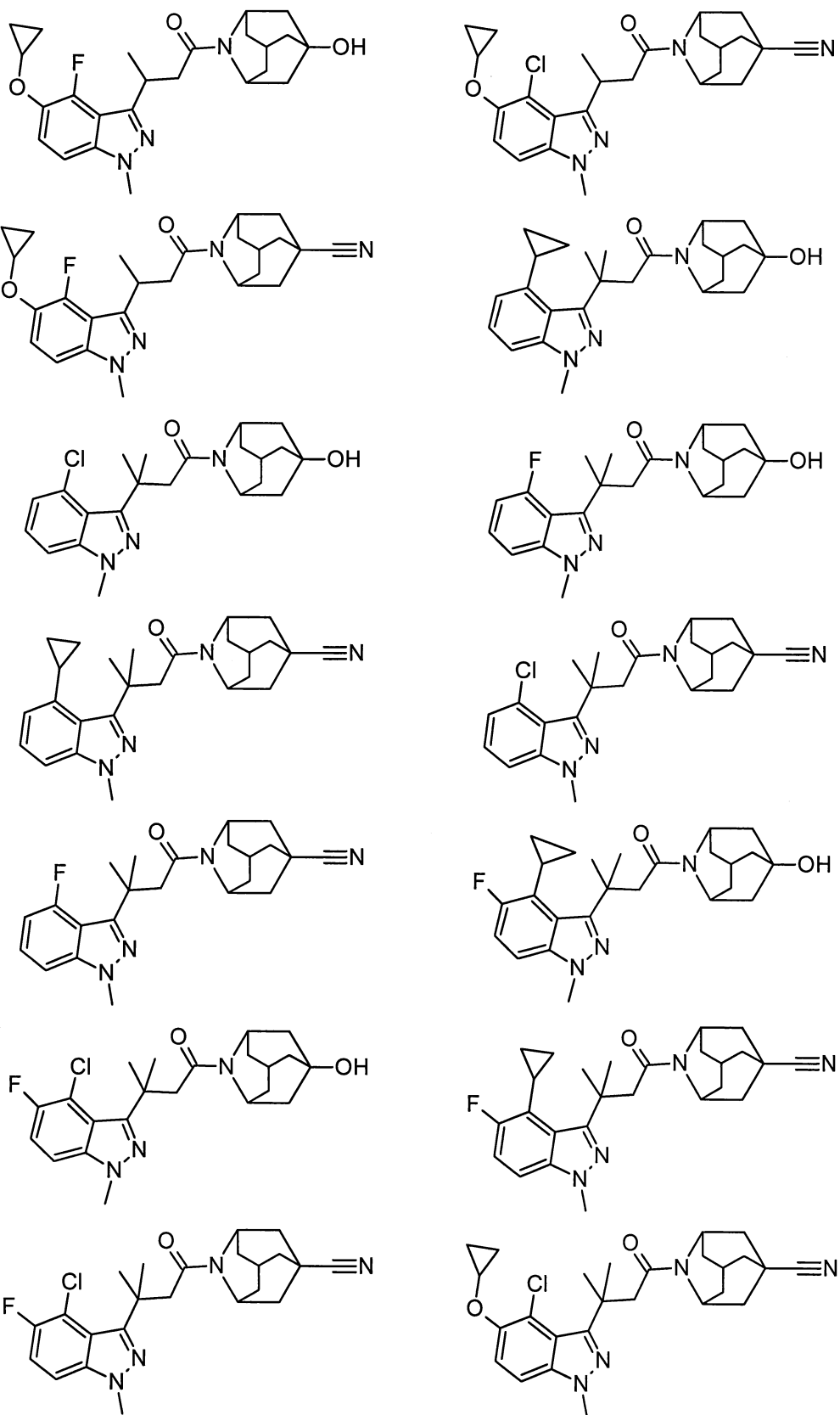


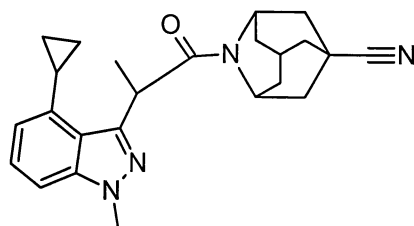
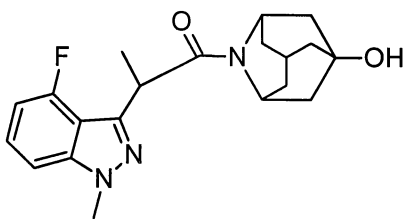
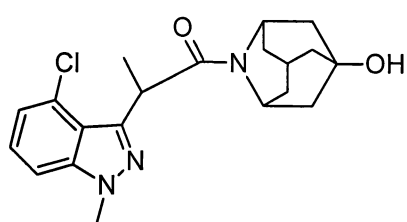
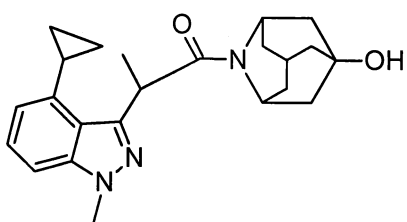
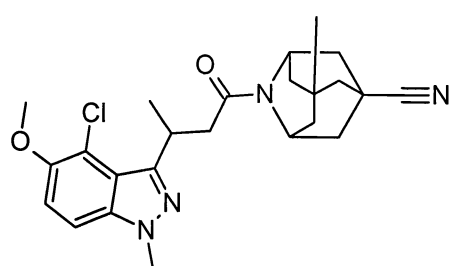
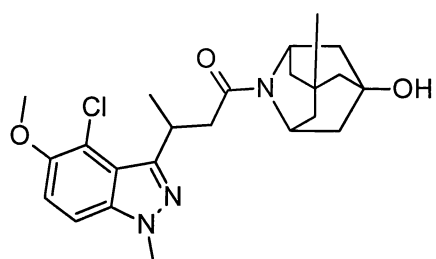
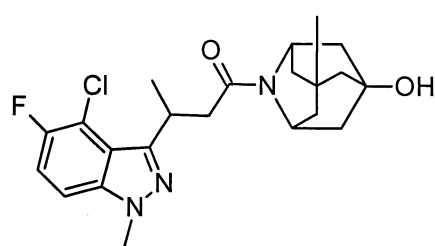
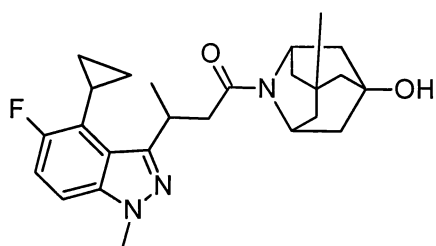
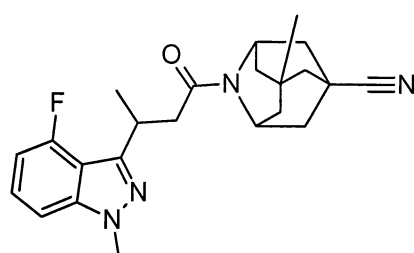
