



(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)



1-0023941

(51)⁷

C07D 487/04; A61K 31/55; A61P 3/00; (13) B
A61K 31/407; A61P 1/16

(21) 1-2016-03600

(22) 23/03/2015

(86) PCT/EP2015/056032 23/03/2015

(87) WO2015/144605 01/10/2015

(30) 14161760.5 26/03/2014 EP

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/01/2017 346A

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

Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

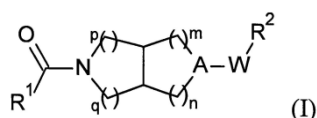
(72) DI GIORGIO, Patrick (IT); HERT, Jérôme (FR); HUNZIKER, Daniel (CH);

KUEHNE, Holger (DE); MATTEI, Patrizio (CH); RUDOLPH, Markus (DE)

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

(54) HỢP CHẤT HAI VÒNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ QUÁ TRÌNH SẢN SINH
AUTOTAXIN (ATX) VÀ AXIT LYSOPHOSPHATIDIC (LPA), QUY TRÌNH
ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I)



trong đó R¹, R², A, W, m, n, p và q là như được mô tả ở đây, quy trình điều chế hợp chất này là dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

LPA khác, LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 và LPA6/p2Y5, đã được chỉ ra là có liên quan mật thiết hơn với các thụ thể gây tiết purin chọn lọc nucleotit so với các thụ thể LPA1-3 kiểu nguyên thủy. Trục truyền tín hiệu ATX-LPA liên quan đến rất nhiều chức năng sinh lý và sinh lý bệnh học, bao gồm, ví dụ, chức năng của hệ thần kinh, sự phát triển mạch, chức năng sinh lý của tim mạch, sinh sản, chức năng của hệ miễn dịch, viêm mạn tính, di căn và tiến triển u, xơ hóa các cơ quan cũng như bệnh béo phì và/hoặc các bệnh chuyển hóa khác như bệnh đái tháo đường. Do đó, khi hoạt tính của ATX tăng và/hoặc mức LPA tăng, mức biểu hiện thụ thể LPA sẽ bị thay đổi và khi đó, việc đáp ứng với sự thay đổi của LPA có thể sẽ góp phần vào việc kích hoạt, phát triển và/hoặc tạo ra một số điều kiện sinh lý bệnh khác nhau liên quan đến trục truyền tín hiệu ATX/LPA.

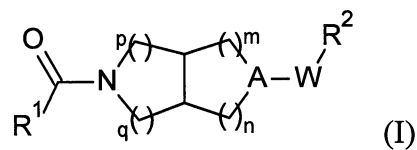
WO2010/112124, WO2014/139978 và WO2014/048865 mô tả chất ức chế autotaxin.

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

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có công thức (I):



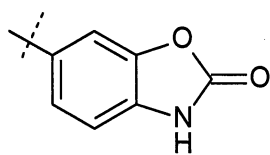
trong đó:

R^1 là phenyl được thế hoặc pyridinyl được thế, trong đó phenyl được thế và pyridinyl được thế được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 ;

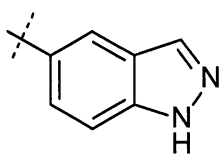
A là -N- hoặc -CH-;

W là -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)₂-, -C(O)-NR¹⁰- hoặc -CR⁶R⁷-;

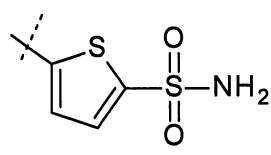
R^2 được chọn từ các hệ vòng B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AP, AQ, AR, AS, AT, AU và AV;



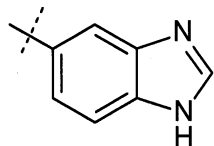
B



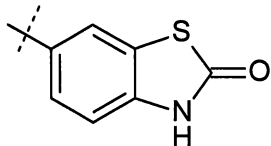
C



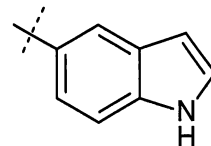
D



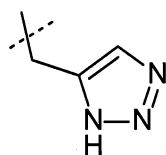
E



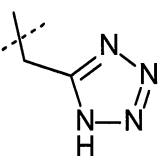
F



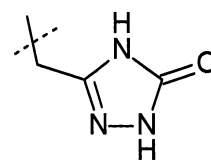
G



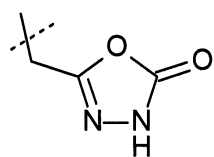
H



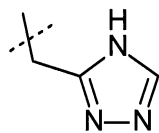
I



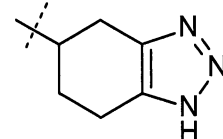
J



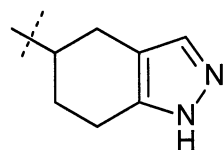
K



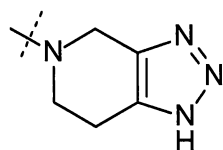
L



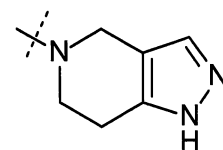
M



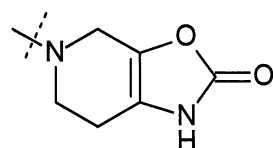
N



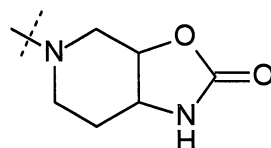
O



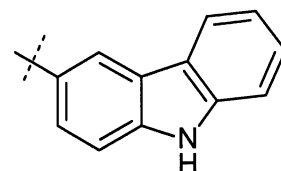
P



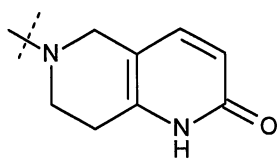
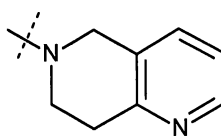
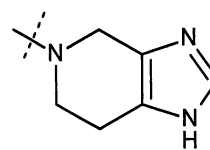
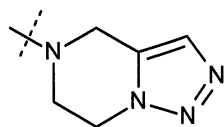
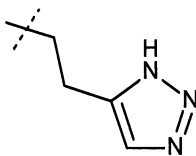
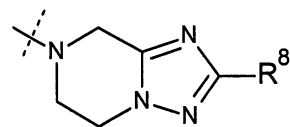
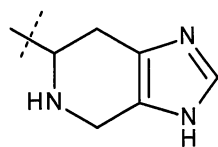
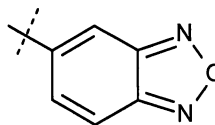
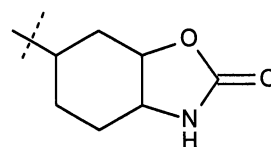
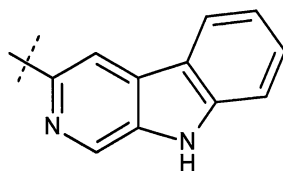
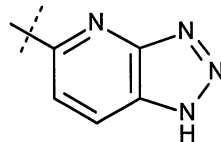
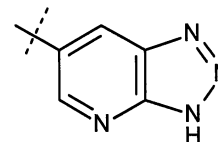
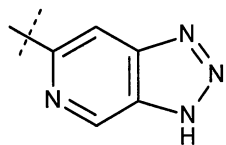
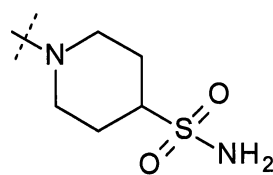
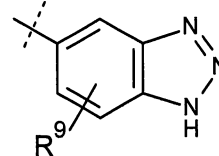
Q

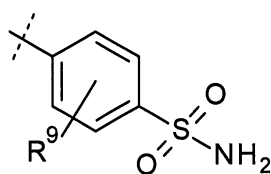


R

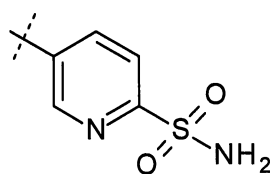


S

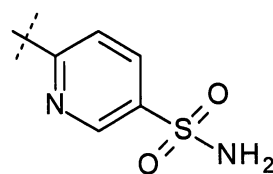
**T****U****V****X****Z****AA****AB****AC****AD****AE****AF****AG****AH****AI****AJ**



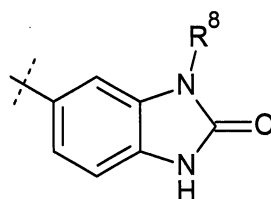
AK



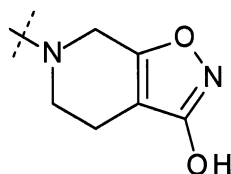
AL



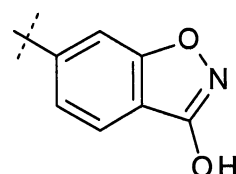
AM



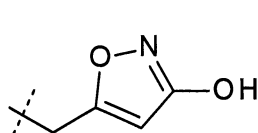
AN



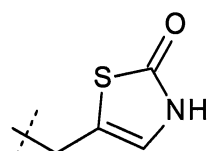
AO



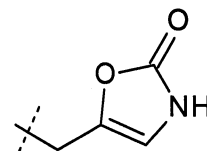
AP



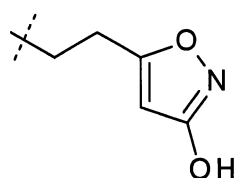
AQ



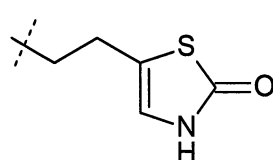
AR



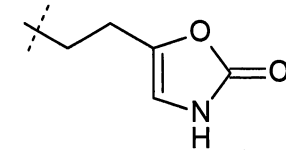
AS



AT



AU



AV

R^3 là heteroxycloalkoxy được thế, heteroxycloalkylalkoxy được thế, heteroxycloalkylamino được thế hoặc heteroxycloalkylalkylamino được thế, trong đó heteroxycloalkoxy được thế, heteroxycloalkylalkoxy được thế, heteroxycloalkylamino được thế và heteroxycloalkylalkylamino được thế được thế bằng R^{11} , R^{12} và R^{13} ;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, halogen và xyano;

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

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H hoặc alkyl;

R^8 là H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R^9 là H, alkyl, halogen, haloalkyl và alkoxy;

R^{10} là H hoặc alkyl;

R^{11} , R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ H, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, xycloalkoxy, halogen, haloalkyl, và xyano;

và các muối được dụng của chúng, các hợp chất này được dùng làm hoạt chất trị liệu, quy trình điều chế các hợp chất này, dược phẩm, thuốc chứa các hợp chất nêu trên, các muối được dụng của chúng và các hợp chất, hoặc các muối nêu trên được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính của ATX và/hoặc hoạt tính sinh học của axit lysophosphatidic (LPA), cụ thể là để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh về thận, bệnh về gan, bệnh viêm, các tình trạng bệnh về hệ thần kinh, các bệnh xơ hóa, và thải bỏ mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

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

Thuật ngữ “alkylamino” chỉ nhóm có công thức $-NH-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về nhóm alkylamino bao gồm metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino và tert-butylamino.

Thuật ngữ “amino” chỉ nhóm-NH₂.

Thuật ngữ “xyano” chỉ nhóm -C≡N.

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

Thuật ngữ “xycloalkyl” chỉ nhóm hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Theo các phương án cụ thể, xycloalkyl chỉ nhóm hydrocacbon một vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng. Hai vòng có nghĩa là hệ vòng bao gồm hai vòng cacbon no, thường có hai nguyên tử cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl một vòng là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Các ví dụ về xycloalkyl hai vòng là bixyclo[2.2.1]heptanyl hoặc bixyclo[2.2.2]octanyl. Các nhóm xycloalkyl một vòng cụ thể là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Cụ thể hơn, nhóm xycloalkyl một vòng là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về xycloalkylalkyl bao gồm xyclopropylmetyl, xyclopropyletyl, xyclopropylbutyl, xyclobutylpropyl, 2-xyclopropylbutyl, xyclopentylbutyl, xyclohexylmetyl, xyclohexyletyl, bixyclo[4.1.0]heptanylmetyl, bixyclo[4.1.0]heptanyletyl, bixyclo[2.2.2]octanylmetyl, bixyclo[2.2.2]octanyletyl, adamantanylmetyl và adamantanyletyl. Các ví dụ cụ thể về xycloalkylalkyl là xyclohexylmetyl, xyclohexyletyl, bixyclo[4.1.0]heptanylmetyl, bixyclo[4.1.0]heptanyletyl, bixyclo[2.2.2]octanylmetyl, bixyclo[2.2.2]octanyletyl, adamantanylmetyl và adamantanyletyl. Các ví dụ cụ thể khác về xycloalkylalkyl là xyclohexylmetyl, xyclohexyletyl, bixyclo[4.1.0]heptanylmetyl, bixyclo[2.2.2]octanylmetyl, adamantanylmetyl và adamantanyletyl.

Thuật ngữ “dialkylamino” chỉ nhóm có công thức -N-R'R'', trong đó R' và R'' là các nhóm alkyl được chọn độc lập. Cụ thể về nhóm dialkylamino là dimetylamino.

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

Thuật ngữ “halogen” và “halo” được sử dụng thay thế nhau ở đây và chỉ flo, clo, brom, hoặc iot. Halogen cụ thể là flo.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” chỉ hệ vòng một vòng hoặc hai vòng, no hoặc chưa no một phần, hóa trị một có 4 đến 9 nguyên tử trong vòng, chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S, các nguyên tử trong vòng còn lại là cacbon. Hệ hai vòng có nghĩa là hệ này bao gồm hai vòng thường có hai nguyên tử trong vòng, tức là cầu tách hai vòng hoặc là liên kết hơn hoặc mạch có một hoặc hai nguyên tử trong vòng. Các ví dụ về heteroxycloalkyl no, một vòng là 4,5-dihydro-oxazolyl, oxetanyl, azetidiny, pyrrolidiny, 2-oxo-pyrrolidin-3-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydro-thienyl, pyrazolidiny, imidazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, thiazolidiny, piperidiny, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, azepanyl, diazepanyl, homopiperaziny, hoặc oxazepanyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl no, hai vòng là 8-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, quinuclidiny, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, 9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, 3-oxa-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, hoặc 3-thia-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl chưa no một phần là dihydrofuryl, imidazoliny, dihydro-oxazolyl, tetrahydro-pyridiny, hoặc dihydropyranyl. Ví dụ cụ thể về các nhóm heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl và oxetanyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkoxy” chỉ nhóm có công thức $-O-R'$, trong đó R' là nhóm heteroxycloalkyl. Các ví dụ về nhóm heteroxycloalkoxy bao gồm tetrahydropyranyloxy, tetrahydrofuranyloxy và oxetanyloxy. Nhóm heteroxycloalkoxy cụ thể là tetrahydropyranyloxy.

Thuật ngữ “heteroxycloalkylalkoxy” chỉ nhóm alkoxy, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy được thay thế bằng nhóm heteroxycloalkyl. Các ví dụ về heteroxycloalkylalkoxy bao gồm tetrahydropyranylmethoxy, tetrahydrofuranylmethoxy, oxetanylmethoxy, tetrahydropyranylethoxy, tetrahydrofuranylethoxy và oxetanylethoxy. Heteroxycloalkylalkoxy cụ thể là tetrahydropyranylmethoxy.

Thuật ngữ “heteroxycloalkylalkylamino” chỉ nhóm alkylamino, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkylamino được thay thế bằng nhóm heteroxycloalkyl. Các ví dụ về heteroxycloalkylalkylamino bao gồm tetrahydropyranylmethylamino, tetrahydrofuranylmethylamino, oxetanylmethylamino, tetrahydropyranylethylamino, tetrahydrofuranylethylamino và oxetanylethylamino.

Thuật ngữ “heteroxycloalkylamino” chỉ nhóm có công thức $-NH-R'$, trong đó R' là nhóm heteroxycloalkyl. Các ví dụ về nhóm heteroxycloalkylamino bao gồm tetrahydropyranylamino, tetrahydrofuranylamino và oxetanylamino. Nhóm heteroxycloalkylamino cụ thể là tetrahydropyranylamino.