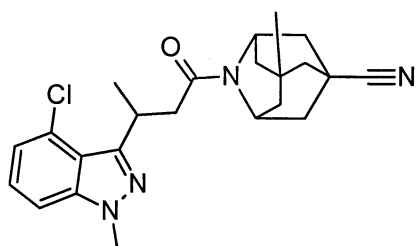
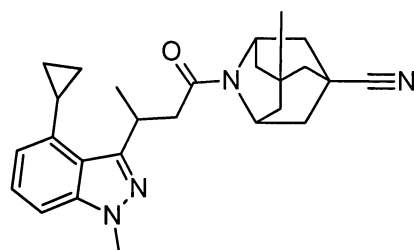
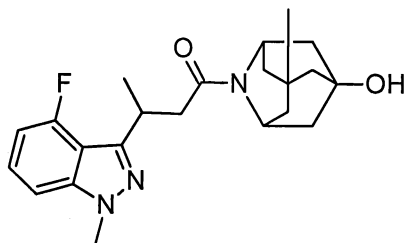
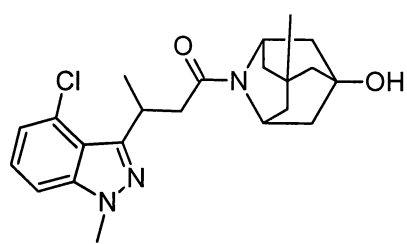
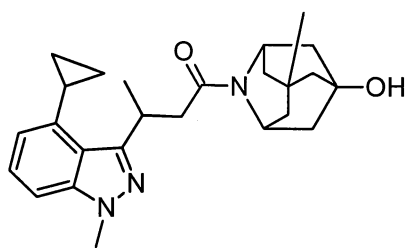


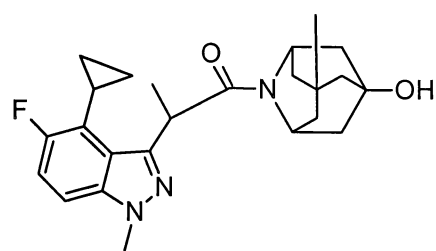
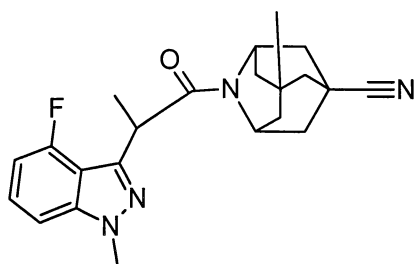
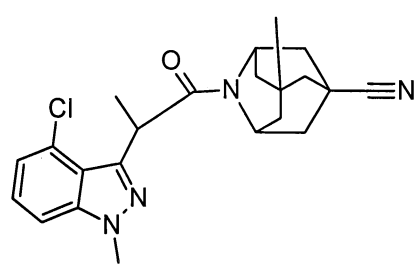
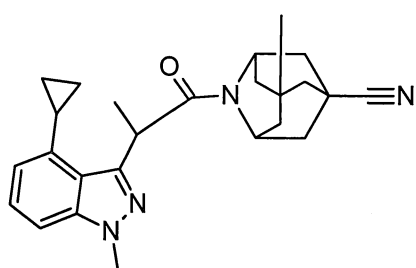
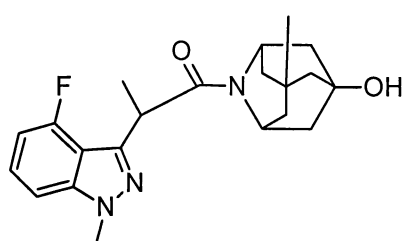
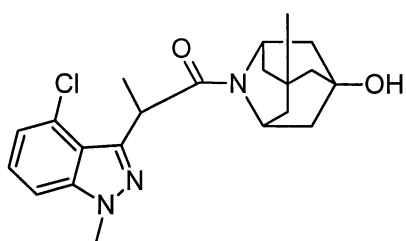
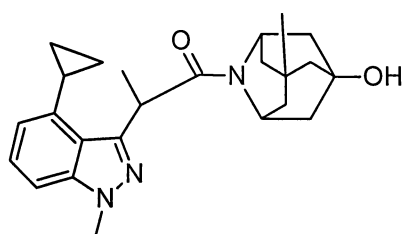
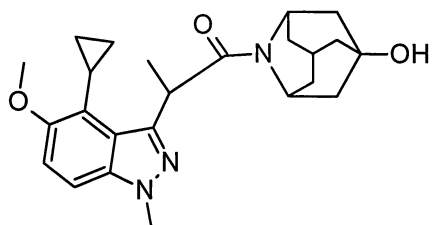
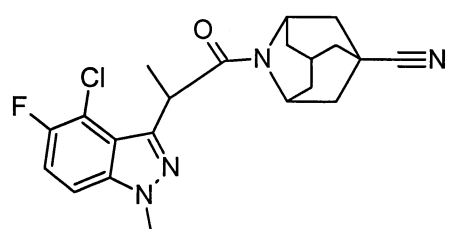
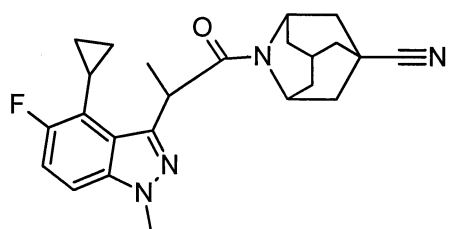
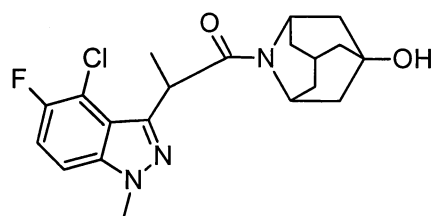
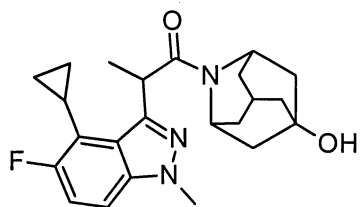
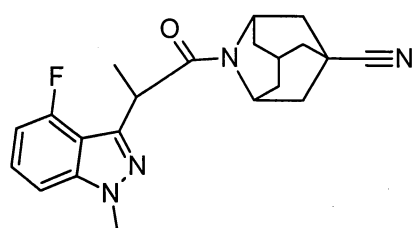
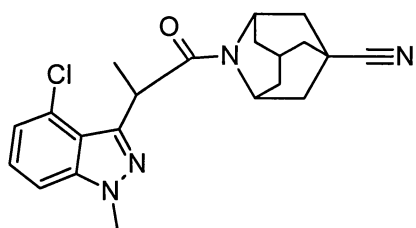


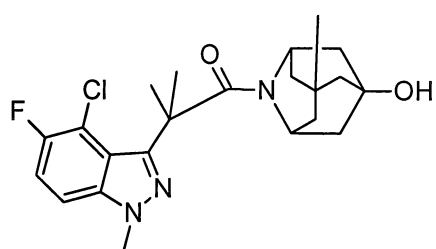