Thuật ngữ "các muối được dụng" đề cập đến các muối mà giữ được hiệu quả sinh học và các đặc tính của các bazơ tự do hoặc các axit tự do, mà không phải đặc tính sinh học hoặc đặc tính mong muốn khác. Các muối được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, N-acetylcysteine và các axit tương tự. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie và các muối tương tự. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như các nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-ethylpiperidin, piperidin, polyimin và các nhựa tương tự. Các muối được dụng cụ thể của các hợp chất có

công thức (I) là các muối hydroclorua, các muối của axit metansulfonic và các muối của axit xitric.

"Các este được dụng" có nghĩa là các hợp chất có công thức chung (I) có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa ngược thành các hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este không bền về mặt chuyển hóa và có thể chấp nhận về mặt sinh lý, như các este metoxymetyl, các este metylthiometyl và các este pivaloyloxymetyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" (PG) chỉ nhóm mà phong bế một cách chọn lọc điểm phản ứng trong hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể được thực hiện một cách chọn lọc ở điểm phản ứng không được bảo vệ khác nữa theo cách thông thường có liên quan đến nhóm trong hóa học tổng hợp. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở điểm thích hợp. Các nhóm bảo vệ minh họa là các nhóm bảo vệ amino, các nhóm bảo vệ carboxy hoặc các nhóm bảo vệ hydroxy. Các nhóm bảo vệ cụ thể là các nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) và benzyl (Bn). Các nhóm bảo vệ cụ thể khác là các nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc) và fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc). Nhóm bảo vệ cụ thể hơn là nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc).

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

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

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

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

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

Ngoài ra, một phương án của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây và các muối được dụng của chúng, cụ thể là các hợp chất có công

thức (I) như được mô tả ở đây và các muối được dụng của chúng, cụ thể hơn các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một phương án của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó:

R^1 là phenyl được thế hoặc pyridinyl được thế, trong đó phenyl được thế và pyridinyl được thế được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 ;

A là -N- hoặc -CH-;

W là -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR¹⁰- hoặc -CR⁶R⁷-;

R^2 được chọn từ các hệ vòng B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK trong đó R^9 là H, AL và AM;

R^3 là heteroxycloalkoxy được thế, heteroxycloalkylalkoxy được thế, heteroxycloalkylamino được thế hoặc heteroxycloalkylalkylamino được thế, trong đó heteroxycloalkoxy được thế, heteroxycloalkylalkoxy được thế, heteroxycloalkylamino được thế và heteroxycloalkylalkylamino được thế được thế bằng R^{11} , R^{12} và R^{13} ;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, halogen và xyano;

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

R^8 là H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R^9 là H, alkyl, halogen, haloalkyl và alkoxy;

R^{10} là H hoặc alkyl;

R^{11} , R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ H, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, xycloalkoxy, halogen, haloalkyl, và xyano;

hoặc các muối được dụng.

Phương án khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^1 là pyridinyl được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 .

Ngoài ra, một phương án của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^3 là heteroxycloalkoxy được thế, heteroxycloalkylalkoxy được thế hoặc heteroxycloalkylamino được thế, trong đó heteroxycloalkoxy được thế, heteroxycloalkylalkoxy được thế và heteroxycloalkylamino được thế được thế bằng R^{11} , R^{12} và R^{13} .

Một phương án cụ thể của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^3 là tetrahydropyranyloxy, tetrahydrofuranyloxy, oxetanyloxy, tetrahydropyranylmetoxy hoặc tetrahydropyranylamino.

Theo một phương án cụ thể khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^3 là heteroxycloalkoxy được thế hoặc heteroxycloalkylalkoxy được thế, trong đó heteroxycloalkoxy được thế và heteroxycloalkylalkoxy được thế được thế bằng R^{11} , R^{12} và R^{13} .

Một phương án cụ thể hơn của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^3 là tetrahydropyranyloxy, tetrahydrofuranyloxy, oxetanyloxy hoặc tetrahydropyranylmetoxy.

Một phương án cụ thể hơn của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^3 là heteroxycloalkylalkoxy được thế bằng R^{11} , R^{12} và R^{13} .

Một phương án cụ thể hơn của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^3 là tetrahydropyranylmetoxy.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^4 là dialkylamino, haloalkyl, xycloalkyl hoặc halogen.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^4 là haloalkyl hoặc xycloalkyl.

Một phương án cụ thể hơn của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^4 là xycloalkyl.

Phương án khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^5 là H.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^{11} , R^{12} và R^{13} là H.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó A là -N-.

Phương án khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó W là -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NR¹⁰- hoặc -CR⁶R⁷-.

Một phương án cụ thể của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó W là -C(O)-.

Phương án khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R² được chọn từ các hệ vòng B, H, M, O, Z, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AQ và AT.

Một phương án cụ thể của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R² được chọn từ các hệ vòng B, M, O, AJ, AK, AL, AM, AN và AO.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R² được chọn từ các hệ vòng M, AJ, AK, AL và AM.

Một phương án cụ thể hơn của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R² được chọn từ các hệ vòng M, AJ và AL.

Một phương án cụ thể hơn nữa của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R² là hệ vòng AJ.

Một phương án cụ thể của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó m và n bằng 1 và p và q bằng 2.

Một phương án cụ thể hơn của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó

R¹ là pyridinyl được thế bằng R³, R⁴ và R⁵;

A là -N-;

W là -C(O)-;

R² là hệ vòng AJ;

R³ là heteroxycloalkylalkoxy được thế bằng R¹¹, R¹² và R¹³;

R⁴ là xycloalkyl;

R^5 là H;

m và n bằng 1;

p và q bằng 2;

R^9 là H;

R^{11} , R^{12} và R^{13} là H;

hoặc các muối được dụng. Các ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây được chọn từ

5-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit;

6-((3aR,6aR)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

4-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

4-((3aR,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

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

((3aS,6aS)-5-(3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl)metanon;

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

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

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

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

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

((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)-2-flobenzensulfonamit;

2-clo-4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl) benzensulfonamit;

4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)-3-flobenzensulfonamit;

((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

4-((3aS,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

4-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

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

((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

1-((3aS,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)propan-1-on;

((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(2H)-yl)(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)phenyl)metanon;

1-((3aR,8aS)-6-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-on;

((3aS,6aS)-5-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

4-((3aS,6aS)-5-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

4-((3aR,6aR)-5-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)-3-flobenzensulfonamit;

5-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

6-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-oxopropyl)oxazol-2(3H)-on;

5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-oxopropyl)thiazol-2(3H)-on;

1-((3aR,8aS)-6-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propan-1-on;

((3aS,6aS)-5-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(5-ycyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(5-ycyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

6-((3aR,6aR)-5-(5-ycyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

6-((3aR,6aR)-5-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

6-((3aR,6aR)-5-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

((3aR,8aS)-6-(2-*x*-cyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-*d*]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrol[3,4-*d*]azepin-2(1H)-yl)(2-*x*-cyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-*c*]pyrol-2(1H)-yl)(2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

6-(((3aS,6aS)-5-(2-*x*-cyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-*c*]pyrol-2(1H)-yl)metyl)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

((3aS,6aS)-5-(2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-*c*]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-*c*]pyrol-2(1H)-yl)(2-*x*-cyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

4-((3aR,6aS)-5-(2-*x*-cyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-*c*]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

((3aR,8aS)-6-(3-*x*-cyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl)octahydropyrol[3,4-*d*]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-*c*]pyrol-2(1H)-yl)(3-*x*-cyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)phenyl)metanon;

6-((3aR,6aR)-5-(3-*x*-cyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl)octahydropyrol[3,4-*c*]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

6-((3aS,6aS)-5-(5-*x*-cyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-*c*]pyrol-2-cacbonyl)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

6-((3aS,6aS)-5-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

6-((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)decahydropyrido[3,4-d]azepin-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

6-(((3aS,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;
((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)methyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)metanon;

((3aR,6aR)-5-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon;

1-((3aR,6aR)-5-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)piperidin-4-sulfonamid;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(3-hydroxy-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-6(7H)-yl)metanon;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamid;

(3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)-N-((3-hydroxyisoxazol-5-yl)methyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamid;

1H-triazol-4-ylmethyl(3aS,8aR)-6-[2-xylopropyl-6-(oxan-4-ylmethoxy)pyridin-4-carbonyl]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrido[3,4-d]azepin-2-carboxylat;

5-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit;
 ((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;
 ((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

và các muối được dụng của nó.

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

5-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit;
 6-((3aR,6aR)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;
 4-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;
 4-((3aR,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;
 ((3aS,6aS)-5-(3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl)metanon;

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

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

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

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

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

((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

và các muối được dụng của nó.

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

5-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit;

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

((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

2-clo-4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)-3-flobensensulfonamit;

((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

5-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

6-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

6-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

6-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(3-hydroxy-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-6(7H)-yl)metanon;

và các muối được dùng của nó.

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

5-((3aS,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)pyridin-2-sulfonamid;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

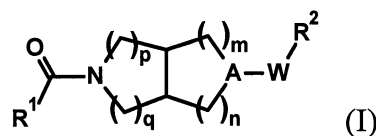
và các muối được dùng của nó.

Các quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây là mục đích của sáng chế.

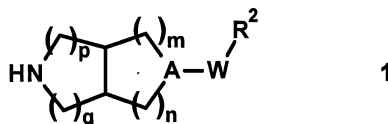
Việc điều chế các hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ chung sau đây. Các kỹ năng cần để thực hiện các phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết. Trong trường hợp hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang được tạo ra trong phản ứng, các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang này có thể được tách ra bằng các phương pháp được mô tả ở đây hoặc đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết, ví dụ như, sắc ký hoặc kết tinh (không đối xứng). Các phần

tử thể và các chỉ số được sử dụng trong bản mô tả dưới đây về các quy trình có ý nghĩa được nêu ở đây.

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



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

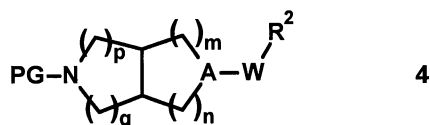


Ví dụ, cho amin 1 phản ứng với axit carboxylic thích hợp có công thức R^1-COOH (2) để tạo ra hợp chất có công thức (I). Phản ứng được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexafluorophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexafluorophosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexafluorophosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, N-methylpyrrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-40^{\circ}C$ đến $80^{\circ}C$ có mặt hoặc không có mặt của bazơ như triethylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

Amin 1 cũng có thể được phản ứng với các chất phản ứng axyl hóa thích hợp như axyl clorua có công thức R^1-COCl (3) để tạo ra các hợp chất có công thức (I). Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimethylformamid, khi có mặt của bazơ như triethylamin hoặc 4-metylmorpholin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^{\circ}C$ đến $80^{\circ}C$.

Axit carboxylic (2) và axyl halogenua (3) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

Các amin có công thức chung 1 được tổng hợp từ các tiền chất được bảo vệ thích hợp có công thức 4.

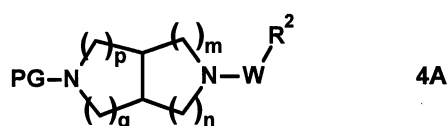


Các nhóm bảo vệ thích hợp (PG) là tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl. Việc loại bảo vệ của các hợp chất trung gian 4 có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã biết trong lĩnh vực.

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

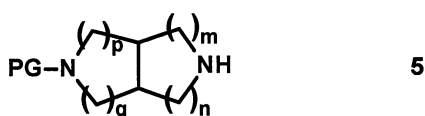
Theo cách khác, trong trường hợp khi PG là tert-butoxycarbonyl, việc loại bảo vệ có thể được thực hiện khi có mặt của axit thích hợp, ví dụ axit clohydric hoặc axit trifloaxetic, trong dung môi như nước, 2-propanol, diclometan, hoặc 1,4-dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C.

Hợp chất trung gian 4, trong đó A là N được thể hiện bằng công thức cấu trúc chung 4A.



PG là nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ, tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl.

Hợp chất trung gian 4A có thể được tạo ra từ các tiền chất amin có công thức chung 5 thông qua phản ứng với các chất phản ứng thích hợp, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



Ví dụ, cho hợp chất có công thức 5 phản ứng với các tác nhân alkyl hóa có công thức chung $X-CR^6R^7-R^2$ (6), trong đó X là nhóm rời chuyển như Cl, Br, I, hoặc OSO_2CH_3 , tạo ra hợp chất 4A, trong đó W là $-CR^6R^7-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit, khi có mặt của bazơ, ví dụ triethylamin hoặc kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $100^\circ C$.

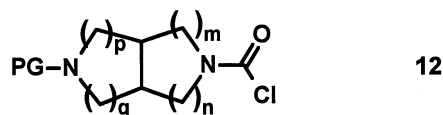
Theo cách khác, đối với các hợp chất có công thức 4A, trong đó W là $-CR^6R^7-$, R^6 là hydro, alkyl hoặc xycloalkyl, và R^7 là H, cho amin 5 phản ứng với các aldehyt hoặc các keton có công thức chung $R^6-C(O)-R^2$ (7) trong phản ứng amin hóa khử, tạo ra hợp chất 4A. Phản ứng này được thực hiện khi có mặt của chất khử thích hợp, ví dụ, natri bohđrua hoặc natri triaxetoxibohđrua, trong dung môi như metanol, axit axetic, tetrahydrofuran, 1,2-dicloetan hoặc các hỗn hợp của nó, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $50^\circ C$.

Theo cách khác, cho amin 5 phản ứng với axit carboxylic thích hợp có công thức R^2-COOH (8), tạo ra các hợp chất có công thức 4A, trong đó W là $-C(O)-$. Phản ứng được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-cacbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl-carbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-40^\circ C$ đến $80^\circ C$ có mặt hoặc không có mặt của bazơ như triethylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylaminopyridin).

Theo cách khác, cho amin 5 phản ứng với sulfonyl clorua thích hợp có công thức R^2-SO_2Cl (9), tạo ra các hợp chất có công thức 4A, trong đó W là $-S(O_2)-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, nước, hoặc hỗn hợp của nó, khi có mặt của bazơ, ví dụ triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

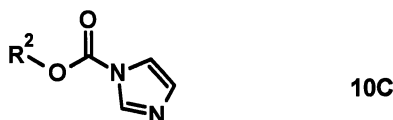
Theo cách khác, cho amin 5 phản ứng với N-(clocacbonyl)amin thích hợp có công thức $R^2-N(R^{10})-C(O)-Cl$ (10A) tạo ra các hợp chất có công thức 4A, trong đó W là $-C(O)-NR^{10}-$, hoặc với isoxyanat có công thức R^2-NCO (11), tạo ra các hợp chất có công thức 4A, trong đó W là $-C(O)-NR^{10}-$ và R^{10} là H.

Theo cách khác, cho amin 5 phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (diphosgen, triphosgen) khi có mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin) trong dung môi như diclometan hoặc tetrahydrofuran, để tạo ra N-(clocacbonyl)amin tương ứng có công thức 12, sau đó chất này được cho phản ứng với amin có công thức $HN(R^{10})R^2$ (13), khi có mặt của bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, tạo ra các hợp chất có công thức 4A, trong đó W là $-C(O)-NR^{10}-$.



Theo cách khác, cho amin 5 phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen(diphosgen, triphosgen) khi có mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin), trong dung môi như diclometan hoặc tetrahydrofuran, để tạo ra N-(clocacbonyl)amin tương ứng có công thức 12, chất này sau đó được cho phản ứng với các amin có công thức H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI hoặc H-AO, khi có mặt của bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, tạo ra các hợp chất có công thức 4A, trong đó W là $-C(O)-$ và R^2 là O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI hoặc AO.