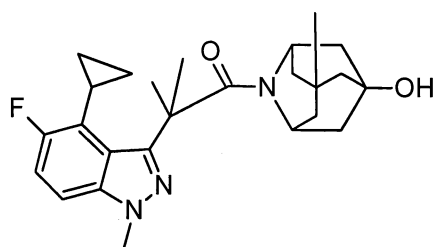
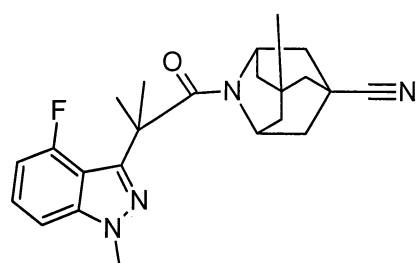
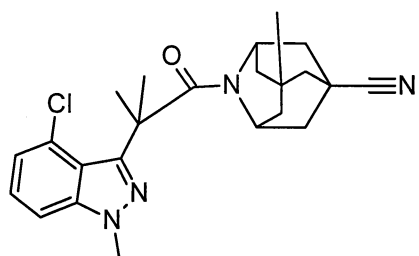
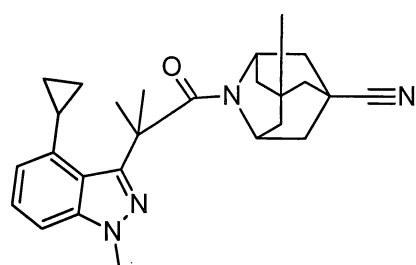
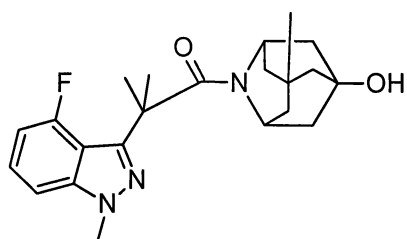
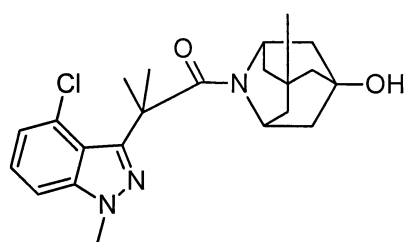
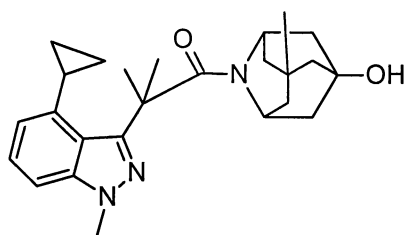
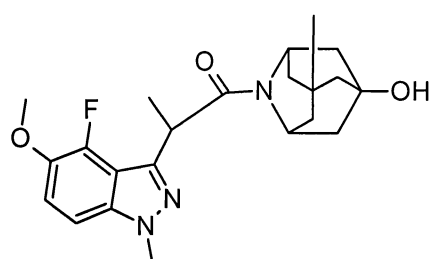
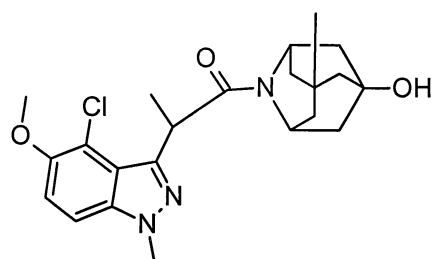
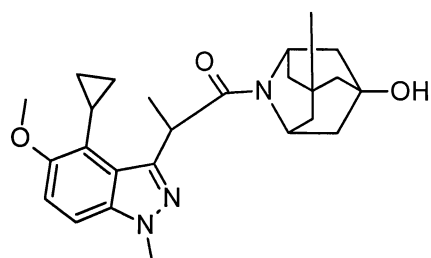
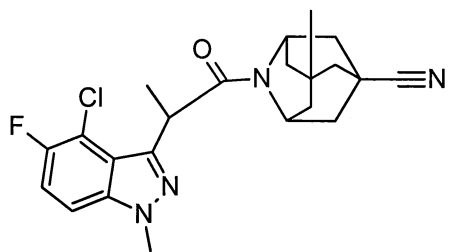
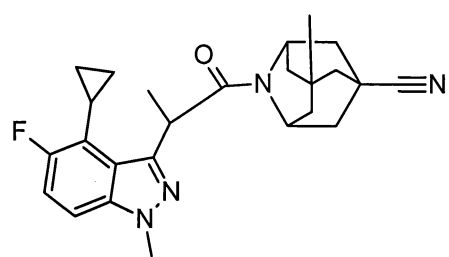
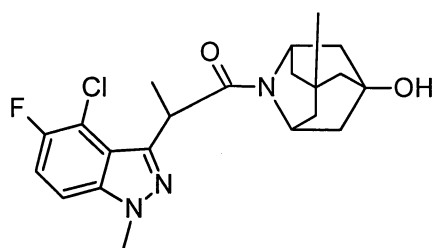


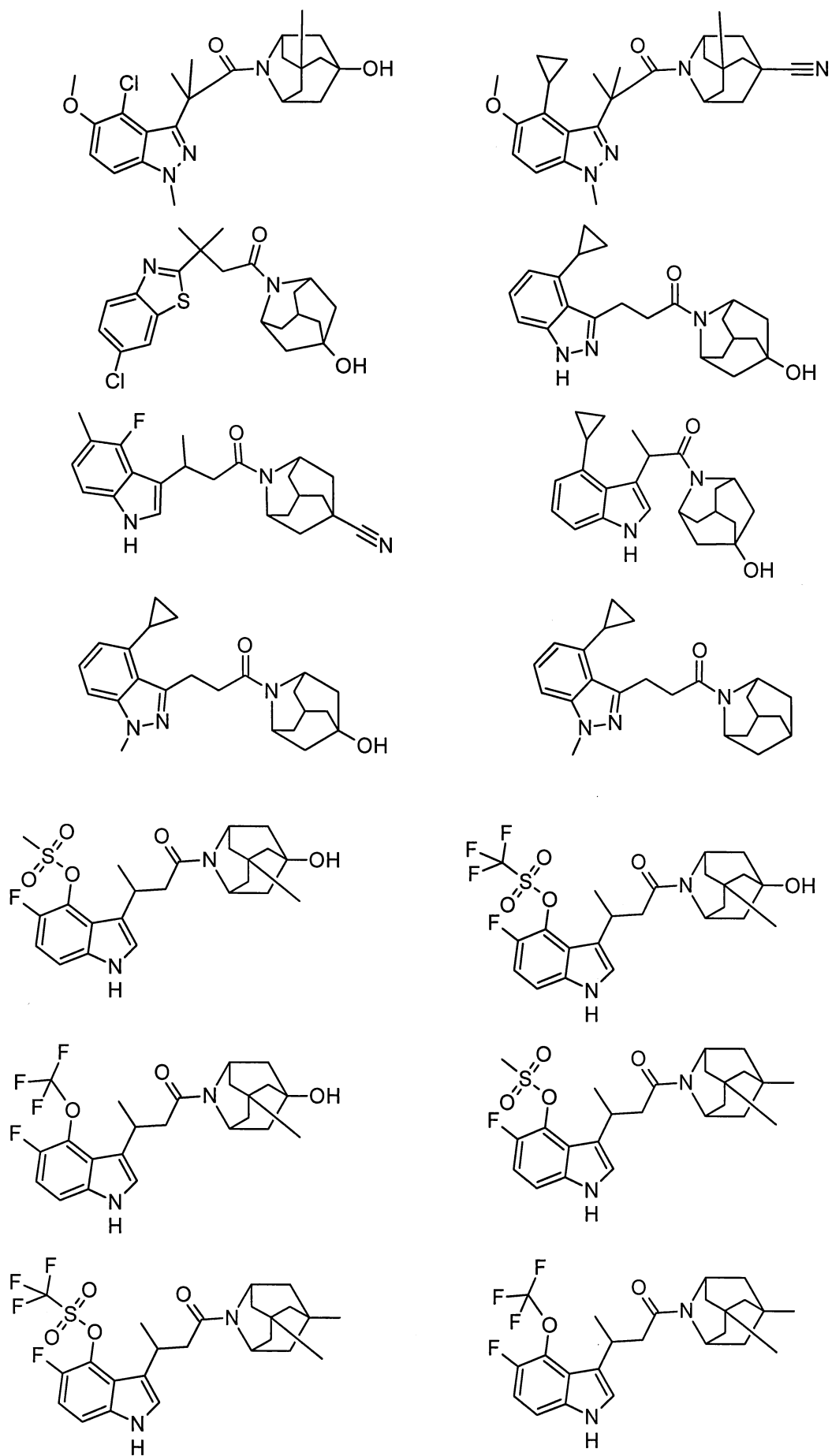


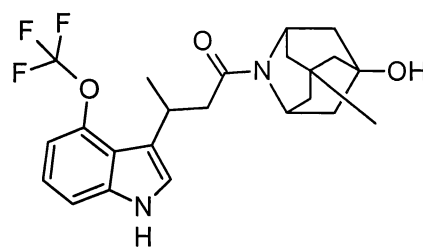
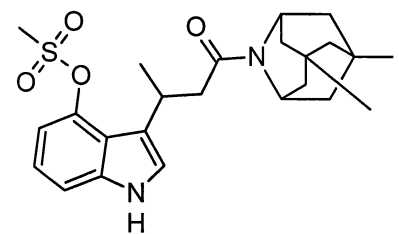
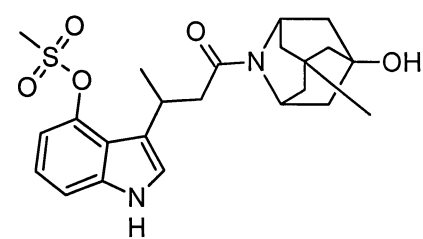
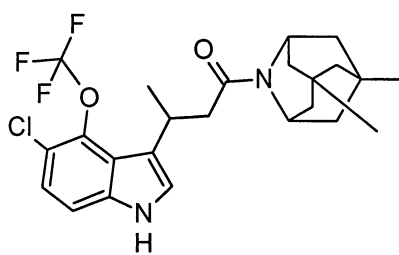
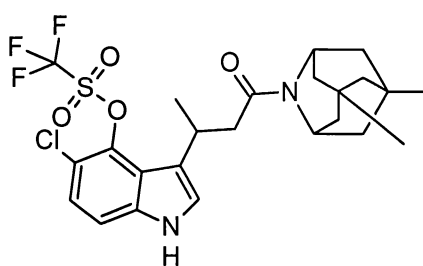
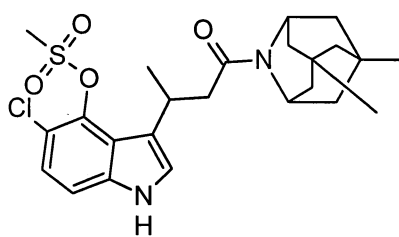