Theo cách khác, cho amin 5 phản ứng với cloformat thích hợp có công thức $R^2-O-C(O)-Cl$ (10B) hoặc với este imidazol-1-carboxylat (10C), tạo ra các hợp chất có công thức 4A, trong đó W là $-C(O)-O-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp, ví dụ, axetonitril hoặc N,N-dimetylformamit, tùy ý khi có mặt của bazơ, ví dụ, diisopropyletylamin hoặc trietylamin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C.



Cloformat 10B có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế từ các rượu tương ứng có công thức R^2-OH , thông qua phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (ví dụ, diphosgen, triphosgen) như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

Các este imidazol-1-carboxylat 10C có thể được điều chế từ các rượu tương ứng có công thức R^2-OH , thông qua phản ứng với 1,1'-cacbonyldiimidazol như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

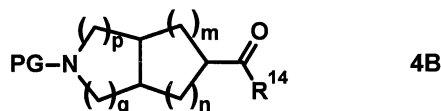
N-(Clocacbonyl)amin 12 được tổng hợp từ các amin 13 tương ứng thông qua phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (diphosgen, triphosgen) như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Isoxyanat 11 có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế từ các amin tương ứng có công thức R^2-NH_2 , thông qua phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (ví dụ, diphosgen, triphosgen, 1,1'-cacbonyldiimidazol) như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

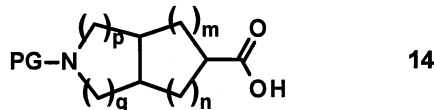
N-(Clocacbonyl)amin 10A có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế từ các amin tương ứng có công thức $HN(R^{10})R^2$ (13), thông qua phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (ví dụ, diphosgen, triphosgen, 1,1'-cacbonyldiimidazol) như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

Các amin 5, các tác nhân alkyl hóa 6, các aldehyt/các keton 7, axit carboxylic 8, sulfonyl clorua 9, isoxyanat 11, và các amin 13 có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

Carbamat 4 trong đó A là CH, và W là $-C(O)-N(R^{10})$, được thể hiện bằng công thức chung 4B, trong đó R^{14} là $N(R^{10})R^2$. Carbamat 4 trong đó A là CH, W là $-C(O)-$ và R^2 là O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI hoặc AO cũng được thể hiện bằng công thức chung 4B, trong đó R^{14} là O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI hoặc AO.



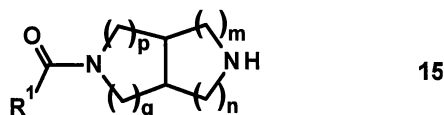
Amit 4B được tạo ra từ axit carboxylic 14 bằng phản ứng kết hợp với amin có công thức $HN(R^{10})R^2$ (13), H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI hoặc H-AO.



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

Axit carboxylic 14 có bán trên thị trường hoặc có thể được tạo ra như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Các hợp chất có công thức (I), trong đó A là N có thể được tạo ra từ các tiền chất amin có công thức chung 15 thông qua phản ứng với các chất phản ứng thích hợp, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



Ví dụ, cho amin có công thức 15 phản ứng với các tác nhân alkyl hóa có công thức chung X-CR⁶R⁷-R² (6), trong đó X là nhóm rời chuyển như Cl, Br, I, hoặc OSO₂CH₃, tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó A là N và W là -CR⁶R⁷-. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit, khi có mặt của bazơ, ví dụ, trietylamin hoặc kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Theo cách khác, cho amin có công thức 15 phản ứng với các aldehyt hoặc các keton có công thức chung R⁶-C(O)-R² (16) trong phản ứng amin hóa khử, tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó A là N, W là -CR⁶R⁷-, R⁶ là hydro, alkyl hoặc xycloalkyl, và R⁷ là H. Phản ứng này được thực hiện khi có mặt của chất khử thích hợp, ví dụ natri bohýdrua hoặc natri triaxetoxybohýdrua, trong dung môi như

metanol, axit axetic, tetrahydrofuran, 1,2-dicloetan hoặc các hỗn hợp của nó, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C.

Theo cách khác, cho amin 15 phản ứng với axit carboxylic thích hợp có công thức R^2-COOH (8), tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó A là N và W là $-C(O)-$. Phản ứng được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-cacbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 80°C có mặt hoặc không có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

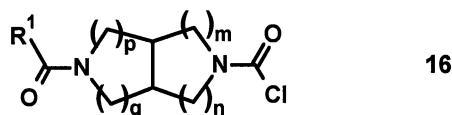
Theo cách khác, cho amin 15 phản ứng với sulfonyl clorua thích hợp có công thức R^2-SO_2Cl (9), tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó A là N và W là $-S(O_2)-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, axeton, nước, hoặc hỗn hợp của nó, khi có mặt của bazơ, ví dụ trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi.

Theo cách khác, cho amin 15 phản ứng với N-(clocacbonyl)amin thích hợp có công thức $R^2-N(R^{10})-C(O)-Cl$ (10A) để tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó W là $-C(O)-NR^{10}-$, hoặc với isoxyanat có công thức R^2-NCO (11), tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó W là $-C(O)-NR^{10}-$ và R^{10} là H. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp, ví dụ, axetonitril hoặc N,N-dimetylformamit, tùy ý khi có mặt của bazơ, ví dụ, diisopropyletylamin hoặc trietylamin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Theo cách khác, cho amin 15 phản ứng với cloformat thích hợp có công thức $R^2-O-C(O)-Cl$ (10B) hoặc với este imidazol-1-carboxylat (10C), tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó W là $-C(O)-O-$. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi thích hợp, ví dụ, axetonitril hoặc N,N-dimetylformamit, tùy ý khi có mặt

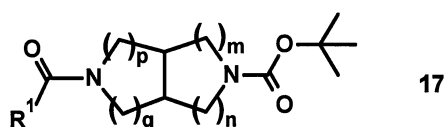
của bazơ, ví dụ, diisopropyletylamin hoặc trietylamin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Theo cách khác, cho amin 15 phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (diphosgen, triphosgen) khi có mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin) trong dung môi như diclometan hoặc tetrahydrofuran, để tạo ra N-(clocacbonyl)amin tương ứng có công thức 16, sau đó chất này được cho phản ứng với amin có công thức $\text{HN}(\text{R}^{10})\text{R}^2$ (13), khi có mặt của bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó W là $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$.

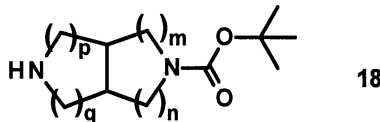


Theo cách khác, cho amin 15 phản ứng với phosgen hoặc chất tương đương phosgen (diphosgen, triphosgen) khi có mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin), trong dung môi như diclometan hoặc tetrahydrofuran, để tạo ra N-(clocacbonyl)amin tương ứng có công thức 16, chất này sau đó được cho phản ứng với các amin có công thức H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI hoặc H-AO, khi có mặt của bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, tạo ra các hợp chất có công thức (I), trong đó W là $-\text{C}(\text{O})-$ và R^2 là O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI hoặc AO.

Các amin 15 có thể được tổng hợp từ các dẫn xuất tert-butyl carbamat của chúng có công thức 17 bằng cách loại bảo vệ carbamat. Việc loại bảo vệ có thể được thực hiện khi có mặt của axit thích hợp, ví dụ, axit clohydric hoặc axit trifloaxetic, trong dung môi như nước, 2-propanol, diclometan, hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C.



tert-Butyl carbamat 17 có thể được tổng hợp từ các tiền chất amin có công thức 18 và các chất phản ứng thích hợp, bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực.



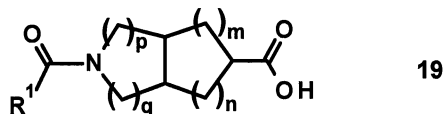
Ví dụ, cho amin 18 phản ứng với axit carboxylic thích hợp có công thức $R^1\text{--COOH}$ (2) để tạo ra các hợp chất có công thức 17. Phản ứng được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochlorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexafluorophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexafluorophosphat hoặc bromotris-pyrolidino-phosphoni hexafluorophosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, N-methylpyrrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 80°C , có mặt hoặc không có mặt của bazơ như triethylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimethylamino)pyridin.

Cũng có thể cho amin 18 phản ứng với các chất phản ứng axyl hóa thích hợp, như axyl clorua có công thức $R^1\text{--COCl}$ (3) để tạo ra các hợp chất có công thức 17. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimethylformamid, khi có mặt của bazơ như triethylamin hoặc 4-metylmorpholin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C .

Các amin có công thức 18 có bán trên thị trường hoặc có thể được tạo ra như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

Các hợp chất có công thức (I), trong đó A là CH và W là $\text{--C(O)--NR}^{10}\text{--}$ có thể được tạo ra từ các tiền chất của axit carboxylic có công thức chung 19 thông qua phản ứng với các chất phản ứng amin thích hợp có công thức chung $\text{HN(R}^{10})\text{R}^2$. Tương tự, các hợp chất có công thức (1), trong đó A là CH, W là C(O), và R^2 là O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI hoặc AO, có thể được tạo ra từ các tiền chất của axit carboxylic có công thức chung 19 thông qua phản ứng với các chất phản ứng amin

thích hợp có công thức chung H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI hoặc H-AO, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.



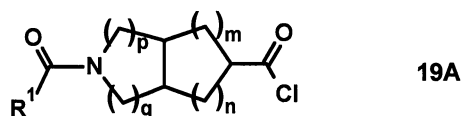
Ví dụ, phản ứng này được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-cacbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 80°C có mặt hoặc không có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

Các hợp chất có công thức (I), trong đó A là CH và W là -C(O)-O- có thể được tạo ra từ các tiền chất của axit carboxylic có công thức chung 19 thông qua phản ứng với rượu thích hợp có công thức chung R²-OH, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

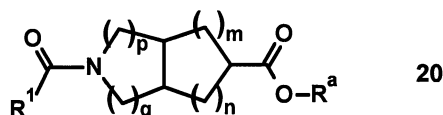
Ví dụ, phản ứng này được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-cacbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 80°C có mặt hoặc không có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

Theo cách khác, phản ứng này được thực hiện trong hai bước, trong đó axit carboxylic 19 đầu tiên được chuyển hóa thành clorua axit 19A, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, thionyl clorua hoặc oxalyl clorua. Clorua axit 19A sau đó được cho phản ứng với rượu R²-OH trong dung môi thích hợp, ví dụ, diclometan hoặc axetonitril, tùy ý có mặt chất xúc

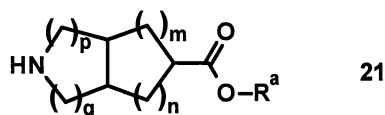
tác, ví dụ, pyridin hoặc 4-(dimethylamino)pyridin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến +100°C.



Axit carboxylic 19 có thể được tạo ra từ các tiền chất este tương ứng 20, trong đó R^a là alkyl thấp, ví dụ methyl hoặc ethyl, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, phản ứng này được thực hiện khi có mặt của bazơ, ví dụ, kali hydroxit, natri hydroxit, hoặc lithi hydroxit, trong các dung môi như nước, metanol, etanol, tetrahydrofuran, hoặc các hỗn hợp của nó, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C.



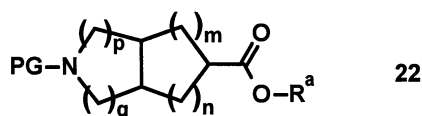
Các hợp chất có công thức 20 có thể được tổng hợp từ các tiền chất amin có công thức 21 và các chất phản ứng thích hợp, bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực.



Ví dụ, cho amin 21 phản ứng với axit carboxylic thích hợp có công thức R¹-COOH (2) để tạo ra các hợp chất có công thức 20. Phản ứng được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochlorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexafluorophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexafluorophosphat hoặc bromotris-pyrolidino-phosphoni hexafluorophosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 80°C có mặt hoặc không có mặt của bazơ như triethylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimethylamino)pyridin.

Cũng có thể cho amin 21 phản ứng với các chất phản ứng axyl hóa thích hợp, như axyl clorua có công thức R^1-COCl (3) để tạo ra các hợp chất có công thức 20. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như diclometan, tetrahydrofuran, hoặc N,N-dimetylformamit, khi có mặt của bazơ như trietylamin hoặc 4-metylmorpholin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $80^\circ C$.

Các amin có công thức chung 21 được tổng hợp từ các tiền chất được bảo vệ thích hợp 22.



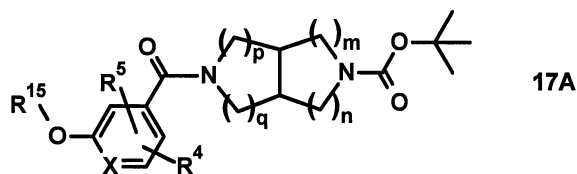
Các nhóm bảo vệ thích hợp (PG) là tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl. Việc loại bảo vệ của các hợp chất trung gian 22 có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã biết trong lĩnh vực.

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

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

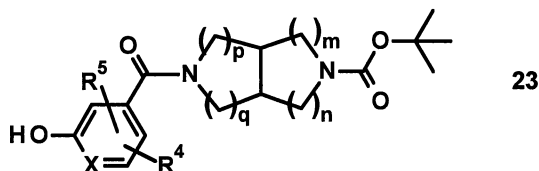
Este có công thức 22, trong đó R^a là metyl hoặc etyl, được tạo ra từ axit carboxylic 14, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, axit carboxylic 14 được alkyl hóa bằng metyl iodua hoặc etyl bromua, khi có mặt của bazơ, ví dụ, kali cacbonat, trong dung môi như N,N-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-20^\circ C$ đến $+30^\circ C$, lần lượt tạo ra metyl hoặc etyl este 22.

tert-Butyl Carbamat 17 trong đó R^1 là $R^3-C(3)$ -phenyl được thế hoặc $R^3-C(2)$ -pyridin-4-yl được thế và R^3 là $O-R^{15}$ được thể hiện bằng công thức cấu trúc chung 17A.



R^{15} là heteroxycloalkyl hoặc heterocyclyl, X là CH hoặc N, R^4 , R^5 , m, n, p, q là như được mô tả ở trên.

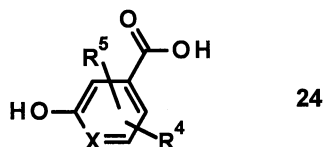
Các hợp chất có công thức 17A cũng có thể được tạo ra từ phenol hoặc pyridinol 23, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã được biết rõ trong lĩnh vực.



Ví dụ, hợp chất 23 được alkyl hóa bằng tác nhân alkyl hóa thích hợp có công thức $R^{15}-X$, trong đó X là nhóm rời chuyển, ví dụ, Br hoặc I, tạo ra các hợp chất 17A. Phản ứng này được thực hiện khi có mặt của bazơ, ví dụ, kali cacbonat, trong dung môi như axeton, axetonitril, hoặc N,N-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến điểm sôi của dung môi.

Các tác nhân alkyl hóa $R^{15}-X$ có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

Hợp chất có công thức 23 có thể được tạo ra từ amin 18 và axit carboxylic 24, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã được biết rõ trong lĩnh vực.

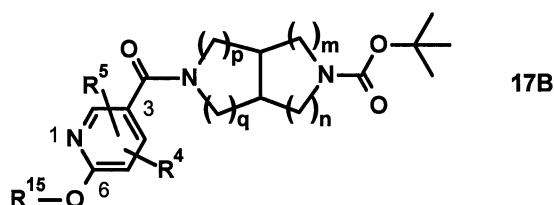


Ví dụ, cho amin 18 phản ứng với axit carboxylic 24 tạo ra các hợp chất có công thức 23. Phản ứng được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-cacbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl-carbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni

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

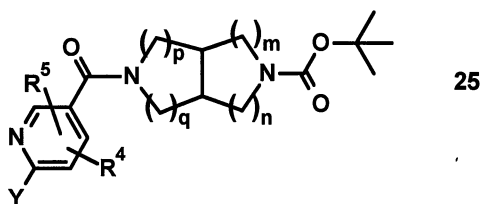
Axit carboxylic 24 có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

tert-Butyl carbamat 17 trong đó R^1 là R^3 -C(6)-pyridin-3-yl được thế và R^3 là O- R^{15} được thể hiện bằng công thức cấu trúc chung 17B.