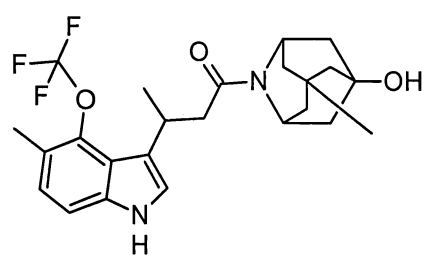
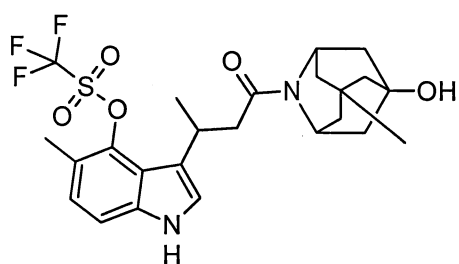
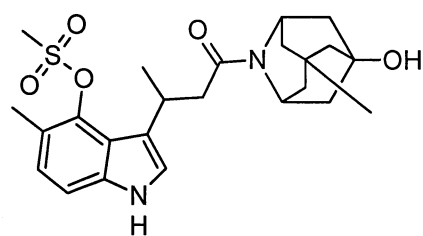
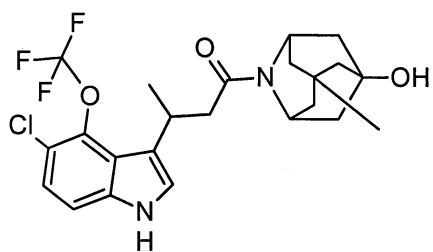
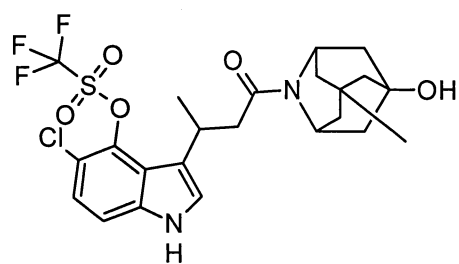
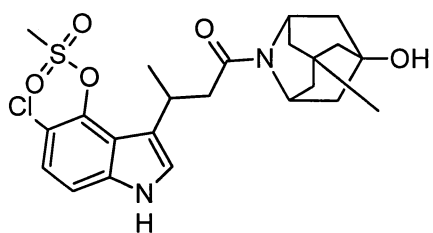


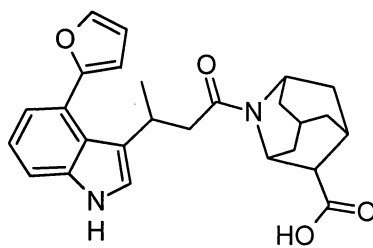
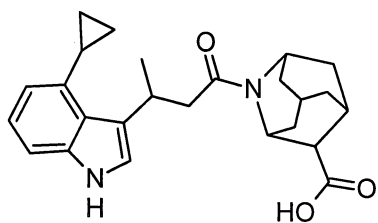
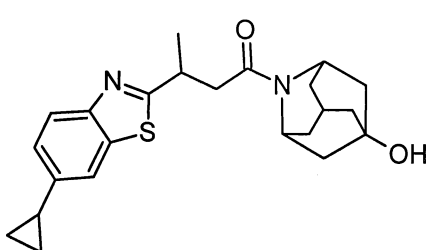
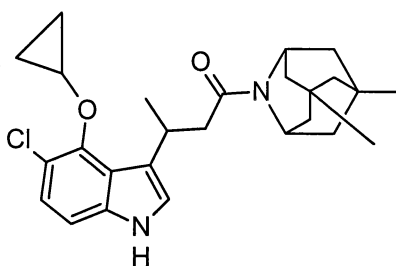