R^{15} là heteroxycloalkyl hoặc heteroxyclyl, R^4 , R^5 , m, n, p, q là như được mô tả ở trên.

Các hợp chất có công thức 17B cũng có thể được tạo ra từ halopyridin 25, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã được biết rõ trong lĩnh vực.

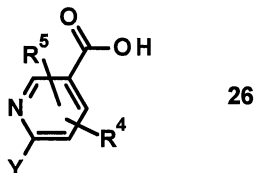


Y là halogen, ví dụ, F, Cl, Br, hoặc I, R^4 , R^5 , m, n, p, q là như được mô tả ở trên.

Ví dụ, cho hợp chất 25 phản ứng với rượu thích hợp có công thức R^{15} -OH, tạo ra các hợp chất 17B. Phản ứng này được thực hiện khi có mặt của bazơ, ví dụ, kali hydroxit hoặc kali cacbonat, trong dung môi như hoặc N,N-dimetylformamit hoặc dimetyl sulfoxit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70°C đến +150°C.

Rượu R^{15} -OH có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

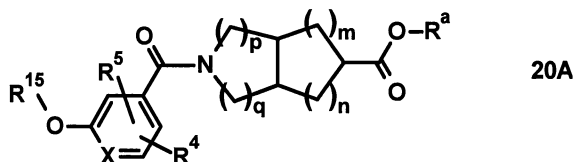
Hợp chất có công thức 25 có thể được tạo ra từ amin 18 và axit carboxylic 26, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã được biết rõ trong lĩnh vực.



Ví dụ, cho amin 18 phản ứng với axit carboxylic 26 tạo ra các hợp chất có công thức 25. Phản ứng được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexafluorophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroni hexafluorophosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexafluorophosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, N-methylpyrrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 80°C có mặt hoặc không có mặt của bazơ như triethylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimethylamino)pyridin.

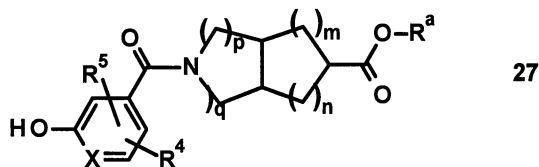
Axit carboxylic 26 có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế như được mô tả ở đây hoặc trong tài liệu chuyên ngành.

Các este 20 trong đó R^1 là R^3 -C(3)-phenyl được thế hoặc R^3 -C(2)-pyridin-4-yl được thế và R^3 là $O-R^{15}$ được thể hiện bằng công thức cấu trúc chung 20A.



R^{15} là heteroxycloalkyl hoặc heteroxycyl, X là CH hoặc N, R^a là alkyl thấp, ví dụ, methyl hoặc ethyl, R^4 , R^5 , m, n, p, q là như được mô tả ở trên.

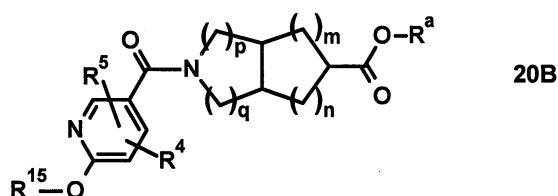
Các hợp chất có công thức 20A cũng có thể được tạo ra từ phenol hoặc pyridinol 27, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã được biết rõ trong lĩnh vực.



Ví dụ, hợp chất 27 được alkyl hóa, bằng một tác nhân alkyl hóa thích hợp có công thức $R^{15}-X$, trong đó X là nhóm rời chuyển, ví dụ, Br hoặc I, tạo ra các hợp chất 20A. Phản ứng này được thực hiện khi có mặt của bazơ, ví dụ, kali cacbonat, trong dung môi như axeton, axetonitril, hoặc N,N-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến điểm sôi của dung môi.

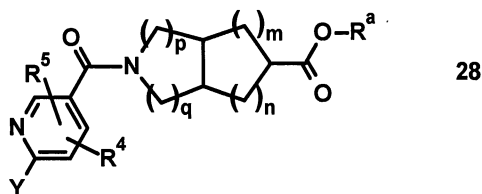
Hợp chất có công thức 27 có thể được tạo ra từ amin 18, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã được biết rõ trong lĩnh vực. Ví dụ, cho amin 18 phản ứng với axit carboxylic 24 tạo ra các hợp chất có công thức 27. Phản ứng được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochlorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluron hexafluorophosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluron hexafluorophosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexafluorophosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 80°C có mặt hoặc không có mặt của bazơ như triethylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimethylamino)pyridin.

Các este 20 trong đó R^1 là pyridin-3-yl được thế $R^3-C(6)$ và R^3 là $O-R^{15}$ được thể hiện bằng công thức cấu trúc chung 20B.



R^{15} là heteroxycloalkyl hoặc heteroxyclyl, R^a là alkyl thấp, ví dụ, metyl hoặc etyl, R^4 , R^5 , m, n, p, q là như được mô tả ở trên.

Các hợp chất có công thức 20B cũng có thể được tạo ra từ halopyridin 28, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã được biết rõ trong lĩnh vực.

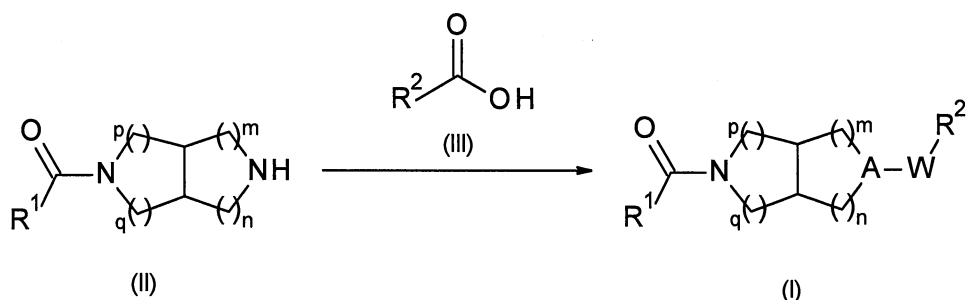


Y là halogen, ví dụ, F, Cl, Br, hoặc I, R^a là alkyl thấp, ví dụ, metyl hoặc etyl, R^4 , R^5 , m, n, p, q là như được mô tả ở trên.

Ví dụ, cho hợp chất 28 phản ứng với rượu thích hợp có công thức $R^{15}-OH$, tạo ra các hợp chất 20B. Phản ứng này được thực hiện khi có mặt của bazơ, ví dụ, kali hydroxit hoặc kali cacbonat, trong dung môi như hoặc N,N-dimetylformamit hoặc dimetyl sulfoxit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-70^{\circ}C$ đến $+150^{\circ}C$.

Hợp chất có công thức 28 có thể được tạo ra từ amin 18, bằng cách sử dụng các phương pháp và các chất phản ứng đã được biết rõ trong lĩnh vực. Ví dụ, cho amin 18 phản ứng với axit carboxylic 26 tạo ra các hợp chất có công thức 28. Phản ứng được thực hiện khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-cacbonyldiimidazol, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl-carbodiimit hydroclorua, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidinon và các hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-40^{\circ}C$ đến $80^{\circ}C$ có mặt hoặc không có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimetylamino)pyridin.

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



trong đó R^1 , R^2 , m , n , p và q là như được xác định ở trên, A là $-\text{N}-$ và W là $-\text{C}(\text{O})-$.

Cụ thể, khi có mặt của tác nhân kết hợp như 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N' -dicyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochlorua, $\text{O}-(\text{benzotriazol-1-yl})-\text{N},\text{N},\text{N}',\text{N}'$ -tetrametyluroni hexaflu-phosphat, $\text{O}-(7\text{-azabenzotriazol-1-yl})-\text{N},\text{N},\text{N}',\text{N}'$ -tetrametyluroni hexaflu-phosphat hoặc bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflu-phosphat, cụ thể là $\text{O}-(7\text{-azabenzotriazol-1-yl})-\text{N},\text{N},\text{N}',\text{N}'$ -tetrametyluroni hexaflu-phosphat, trong dung môi không proton như diclometan, tetrahydrofuran, N,N -dimetylformamit, N -metylpyrrolidinon và các hỗn hợp của nó, cụ thể là N,N -dimetylformamit, có mặt hoặc không có mặt của bazơ như triethylamin, diisopropyletylamin, 4-metylmorpholin và/hoặc 4-(dimethylamino)pyridin, cụ thể là có mặt của 4-metylmorpholin và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ hồi lưu, cụ thể nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng.

Đồng thời, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây để dùng làm hoạt chất có tác dụng điều trị bệnh.

Tương tự, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây và chất mang không có tác dụng trị liệu.

Một mục đích của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây để dùng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh về thận, bệnh về gan, bệnh viêm, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh xơ hóa, đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Các bệnh về thận bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tổn thương thận cấp tính và bệnh thận mạn tính bị và không bị protein niệu bao gồm bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Chi tiết hơn, bệnh này bao gồm sự thanh thải creatinin giảm và tốc độ lọc

tiểu cầu giảm, micro-albumin niệu, albumin niệu và protein niệu, xơ cứng động mạch thận có sự giãn nở cuộn nâng màng mao mạch bị hoặc không bị tăng sinh tế bào đáng kể (cụ thể là bệnh thận đái tháo đường và thoái hóa dạng tinh bột), chứng huyết khối ổ của mao mạch tiểu cầu (cụ thể là các bệnh mao mạch của chứng huyết khối), hoại tử dạng fibrin toàn bộ, tổn thương thiếu máu cục bộ, xơ cứng thận ác tính (như sự co do chứng thiếu máu cục bộ, dòng máu đến thận giảm và bệnh động mạch thận), phòng và tăng sinh nội mao mạch (nội mô và màng nâng cuộn mao mạch) và/hoặc các tế bào ngoại mao mạch (hình liềm) như trong toàn bộ bệnh viêm thận tiểu cầu, xơ hóa tiểu cầu phân thùy ở ổ, bệnh thận IgA, bệnh viêm mạch/ bệnh toàn thân cũng như thải bỏ mảnh ghép thận cấp và mạn tính.

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

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

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

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

Các bệnh về mạch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xơ vữa động mạch, bệnh mạch huyết khối cũng như bệnh mao mạch huyết khối, bệnh động mạch tăng

sinh (như các tế bào nội mạc cơ sung phồng bao quanh bởi chất nền ngoại bào niêm mạc và hiện tượng hạch dày lên), xơ vữa động mạch, độ co giãn của mạch giảm (như độ cứng, độ co giãn của tâm thất giảm và độ co giãn của mạch giảm), loạn chức năng nội mô và các bệnh tương tự.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng ngứa kéo dài do ứ mật hoặc không phải do ứ mật.

Một phương án cụ thể của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây để sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh về thận, bệnh về gan và các bệnh xơ hóa.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh về thận, bệnh về gan, bệnh viêm, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh xơ hóa và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh về thận, bệnh về gan và các bệnh xơ hóa.

Ngoài ra, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh về thận, bệnh về gan, bệnh viêm, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh xơ hóa và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính, phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Ngoài ra, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh về thận, bệnh về gan và các bệnh xơ hóa, phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một phương án cụ thể, bệnh về thận được chọn từ nhóm bao gồm tổn thương thận cấp tính, bệnh thận mạn tính, bệnh thần kinh đái tháo đường, thải bỏ mảnh ghép thận cấp tính và bệnh thận dị ghép mạn tính.

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

Theo một phương án cụ thể khác nữa, bệnh về thận là bệnh thận mạn tính.

Theo một phương án cụ thể khác, bệnh về thận là bệnh thần kinh đái tháo đường.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, bệnh về thận là bệnh thải bỏ mảnh ghép thận cấp tính.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, bệnh về thận là bệnh thận di ghép mạn tính.

Theo một phương án cụ thể, bệnh về gan là bệnh thái bỏ mảnh ghép gan cấp và mạn tính

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

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

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

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

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

Quy trình thử nghiệm

SẢN XUẤT ATX CHIỀU DÀI ĐẦY ĐỦ Ở NGƯỜI, CÓ VÀ KHÔNG CÓ THỂ

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

Lên men ATX: Protein tái tổ hợp được tạo ra bằng cách chuyển nhiễm tạm thời trên quy mô lớn trong thùng phản ứng sinh học dung tích 20L có khuấy và có kiểm soát (Sartorius). Trong quá trình phát triển và chuyển nhiễm tế bào, nhiệt độ, tốc độ khuấy, độ pH và nồng độ oxy hòa tan lần lượt được duy trì 37°C, 120 vòng/phút, 7,1 đến 30% DO. Các tế bào FreeStyle 293-F (Invitrogen) được cấy vào huyền phù trong môi trường FreeStyle 293 (Invitrogen) và được chuyển nhiễm ở mật độ khoảng 1-1,5 x 10E6 tế bào/mL bằng ADN plasmit ở trên bằng cách sử dụng X-tremeGENE Ro-1539 (sản phẩm trên thị trường, Roche Diagnostics) làm

tác nhân tạo phức. Các tế bào được nuôi bằng dung dịch dinh dưỡng đặc (J Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (trang 193)) và được gây cảm ứng bằng natri butyrat (2 mM) sau khi chuyển nhiễm 72 giờ và được thu hoạch sau khi chuyển nhiễm 96 giờ. Mức biểu hiện được phân tích bằng phép thẩm tích Tây (Western Blot), thử nghiệm enzym và/hoặc bằng sắc ký IMAC phân tích. Sau khi làm lạnh huyền phù tế bào xuống 4°C trong thiết bị trao đổi nhiệt qua dòng chảy, việc tách tế bào và lọc vô trùng dịch nổi được thực hiện bằng cách lọc qua các bộ lọc Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) và Sartopore 2 XLG (Sartorius). Dịch nổi được bảo quản ở nhiệt độ 4°C trước khi tinh chế.

Tinh chế ATX: 20 lít dịch nổi nuôi cấy được điều hòa để siêu lọc bằng cách bổ sung Brij 35 đến nồng độ cuối cùng là 0,02% và bằng cách điều chỉnh độ pH đến 7,0 sử dụng HCl 1M. Sau đó, dịch nổi đầu tiên được vi lọc qua bộ lọc 0,2 µm Ultrac-Pilot Open Channel PES (Whatman) và sau đó, cô đặc còn 1 lít qua thiết bị lọc Ultrac-Pilot Screen Channel PES chứa 30 kDa MWCO (Whatman). Trước khi chạy sắc ký IMAC, NiSO₄ được bổ sung đến nồng độ cuối cùng là 1mM. Dịch nổi đã lọc này sau đó được nạp lên cột HisTrap (GE Healthcare) đã cân bằng trước đó trong Na₂HPO₄ 50 mM, độ pH=7,0, NaCl 0,5M, glyxerol 10%, CHAPS 0,3%, 0,02% NaN₃. Cột này được rửa từng bậc bằng cùng một dung dịch đệm lần lượt chứa 20 mM, 40 mM đến 50 mM imidazol. Protein này sau đó được rửa giải sử dụng gradient tuyến tính với imidazol 0,5M trong 15 thể tích cột. Các phân đoạn chứa ATX được thu gom và được cô sử dụng ô Amicon được lắp màng lọc 30 kDa PES. Ngoài ra, protein này được tinh chế thêm bằng cách chạy sắc ký loại theo kích cỡ trên sắc ký loại điều chế Superdex S-200 (XK 26/100) (GE Healthcare) trong 20 mM BICINE, độ pH=8,5, NaCl 0,15M, glyxerol 10%, CHAPS 0,3%, NaN₃ 0,02%. Hiệu suất thu protein cuối cùng sau khi tinh chế là 5-10 mg ATX cho mỗi lít dịch nổi nuôi cấy. Protein này được bảo quản ở nhiệt độ -80°C.