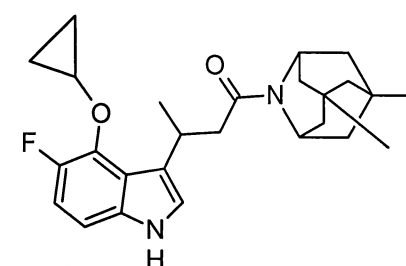
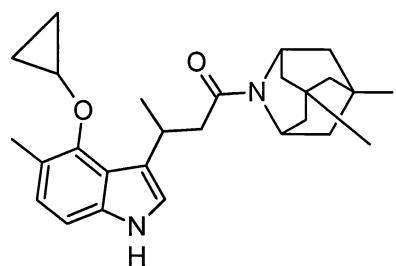
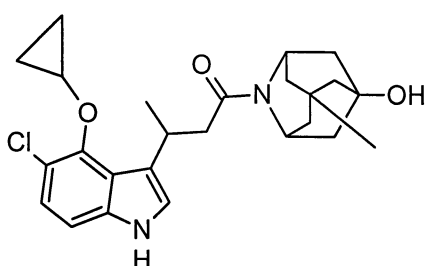
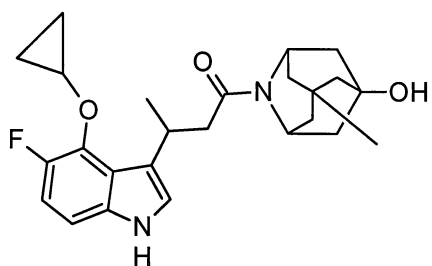
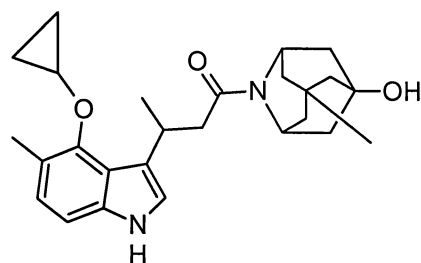
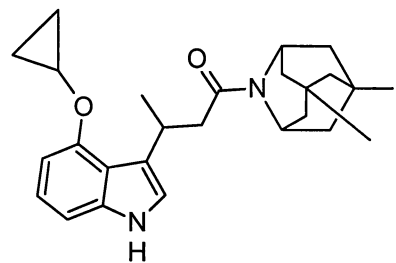
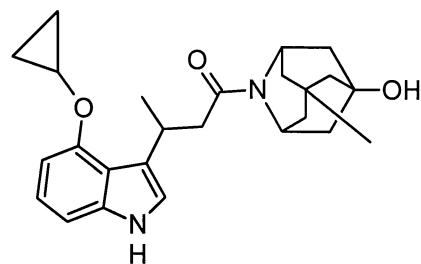
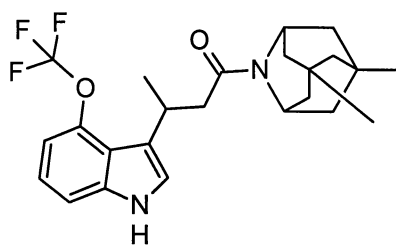


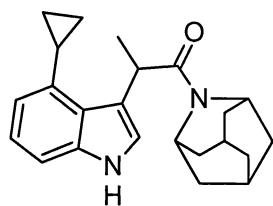
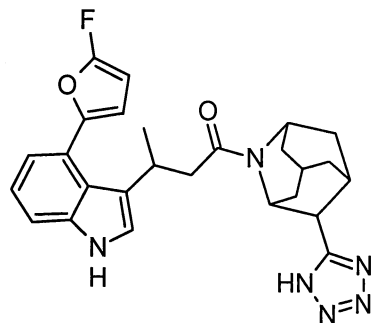