THỬ NGHIỆM ỨC CHẾ ENZYM ATX Ở NGƯỜI

Mức ức chế ATX được xác định bằng thử nghiệm dừng phát quang sử dụng chất tương tự cơ chất đánh dấu đặc hiệu (cơ chất MR121). Để thu được cơ chất MR121 này, este (R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-etoxy}-etoxy)-propionylamino]-etoxy}-hydroxy-phosphoryloxy)-2-hydroxy-propyl của axit 6-amino-hexanoic được bảo vệ bằng BOC và TBS (Ferguson et al., Org Lett 2006, 8

(10), 2023) được đánh dấu chất phát quang MR121 (CAS 185308-24-1, 1-(3-carboxypropyl)-11-etyl-1,2,3,4,8,9,10,11-octahydro-dipyrido[3,2-b:2',3'-i]phenoxazin-13-ium) trên amin tự do ở phía etanolamin và sau đó, sau khi loại nhóm bảo vệ, sau đó bằng tryptophan ở phía axit aminohexanoic.

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

Dung dịch đệm thử nghiệm (Tris-HCl 50 mM, NaCl 140 mM, KCl 5mM, CaCl₂ 1mM, MgCl₂ 1mM, Triton-X-100 0,01%, độ pH=8,0;

Dung dịch ATX: Dung dịch gốc ATX (ở người, được gắn thẻ His) (1,08 mg/mL trong bixin 20mM, độ pH=8,5, NaCl 0,15M, glyxerol 10%, CHAPS 0,3%, NaN₃ 0,02%), được pha loãng đến 1,4 – 2,5 lần nồng độ cuối cùng bằng dung dịch đệm thử nghiệm;

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

Các hợp chất phản ứng nghiệm (dung dịch gốc 10 mM trong DMSO, 8 µL) được đưa vào các đĩa mẫu có 384 lỗ (Corning Costar #3655) và được pha loãng bằng 8 µL DMSO. Loạt pha loãng theo bậc được tạo ra bằng cách chuyển 8 µL dung dịch xitrat phosphat dextroza (CPD) đến hàng tiếp theo cho đến hàng O. Hợp chất này và các dung dịch đối chứng được trộn năm lần và 2 µL được chuyển vào các đĩa thử nghiệm có 384 lỗ (Corning Costar # 3702). Sau đó, bổ sung 15 µL dung dịch ATX 41,7 nM (nồng độ cuối cùng 30 nM), được trộn năm lần và sau đó ủ trong 15 phút ở nhiệt độ 30°C. Bổ sung 10 µL dung dịch cơ chất MR121 (nồng độ cuối cùng 1µM), được trộn 30 lần và sau đó được ủ trong 15 phút ở nhiệt độ 30°C. Sự phát quang sau đó được đo cứ 2 phút một lần trong 1 giờ (đĩa Perkin Elmer: thiết bị đọc vision multimode); cường độ ánh sáng: 2,5%; thời gian thử nghiệm: 1,4 giây, Thiết bị lọc: Fluo_630/690 nm) và trị số IC₅₀ được tính từ các số đọc này.

Ví dụ	IC50 (µM)
1	0,029
1,01	0,017

Ví dụ	IC50 (µM)
1.02	0,022
1.03	0,009

Ví dụ	IC50 (µM)
1.04	0,008
1.05	0,006

Ví dụ	IC50 (μM)
1.06	0,007
1.07	0,007
1.08	0,02
1.09	0,005
1.10	0,008
1.11	0,015
1.12	0,009
1.13	0,003
1.14	0,009
1.15	0,032
1.16	0,006
1.17	0,019
1.18	0,004
1.19	0,007
1.2	0,014
1.21	0,005
1.22	0,014
1.23	0,013
2	0,091

Ví dụ	IC50 (μM)
2.01	0,003
2.02	0,017
2.03	0,01
2.04	0,04
2.05	0,0105
2.06	0,0045
2.07	0,01
2.08	0,0685
2.09	0,02
2.1	0,003
2.11	0,009
2.12	0,011
2.13	0,01
2.14	0,006
2.15	0,012
2.16	0,017
2.17	0,009
2.18	0,01
2.19	0,01

Ví dụ	IC50 (μM)
2.20	0,04
2.21	0,006
2.22	0,01
2.23	0,005
2.24	0,011
2.25	0,017
2.26	0,014
2.27	0,019
2.28	0,007
2.29	0,007
2.3	0,005
3	0,025
3.01	0,012
3.02	0,025
4	0,019
4.01	0,039
5	0,016
5.01	0,016
5.02	0,007

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
5.03	0,01
5.04	0,007

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
5.05	0,006
6	0,005

Ví dụ	IC ₅₀ (μM)
7	0,006

Các hợp chất có công thức (I) và các muối hoặc các este được dùng của chúng như được mô tả ở đây có trị số IC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,00001 μM đến 1000 μM, các hợp chất cụ thể có trị số IC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,0005 μM đến 500 μM, các hợp chất cụ thể khác có trị số IC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,0005 μM đến 50 μM, các hợp chất cụ thể hơn có trị số IC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,0005 μM đến 5 μM. Các kết quả này thu được bằng cách sử dụng thử nghiệm enzym được mô tả ở trên.

Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dùng của chúng có thể được sử dụng làm thuốc (chẳng hạn ở dạng các chế phẩm được). Các chế phẩm được có thể được sử dụng bên trong, như qua đường miệng (chẳng hạn ở dạng viên nén, viên nén bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù), qua đường mũi (chẳng hạn ở dạng thuốc phun trong mũi), qua trực tràng (chẳng hạn ở dạng viên đạn) hoặc khu trú qua đường mắt (chẳng hạn ở dạng dung dịch, thuốc mỡ, gel hoặc vật đưa vào bằng polyme tan được trong nước). Tuy nhiên, việc dùng cũng có thể được tác động ngoài đường tiêu hóa, như trong cơ, trong tĩnh mạch, hoặc trong mắt (chẳng hạn ở dạng dung dịch thuốc tiêm vô trùng).

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

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

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

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

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

Các tá dược thích hợp cho chế phẩm khu trú dùng cho mắt ví dụ là nước, xyclodextrin, manitol hoặc các chất mang và các tá dược khác đã biết trong lĩnh vực.

Ngoài ra, các chế phẩm dược có thể chứa các chất bảo quản, các chất hòa tan, các chất làm tăng độ nhớt, các chất làm ổn định, chất tạo ẩm, chất nhũ tương, các chất tạo ngọt, các chất màu, các chất tạo mùi, muối để làm thay đổi áp suất thẩm thấu, dung dịch đệm, chất che mùi hoặc chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác.

Liều có thể thay đổi trong khoảng rộng và tất nhiên, sẽ phù hợp với từng yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 20 mg cho mỗi kg thể trọng, tốt hơn là khoảng 0,5 mg đến 4 mg cho mỗi kg thể trọng (chẳng hạn khoảng 300 mg cho một người), tốt hơn là được chia thành 1 đến 3 liều riêng, mà có thể bao gồm, ví dụ các lượng giống nhau, là thích hợp. Trong trường hợp dùng khu trú, chế phẩm này có thể chứa 0,001% đến 15% trọng lượng của thuốc và liều cần thiết, mà có thể nằm trong khoảng từ 0,001 đến 25 mg có thể được sử dụng một liều trong một ngày hoặc trong một tuần, hoặc nhiều liều (2 đến 4) trong một ngày, hoặc nhiều liều trong một tuần. Tuy nhiên, sẽ là rõ ràng rằng giới hạn trên hoặc dưới được đưa ra ở đây có thể vượt quá giới hạn khi giới hạn này được thể hiện được chỉ rõ.

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

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

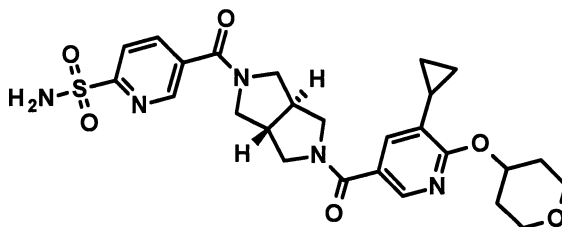
Ví dụ thực hiện sáng chế

Tất cả các ví dụ và các hợp chất trung gian được điều chế trong môi trường nitơ nếu không được quy định khác.

Các chữ viết tắt: aq. = chứa nước; CAS-RN = Số đăng ký dịch vụ các tóm tắt hóa học (Chemical Abstracts Service Registry Number); HPLC = sắc ký lỏng cao áp; MS = phổ khối; sat. = bão hòa

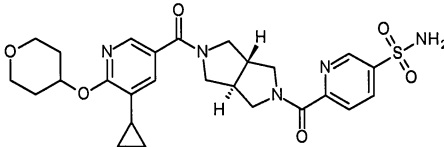
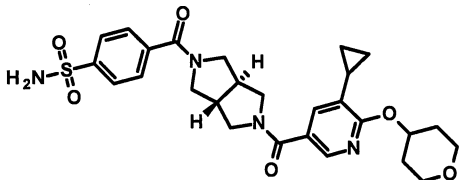
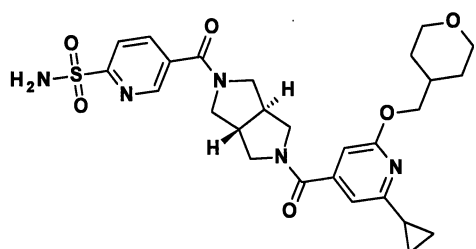
Ví dụ 1

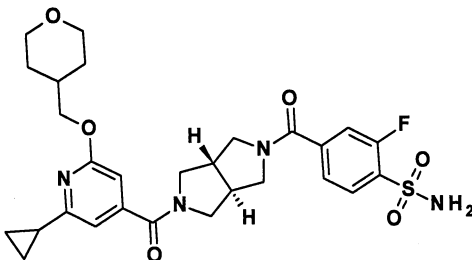
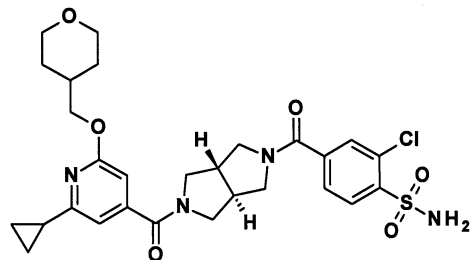
5-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit

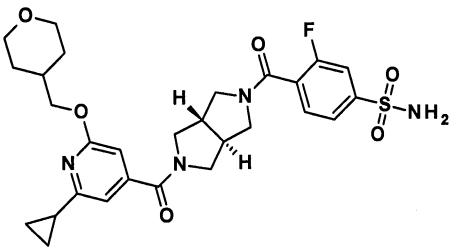
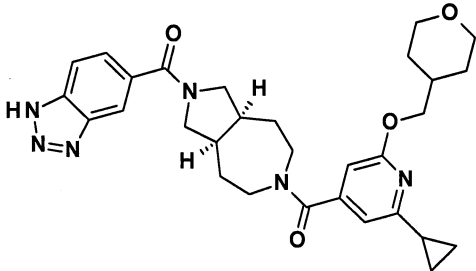


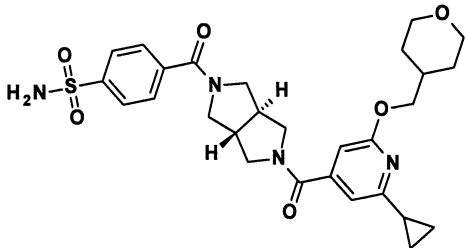
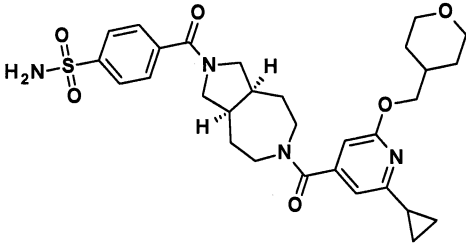
Bổ sung 4-metylmorpholin (48,3 mg, 477 μmol), axit 6-sulfamoylnicotinic (20,3 mg, 95,5 μmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat (39,9 mg, 105 μmol) vào dung dịch của (5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1; 40 mg, 95,5 μmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (47 mg, 91%). Chất rắn màu trắng, MS: 542,2 (M+H)⁺.

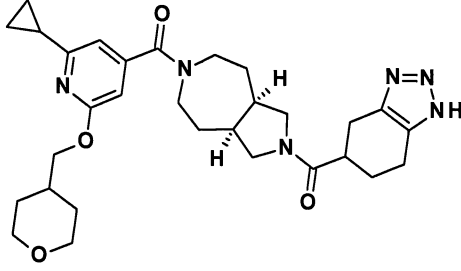
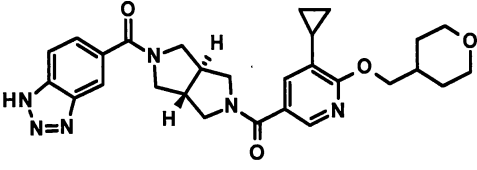
Các ví dụ sau được điều chế theo ví dụ 1, thay (5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua bằng amin thích hợp và axit 6-sulfamoylnicotinic bằng axit carboxylic thích hợp.

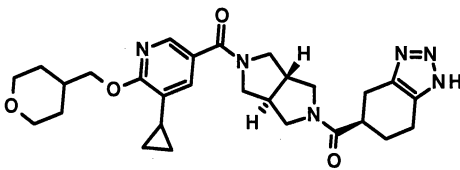
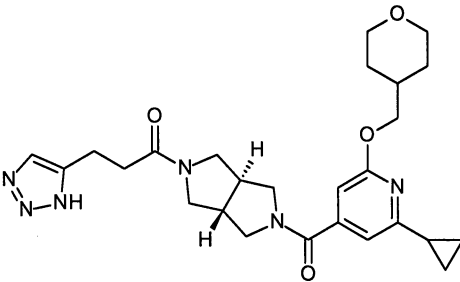
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
1.01	6-((3aR,6aR)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit 	(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanonhydroclorua (Hợp chất trung gian 1) / axit 5-sulfamoylpicolinic	542,2 (M+H) ⁺
1.02	4-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit 	(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1) / axit 4-sulfamoylbenzoic	541,2 (M+H) ⁺
1.03	5-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit 	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.1) / axit 6-sulfamoylnicotinic (CAS-RN 285135-56-0)	556,2 (M+H) ⁺

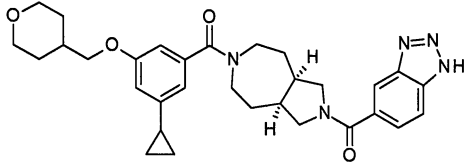
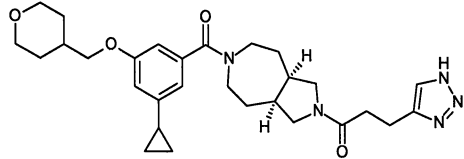
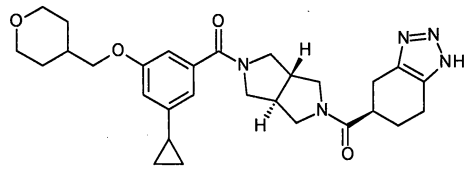
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
1.04	4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)iso- nicotinoyl)octahdropyrol[3,4- c]pyrol-2-cacbonyl)-2- flobenzensulfonamit 	(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)pyridin-4- yl)((3aS,6aS)- hexahdropyrol[3,4- c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.1) / axit 3-flo-4- sulfamoylbenzoic (CAS-RN 244606-37-9)	573,2 (M+H)⁺
1.05	2-clo-4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl- 6-((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)iso- nicotinoyl)octahdropyrol[3,4- c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit 	(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)pyridin-4- yl)((3aS,6aS)- hexahdropyrol[3,4- c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.1) / axit 3-clo-4- sulfamoylbenzoic (CAS-RN 34263-53-1)	589,1 (M+H)⁺

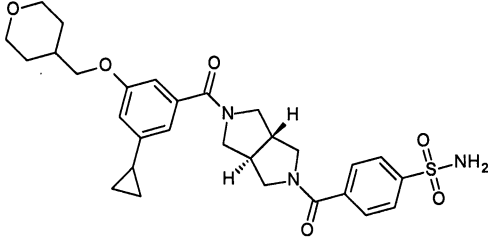
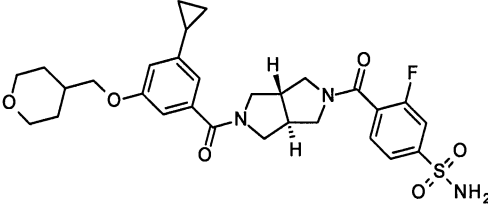
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
1.06	4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)iso- nicotinoyl)octahydropyrol[3,4- c]pyrrol-2-cacbonyl)-3- flobenzensulfonamit 	(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)pyridin-4- yl)((3aS,6aS)- hexahydropyrol[3,4- c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.1) / axit 2-flo-4- sulfamoylbenzoic (CAS-RN 714968-42-0)	573,3 (M+H)⁺
1.07	((3aR,8aS)-2-(1H- benzo[d][1,2,3]triazol-5- cacbonyl)octahydropyrol[3,4- d]azepin-6(7H)-yl)(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon 	(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)pyridin-4- yl)((3aR,8aS)- octahydropyrol[3,4- d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.2) / axit 1H- benzo[d]-[1,2,3]triazol-5- carboxylic (CAS-RN 23814-12-2)	545,3 (M+H)⁺

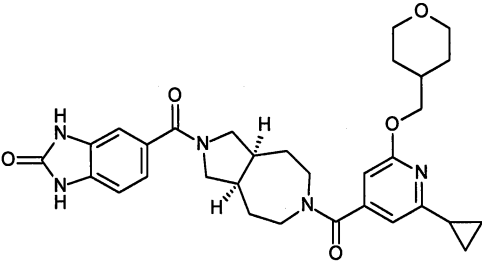
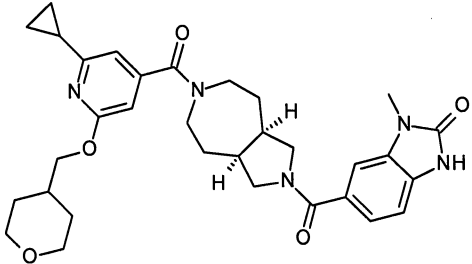
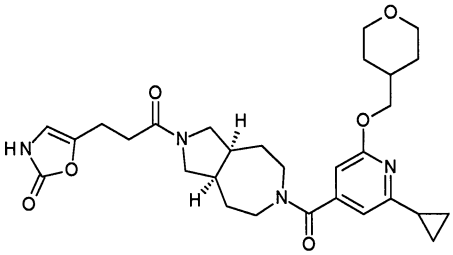
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
1.08	4-((3aS,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)iso- nicotinoyl)octahydropyrol[3,4- c]pyrrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit 	(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)pyridin-4- yl)((3aS,6aS)- hexahydropyrol[3,4- c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.1) / axit 4- sulfamoylbenzoic (CAS-RN 138-41-0)	555,3 (M+H)⁺
1.09	4-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)iso- nicotinoyl)decahydropyrol[3,4- d]azepin-2-cacbonyl)benzensulfonamit 	(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)pyridin-4- yl)((3aR,8aS)- octahydropyrol[3,4- d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.2) / axit 4- sulfamoylbenzoic (CAS-RN 138-41-0)	583,4 (M+H)⁺

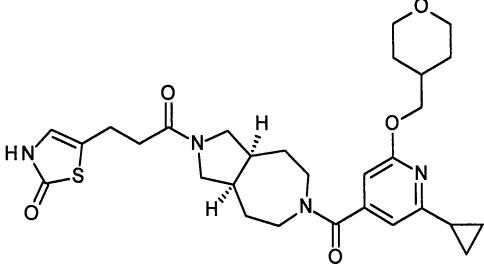
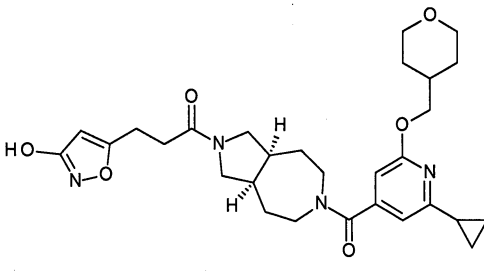
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
1.10	((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H-yl)(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.2) / axit 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (CAS-RN 33062-47-4)	549,4 (M+H)⁺
1.11	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)metanon 	(5-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 14) / axit 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (CAS-RN 23814-12-2)	517,4 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
1.12	((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)nicotinoyl)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	(5-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 14) / axit (R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (Hợp chất trung gian 4)	521,4 (M+H) ⁺
1.13	1-((3aS,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)propan-1-on 	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.1) / axit 3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)propanoic (CAS-RN 1225439-19-9)	495,4 (M+H) ⁺
1.14	((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(2H)-yl)(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-	[(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]azepin-6-yl]-[3-xyclopropyl-5-(oxan-4-	544,3 (M+H) ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
	yl)metoxy)phenyl]metanon 	ylmetoxy)phenyl]metanon (Hợp chất trung gian 16) / axit 1H-benzo[d]- [1,2,3]triazol-5-carboxylic (CAS-RN 23814-12-2)	
1.15	1-((3aR,8aS)-6-(3-xyclopropyl-5- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)benzoyl)octahydropyrol- 3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(1H-1,2,3- triazol-4-yl)propan-1-on 	[(3aS,8aR)- 2,3,3a,4,5,7,8,8a- octahydro-1H-pyrol-3,4- d]azepin-6-yl]-[3- xyclopropyl-5-(oxan-4- ylmetoxy)phenyl]metanon (Hợp chất trung gian 16) / axit 3-(1H-1,2,3-triazol-5- yl)propanoic (CAS-RN 1225439-19-9)	522,3 (M+H) ⁺
1.16	((3aS,6aS)-5-(3-xyclopropyl-5- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)benzoyl)hexahydropyrol- 3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7- tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol- 5-yl)metanon 	[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a- hexahydro-1H-pyrol-3,4- c]pyrol-5-yl]-[3- xyclopropyl-5-(oxan-4- ylmetoxy)phenyl]metanon (Hợp chất trung gian 16.1) / axit (R)-4,5,6,7- tetrahydro-1H- benzo[d][1,2,3]triazol-5- carboxylic (Hợp chất trung gian 4)	520,3 (M+H) ⁺

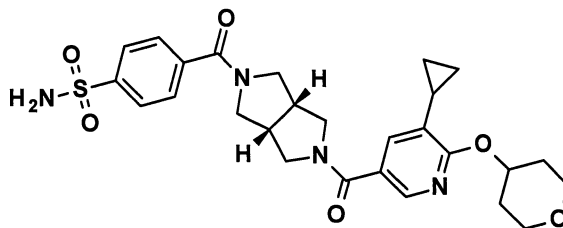
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
1.17	4-((3aS,6aS)-5-(3-xyclopropyl-5- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)benzoyl)octahydropyrol- [3,4-c]pyrol-2- cacbonyl)benzensulfonamit 	[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a- hexahydro-1H-pyrol[3,4- c]pyrol-5-yl]-[3- xyclopropyl-5-(oxan-4- ylmetoxy)phenyl] metanon (Hợp chất trung gian 16.1) / axit 4-sulfamoylbenzoic (CAS-RN 138-41-0)	554,3 (M+H)⁺
1.18	4-((3aR,6aR)-5-(3-xyclopropyl-5- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)benzoyl)octahydropyrol- [3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)-3- flobenzensulfonamit 	[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a- hexahydro-1H-pyrol[3,4- c]pyrol-5-yl]-[3- xyclopropyl-5-(oxan-4- ylmetoxy)phenyl]metanon (Hợp chất trung gian 16.1) /axit 2-flo-4- sulfamoylbenzoic (CAS- RN 714968-42-0)	572,3 (M+H)⁺
1.19	5-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)- isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4- d]azepin-2-cacbonyl)-1H- benzo[d]imidazol-2(3H)-on	(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy) pyridin-4- yl)((3aR,8aS)- octahydropyrol[3,4- d]azepin-6(7H)- yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.2) /	560,3 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
		axit 2-oxo-1,3-dihydrobenzimidazol-5-carboxylic (CAS-RN 23814-14-4)	
1.20	6-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on 	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy) pyridin-4-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.2) / axit 3-metyl-2-oxo-1H-benzimidazol-5-carboxylic (CAS-RN 863564-77-6)	574,3 (M+H) ⁺
1.21	5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-oxopropyl)oxazol-2(3H)-on 	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.2) / axit 3-(2-oxo-3H-1,3-oxazol-5-yl)propanoic (CAS-RN 1520136-12-2)	539,3 (M+H) ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
1.22	5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)-isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-oxopropyl)thiazol-2(3H)-on 	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydrochlorua (Hợp chất trung gian 1.2) / axit 3-(2-oxo-3H-1,3-thiazol-5-yl)propanoic (CAS-RN 1553678-73-1)	555,3 (M+H)⁺
1.23	1-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)-isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propan-1-on 	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydrochlorua (Hợp chất trung gian 1.2) / axit 3-(3-hydroxy-1,2-oxazol-5-yl)propanoic (CAS-RN 75989-19-4)	539,3 (M+H)⁺

Ví dụ 2

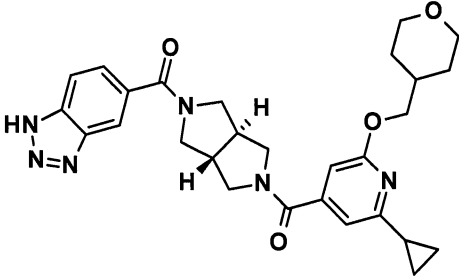
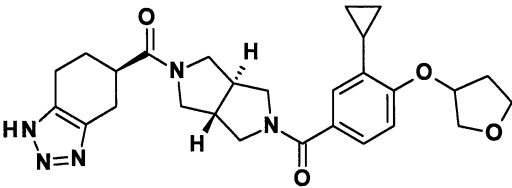
4-((3aR,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit

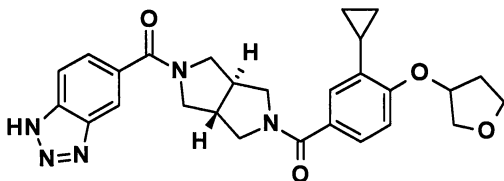
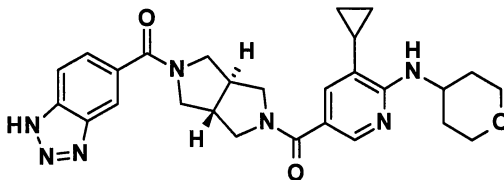


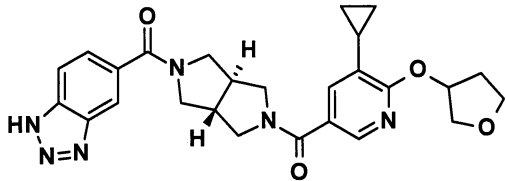
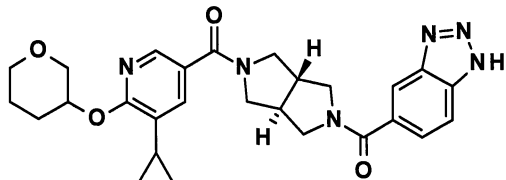
Bổ sung 4-metylmorpholin (45,7 mg, 452 μmol), axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinic (Hợp chất trung gian 6.1; 28,7 mg, 90,4 μmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat (37,8 mg, 99,5 μmol) vào dung dịch của 4-((3aR,6aS)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit hydroclorua (Hợp chất trung gian 2; 30 mg, 90,4 μmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (39 mg, 76%). Chất rắn màu trắng, MS: 541,3 (M+H)⁺.

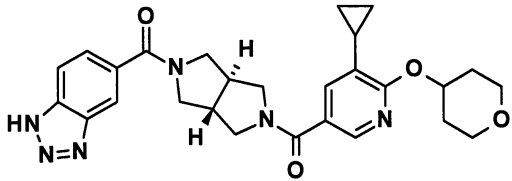
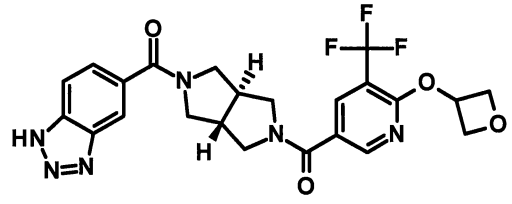
Các ví dụ sau được điều chế theo ví dụ 2, thay 4-((3aR,6aS)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit hydroclorua bằng amin thích hợp và axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinic bằng axit carboxylic thích hợp.

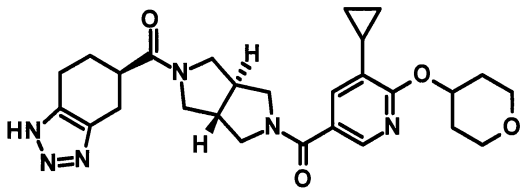
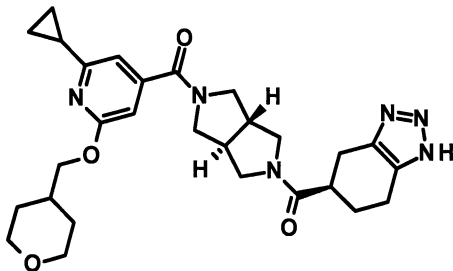
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
-------	--------------	------------------------	---------

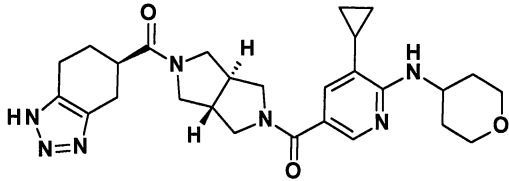
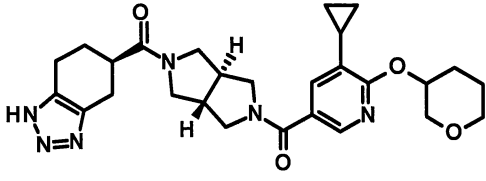
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.01	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	517,4 (M+H) ⁺
2.02	((3aS,6aS)-5-(3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.1) / axit 3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoic (Hợp chất trung gian 9)	492,3 (M+H) ⁺

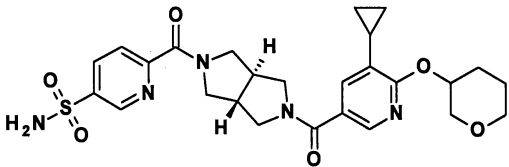
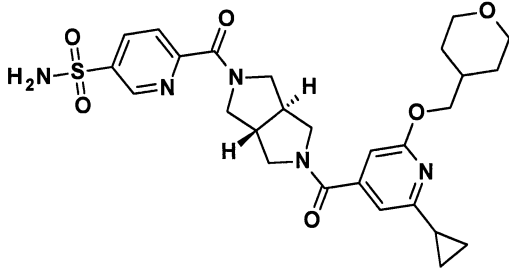
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.03	((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoic (Hợp chất trung gian 9)	488,3 (M+H)⁺
2.04	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyridin-3-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)nicotinic (Hợp chất trung gian 7)	502,3 (M+H)⁺