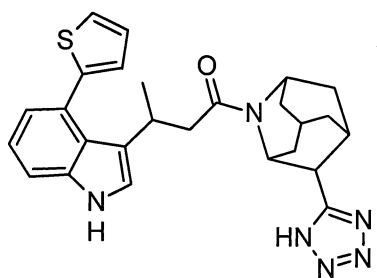
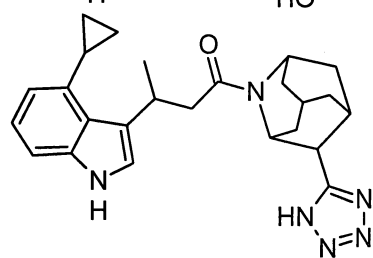
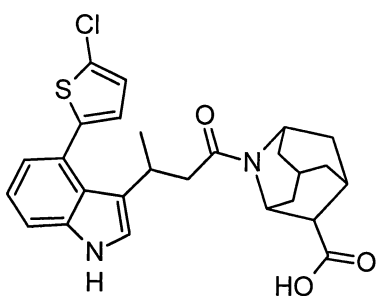
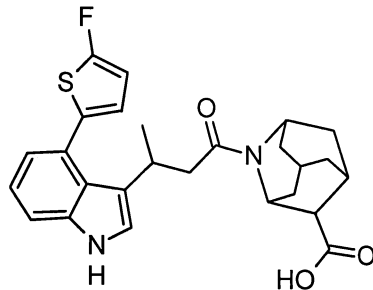
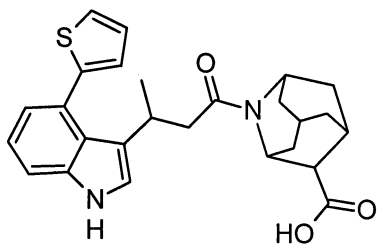
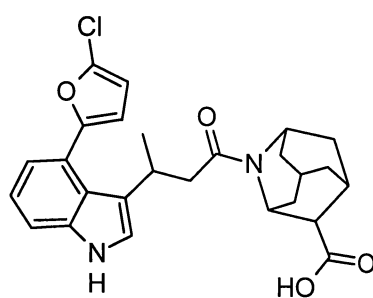
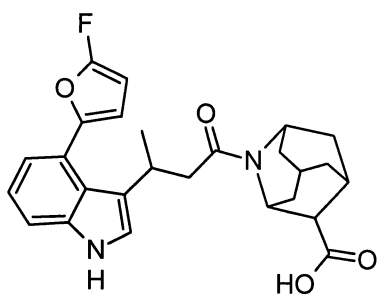












hoặc muối được dùng của nó.

11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang được dùng.