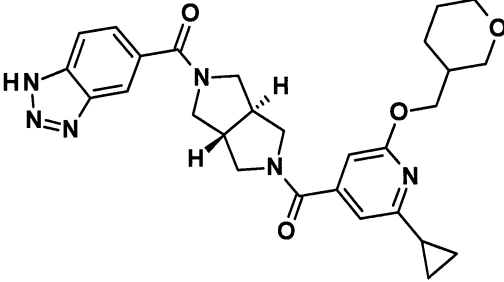
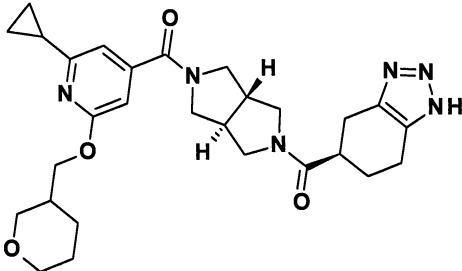
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.05	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-xyclopropyl-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)nicotinic (Hợp chất trung gian 6)	489,2 (M+H)⁺
2.06	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)pyridin-3-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinic (Hợp chất trung gian 6.2)	503,3 (M+H)⁺

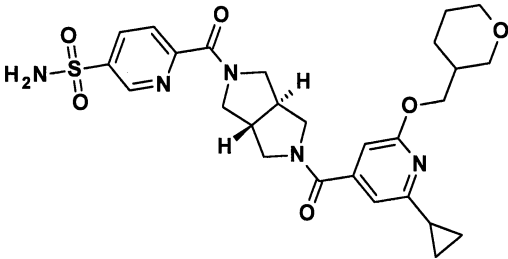
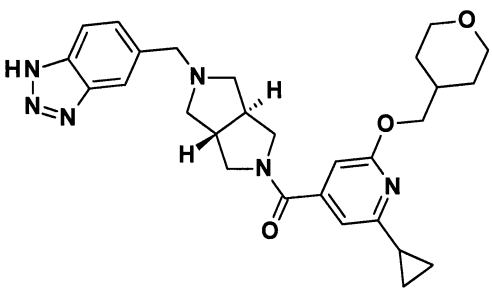
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.07	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinic (Hợp chất trung gian 6.1)	503,3 (M+H)⁺
2.08	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(6-(oxetan-3-yloxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 6-(oxetan-3-yloxy)-5-(triflometyl)nicotinic (Hợp chất trung gian 8)	503,2 (M+H)⁺

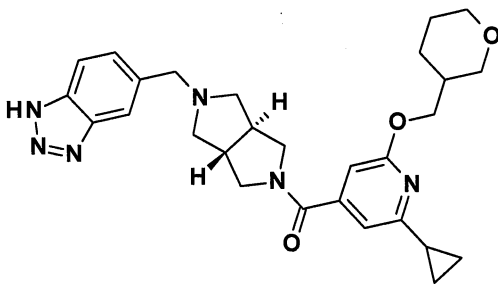
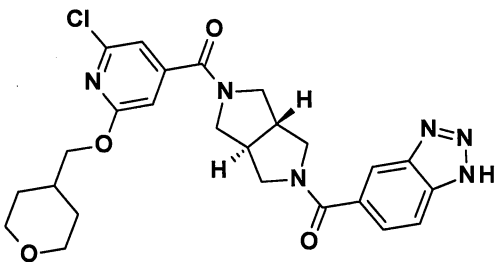
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.09	((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.1) / axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinic (Hợp chất trung gian 6.1)	507,3 (M+H) ⁺
2.10	((3aS,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.1) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	521,3 (M+H) ⁺

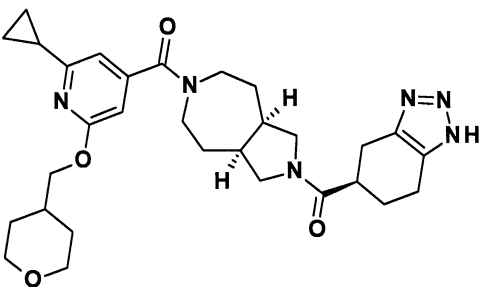
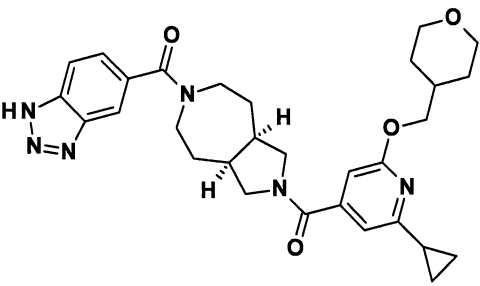
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.11	((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.1) / axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)nicotinic (Hợp chất trung gian 7)	506,3 (M+H) ⁺
2.12	((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.1) / axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinic (Hợp chất trung gian 6.2)	507,3 (M+H) ⁺

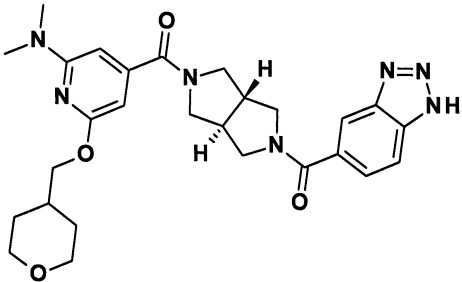
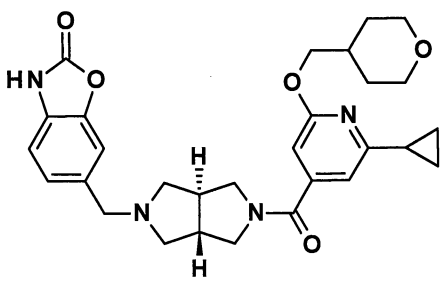
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.13	6-((3aR,6aR)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit 	6-((3aR,6aR)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.3) / axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinic (Hợp chất trung gian 6.2)	542,2 (M+H)⁺
2.14	6-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit 	6-((3aR,6aR)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.3) / axit 2-xyclopropyl-6-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	556,2 (M+H)⁺

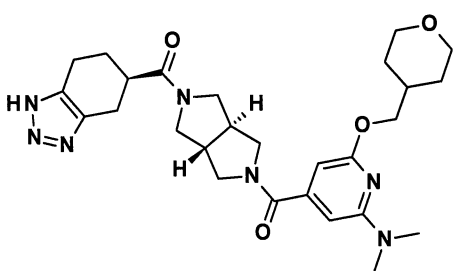
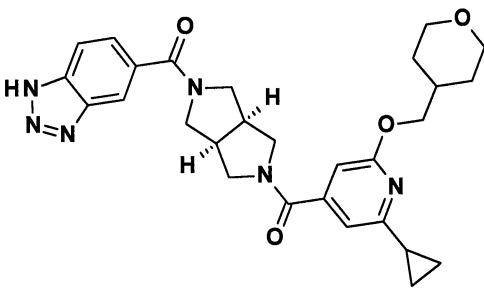
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.15	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5.1)	517,3 (M+H)⁺
2.16	((3aS,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinoyl)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.1) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5.1)	521,4 (M+H)⁺

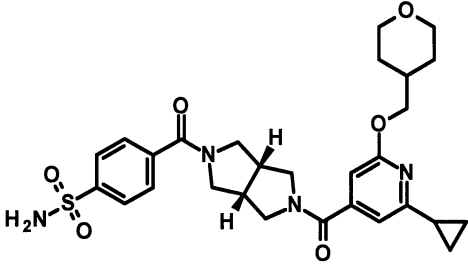
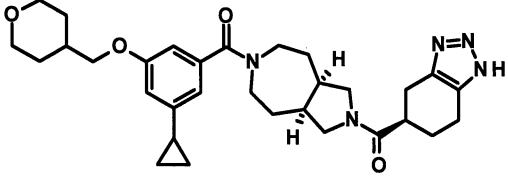
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.17	6-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit 	6-((3aR,6aR)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.3) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5.1)	556,3 (M+H)⁺
2.18	((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon 	5-(((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol hydroclorua (Hợp chất trung gian 10) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	503,4 (M+H)⁺

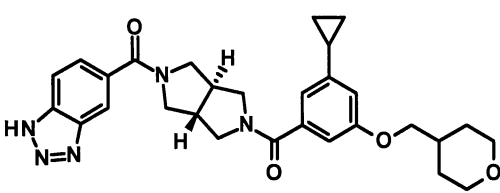
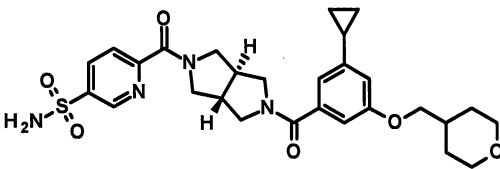
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.19	((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon 	5-(((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol hydroclorua (Hợp chất trung gian 10) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5.1)	503,4 (M+H) ⁺
2.20	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 2-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic (CAS-RN 1456284-71-1)	511,3 (M+H) ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.21	((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	((3aR,8aS)-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon (Hợp chất trung gian 15) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	549,3 (M+H) ⁺
2.22	((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.4) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	545,3 (M+H) ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.23	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 11)	520,4 (M+H)⁺
2.24	6-(((3aS,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on 	6-(((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on hydroclorua (Hợp chất trung gian 12) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	519,3 (M+H)⁺

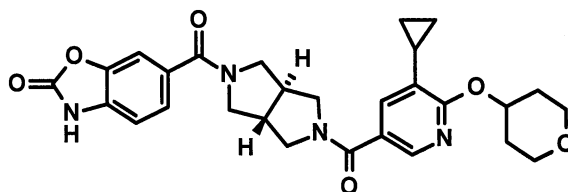
Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.25	((3aS,6aS)-5-(2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.1) / axit 2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 11)	524,4 (M+H)⁺
2.26	((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.5) / axit 2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	517,4 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.27	4-((3aR,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrolo[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)benzensulfonamid 	4-((3aR,6aS)-octahydropyrolo[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)benzensulfonamid hydroclorua (Hợp chất trung gian 2) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	555,3 (M+H)⁺
2.28	((3aR,8aS)-6-(3-xyclopropyl-5- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)methoxy)benzoyl)octahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon 	((3aR,8aS)-octahydropyrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon (Hợp chất trung gian 15) / axit 3-xyclopropyl-5-(oxan-4-ylmethoxy)benzoic (Hợp chất trung gian 9.1)	548,4 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.29	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)phenyl)metanon 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua (Hợp chất trung gian 2.2) / axit 3-xyclopropyl-5-(oxan-4-ylmetoxy)benzoic (Hợp chất trung gian 9.1)	516,3 (M+H) ⁺
2.30	6-((3aR,6aR)-5-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit 	6-((3aR,6aR)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit hydroclorua (Hợp chất trung gian 2.3) / axit 3-xyclopropyl-5-(oxan-4-ylmetoxy)benzoic (Hợp chất trung gian 9.1)	555,3 (M+H) ⁺

Ví dụ 3

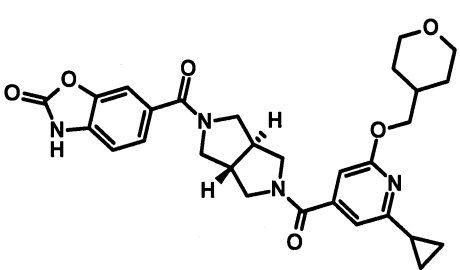
6-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

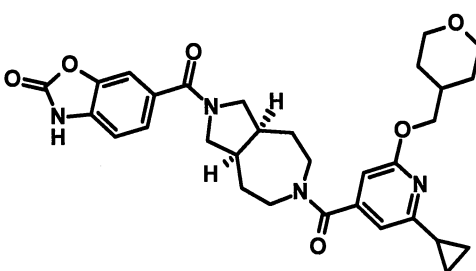


Bổ sung 4-metylmorpholin (60,3 mg, 597 µmol), axit 4-amino-3-hydroxybenzoic (CAS 2374-03-0; 18,3 mg, 119 µmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat (45,4 mg, 119 µmol) vào dung

dịch của (5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1; 50 mg, 119 μmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy qua đêm trong 18 giờ, sau đó bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (42,6 mg, 262 μmol), sau đó sau 72 giờ, hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (22 mg, 36%). Chất rắn màu nâu nhạt, MS: 519,3 (M+H)⁺.

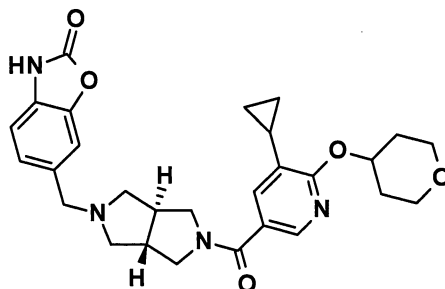
Các ví dụ sau được điều chế theo ví dụ 3, thay (5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua bằng amin thích hợp.

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	MS, m/e
3.01	6-((3aS,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on 	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.1)	533,3 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Amin	MS, m/e
3.02	6-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on 	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.2)	561,3 (M+H)⁺

Ví dụ 4

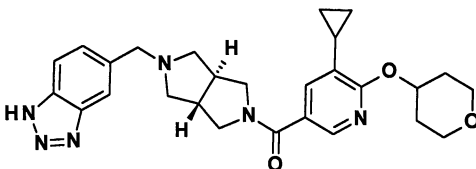
6-(((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on



Bổ sung 4-metylmorpholin (7,7 mg, 8,4 μ mol), 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbaldehyt (CAS-RN 54903-15-0; 14,9 mg, 91 μ mol), natri triaxetoxibohydrua (21,6 mg, 99 μ mol) và axit axetic (9,1 mg, 0,15 mmol) vào dung dịch của (5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1; 30 mg, 76 μ mol) trong diclometan (1 mL). Huyền phù màu trắng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa nước đá/ dung dịch natri hydrocacbonat chứa nước bão hòa và

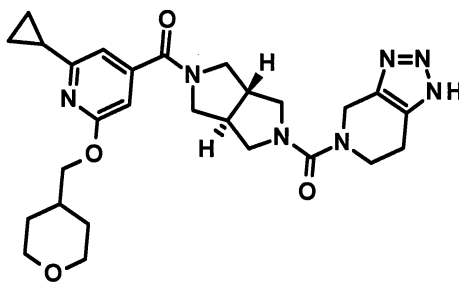
ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg, 52%). Chất rắn màu trắng, MS: 505,3 (M+H)⁺.

Các ví dụ sau được điều chế theo ví dụ 4, thay 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbaldehyt bằng aldehyt thích hợp.

Ví dụ	Tên hợp chất	Aldehyt	MS, m/e
4.01	((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)metanon 	tert-butyl 5-formyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-carboxylat (CAS-RN 354587-73-8)	489,4 (M+H)⁺

Ví dụ 5

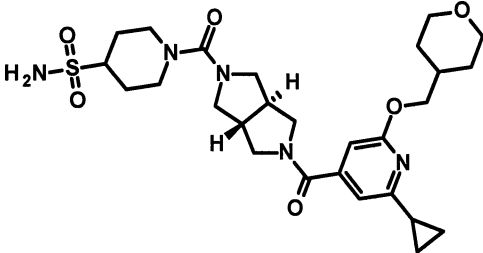
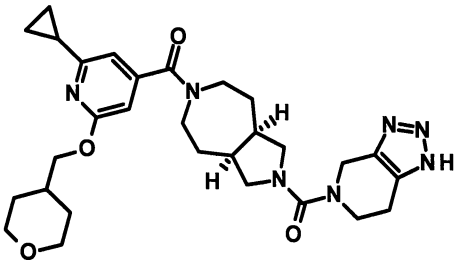
((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon

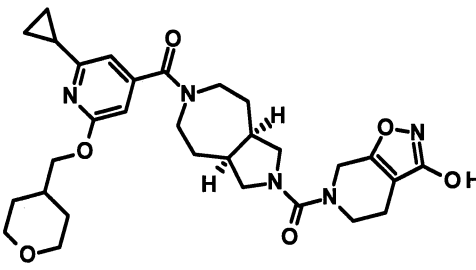
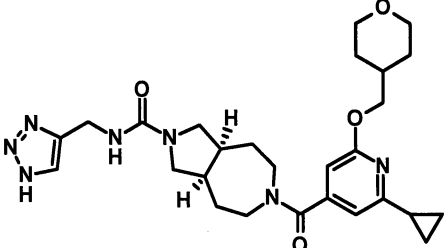


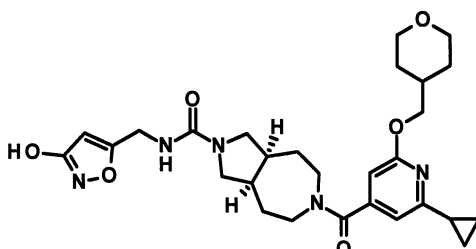
Bổ sung dung dịch của (3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-cacbonyl clorua (Hợp chất trung gian 13; 55 mg, 108 μmol) trong diclometan (2 mL) vào huyền phù có khuấy của 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin (CAS-RN 706757-05-3; 13,4 mg, 108 μmol) trong diclometan (2 mL) và N,N-diisopropyletylamin (CAS-RN 7087-68-5; 27,8 mg, 215 μmol). Sau khi khuấy huyền phù mịn này trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, bổ sung N,N-dimetylformamit (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ, sau đó được phân cách giữa hỗn hợp của nước đá / dung dịch amoni clorua bão hòa / diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (41 mg, 73%). Chất rắn màu trắng, MS: 522,6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Các ví dụ sau được điều chế theo ví dụ 5, thay (3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-cacbonyl clorua bằng carbamoyl clorua thích hợp và 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin bằng amin thích hợp.

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

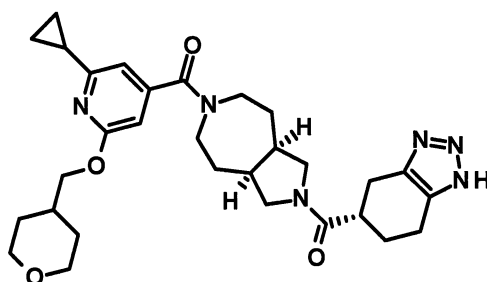
Ví dụ	Tên hợp chất	Carbamoyl clorua / Amin	MS, m/e
5.01	1-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)piperidin-4-sulfonamid 	(3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonyl clorua (Hợp chất trung gian 13) / piperidin-4-sulfonamid (CAS-RN 878388-34-2)	562,6 (M+H)⁺
5.02	((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon 	(3aR,8aS)-6-[2-xyclopropyl-6-(oxan-4-ylmethoxy)pyridin-4-carbonyl]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrido[3,4-d]azepin-2-carbonyl clorua (Hợp chất trung gian 13.1) / 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin (CAS-RN 706757-05-3)	550,3 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Carbamoyl clorua / Amin	MS, m/e
5.03	((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)- octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)- yl)(3-hydroxy-4,5- dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-6(7H)- yl)metanon 	(3aR,8aS)-6-[2-xyclopropyl- 6-(oxan-4-ylmetoxy)pyridin- 4-cacbonyl]-1,3,3a,4,5,7,8,8a- octahydropyrol[3,4- d]azepin-2-cacbonyl clorua (Hợp chất trung gian 13.1) / 4,5,6,7-tetrahydro- [1,2]oxazolo[5,4-c]pyridin-3- ol (CAS-RN 881493-60-3)	566,3 (M+H)⁺
5.04	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)- metyl)-6-(2-xyclopropyl-6- ((tetrahydro-2H-pyran-4- yl)metoxy)isonicotinoyl)octa- hydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)- carboxamit 	(3aR,8aS)-6-[2-xyclopropyl- 6-(oxan-4-ylmetoxy)pyridin- 4-cacbonyl]-1,3,3a,4,5,7,8,8a- octahydropyrol[3,4- d]azepin-2-cacbonyl clorua (Hợp chất trung gian 13.1) / 1H-triazol-4-ylmetanamin hydroclorua (CAS-RN 1009101-70-5)	524,3 (M+H)⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Carbamoyl clorua / Amin	MS, m/e
5.05	(3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)-N-((3-hydroxyisoxazol-5-yl)methyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamit 	(3aR,8aS)-6-[2-xyclopropyl-6-(oxan-4-ylmetoxy)pyridin-4-cacbonyl]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrido[3,4-d]azepin-2-cacbonyl clorua (Hợp chất trung gian 13.1) / 5-(aminometyl)-1,2-oxazol-3-ol (CAS-RN 2763-96-4)	540,3 (M+H)⁺

Ví dụ 6

((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon

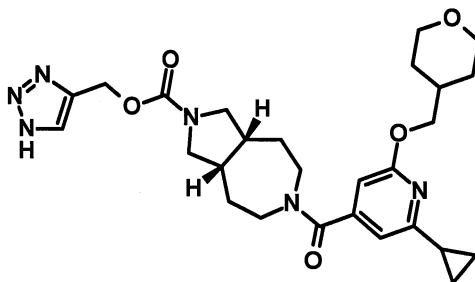


Raxemic ((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon (ví dụ 1.10; 655 mg, 1,19 mmol) được tách ra bằng HPLC điều chế sử dụng cột Chiralpak AD làm pha tĩnh và heptan/2-propanol 3:2 làm pha động. Quá trình này làm rửa giải nhanh hơn (+)-(R)-chất đồng phân đối

ảnh (ví dụ 2.21; 69 mg, 41%), tiếp theo làm rửa giải chậm hơn (–)-(S)-chất đồng phân đối ảnh (ví dụ 6; 291 mg, 44%). Bọt màu trắng, MS: 549,4 (M+H)⁺.

Ví dụ 7

1H-Triazol-4-ylmetyl (3aS,8aR)-6-[2-xyclopropyl-6-(oxan-4-ylmetoxy)pyridin-4-cacbonyl]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylat



Bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (23,7 mg, 146 μ mol) vào dung dịch của (1-trityl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metanol (CAS-RN 88529-86-6; 50 mg, 146 μ mol) trong axetonitril (3 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ, sau đó bổ sung triethylamin (74,1 mg, 732 μ mol) và (2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(2H)-yl)metanon (Hợp chất trung gian 1.2; 65,7 mg, 146 μ mol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 48 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường và bổ sung axit trifloaxetic (334 mg, 2,93 mmol). Khuấy phản ứng này trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi ngay và phần cặn được kết hợp với dung dịch natri hydroxit 1M chứa nước và etyl axetat, được rót trên dung dịch amoni clorua bão hòa và sau đó được chiết. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (35 mg, 46%). Chất rắn màu trắng, MS: 525,3 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1

(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua

Bước 1: (3aR,6aR)-tert-butyl 5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl) hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với hợp chất nêu ở ví dụ 2, thay 4-((3aR,6aS)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit hydroclorua bằng (3aR,6aR)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (Hợp chất trung gian 3.1). Bột màu trắng, MS: 458,3 (M+H)⁺.

Bước 2: (5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua

Dung dịch không màu của (3aR,6aR)-tert-butyl 5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (332 mg, 726 μmol) trong dung dịch hydro clorua (5–6 M trong 2-propanol, 3,2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (303 mg, định lượng). Bột màu trắng, MS: 358,2 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo Hợp chất trung gian 1. Thay (3aR,6aR)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat bằng amin thích hợp và axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinic bằng axit carboxylic thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
1.1	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua	(3aR,6aR)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (Hợp chất trung gian 3.1) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	372,2 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
1.2	(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua	tert-butyl (3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahydro-1H-pyrol[3,4-d]azepin-2-carboxylat (CAS-RN 1251013-07-6) / axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic (Hợp chất trung gian 5)	400,3 (M+H) ⁺

Hợp chất trung gian 2

4-((3aR,6aS)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit hydroclorua

Bước 1: (3aR,6aS)-tert-Butyl 5-(4-sulfamoylbenzoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (1,70 g, 4,48 mmol) vào dung dịch không màu của (3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 250275-15-1; 1,00 g, 4,48 mmol), 4-metylmorpholin (1,36 g, 13,4 mmol) và axit 4-sulfamoylbenzoic (900 mg, 4,48 mmol) trong N,N-dimetylformamit (75 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và etyl axetat / 2-metyltetrahydrofuran. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được nghiền mịn trong etyl axetat/heptan 1:1 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,46 g, 82%). Chất rắn màu trắng, MS: 394,5 (M-H)⁻.

Bước 2: 4-((3aR,6aS)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit hydroclorua

Bổ sung dung dịch hydro clorua (5–6 M trong 2-propanol, 20 mL) vào huyền phù màu trắng của (3aR,6aS)-tert-butyl 5-(4-sulfamoylbenzoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (1,44 g, 3,64 mmol) trong 2-propanol (10 mL).

Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền mịn trong etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,24 g, 98%). Chất rắn màu trắng, MS: 296,4 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo Hợp chất trung gian 2. Thay (3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat bằng amin thích hợp và axit 4-sulfamoylbenzoic bằng axit carboxylic thích hợp.

Số	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.1	((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon hydroclorua	(3aS,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (Hợp chất trung gian 3) / axit (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (Hợp chất trung gian 4)	262,6 (M+H) ⁺
2.2	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon dihydroclorua	(3aS,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (Hợp chất trung gian 3) / axit 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxylic (CAS-RN 23814-12-2)	258,5 (M+H) ⁺
2.3	6-((3aR,6aR)-octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit hydroclorua	(3aS,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (Hợp chất trung gian 3) / axit 5-sulfamoylpicolinic (CAS-RN 1308677-67-9)	297,1 (M+H) ⁺

Số	Tên hợp chất	Amin / Axit carboxylic	MS, m/e
2.4	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua	(3aR,8aS)-tert-butyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6) / axit 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (CAS-RN 23814-12-2)	286,5 (M+H) ⁺
2.5	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)((3aR,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua	(3aR,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (CAS-RN 250275-15-1) / axit 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (CAS-RN 23814-12-2)	258,5 (M+H) ⁺

Hợp chất trung gian 3

(3aS,6aS)-tert-Butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bước 1: (3R,4R)-tert-Butyl 3,4-bis((metylsulfonyloxy)metyl)pyrolidin-1-carboxylat

Bổ sung từng giọt dung dịch của metansulfonyl clorua (4,41 g, 38,5 mmol) trong diclometan (5 mL) vào dung dịch của (3R,4R)-tert-butyl 3,4-bis(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (CAS-RN 895245-32-6; 2,97 g, 12,8 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (9,96 g, 77,0 mmol) trong diclometan (70 mL) ở 0°C, sau đó sau 1 giờ hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydrocacbonat chứa nước bão hòa và nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (silica gel; gradien heptan–etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,22 g, 85%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 332,4(M – isobuten + H)⁺.

Bước 2: (3aS,6aS)-tert-Butyl 5-benzylhexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung kali cacbonat (15,1 g, 109 mmol) và phenylmetanamin (3,5 g, 32,7 mmol) vào dung dịch của (3R,4R)-tert-butyl 3,4-bis((metylsulfonyloxy)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat (4,22 g, 10,9 mmol) trong axetonitril (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong 45 giờ, sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân cách giữa hỗn hợp của etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa, dung dịch natri hydrocacbonat chứa nước bão hòa, và nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (silica gel; gradien etyl axetat – metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,23 g, 68%). Chất rắn màu vàng nhạt, MS: 303,5 (M+H)⁺.

Bước 3: (3aS,6aS)-tert-Butyl hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung paladi (10% trên than, 220 mg, 7,34 mmol) vào dung dịch của (3aS,6aS)-tert-butyl 5-benzylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (2,22 g, 7,34 mmol) trong metanol (20 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro (1 bar) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó loại bỏ nguyên liệu không tan bằng cách lọc qua đất diatomit. Cô phần dịch lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,60 g, 100%). Chất rắn dạng sáp màu trắng, MS: 213,5(M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 3.1

(3aR,6aR)-tert-Butyl hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với Hợp chất trung gian 3, thay (3R,4R)-tert-butyl 3,4-bis(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat bằng (3S,4S)-tert-butyl 3,4-bis(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat (CAS-RN 895245-30-4). Chất rắn dạng sáp màu trắng, MS: 213,3 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 4

Axit (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic

Raxemic axit 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (CAS-RN 33062-47-4; 1,10 g, 6,58 mmol) được tách ra bằng HPLC điều chế sử dụng cột Chiralpak AD làm pha tĩnh và heptan/etanol 3:2 làm pha động. Quá trình này làm rửa giải nhanh hơn (+)-(R)-chất đồng phân đối ảnh (452 mg, 41%), tiếp

theo làm rửa giải chậm hơn (–)-(S)-chất đồng phân đối ảnh (381 mg, 35%). Chất rắn màu trắng, MS: 166,2 (M–H)[–].

Hợp chất trung gian 5

Axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic

Bước 1: Metyl 6-xyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat

Bổ sung huyền phù của axit 6-xyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylic (CAS-RN 150190-28-6; 400 mg, 2,23 mmol) trong metanol (4 mL) và axit sulfuric (12 µL), được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 48 giờ, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong diclometan (10 mL), sau đó loại bỏ nguyên liệu không tan bằng cách lọc và phần dịch lọc được bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (427 mg, 99%). Chất bán rắn màu nâu nhạt, MS: 194,1(M+H)⁺.

Bước 2: Metyl 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinat

Bổ sung kali cacbonat (455 mg, 3,29 mmol) và 4-(iodometyl)tetrahydro-2H-pyran (CAS-RN 101691-94-5; 744 mg, 3,29 mmol) vào huyền phù có khuấy của metyl 6-xyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat (212 mg, 1,1 mmol) trong axetonitril (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ và sau đó làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký (silica gel; gradien heptan–etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (188 mg, 59%). Dầu không màu, MS: 292,2 (M+H)⁺.

Bước 3: Axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (53,0 mg, 1,26 mmol) vào dung dịch của metyl 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinat (184 mg, 632 µmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) và nước (2 mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi một phần để loại bỏ tetrahydrofuran. Pha chứa nước được phân cách giữa hỗn hợp của dung dịch axit clohydric 1M chứa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (218 mg, định lượng). Dầu không màu, MS: 276,1 (M–H)[–].

Hợp chất trung gian 5.1

Axit 2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với Hợp chất trung gian 5, thay 4-(iodometyl)tetrahydro-2H-pyran bằng 3-(bromometyl)tetrahydro-2H-pyran (CAS-RN 116131-44-3). Chất rắn màu trắng, MS: 276,2 (M-H)⁻.

Hợp chất trung gian 6

Axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)nicotinic

Bước 1: Axit 5-bromo-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)nicotinic

Axit 5-bromo-6-clonicotinic (200 mg, 804 μ mol) được kết hợp với dimetyl sulfoxit (4 mL), kali hydroxit dạng bột (135 mg, 2,41 mmol), và tetrahydrofuran-3-ol (109 mg, 1,21 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 3 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ và sau đó được phân cách giữa hỗn hợp dung dịch axit clohydric 1M chứa nước và diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M chứa nước, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (257 mg), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Dầu không màu, MS: 286,1 (M-H)⁻.

Bước 2: Axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)nicotinic

Dung dịch của axit 5-bromo-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)nicotinic (223 mg, 697 μ mol), kali xyclopropyltrifloborat (113 mg, 766 μ mol), paladi(II) axetat (3,1 mg, 13 μ mol) và butyl-di-1-adamantylphosphin (15 mg, 42 μ mol) và xesi cacbonat (681 mg, 2,09 mmol) trong toluen (5 mL) và nước (1 mL) được làm sạch bằng argon ba lần, sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa hỗn hợp của dung dịch natri hydroxit 1M chứa nước và diclometan. Lớp chứa nước được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M chứa nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (104 mg, 60%). Chất rắn màu trắng, MS: 250,1 (M+H)⁺.

Các hợp chất trung gian sau đây được tạo ra tương tự với Hợp chất trung gian 6, thay tetrahydrofuran-3-ol bằng rượu thích hợp:

Số	Tên hợp chất	Rượu	MS, m/e
6.1	axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinic	tetrahydro-2H-pyran-4-ol	264,1 (M+H) ⁺
6.2	axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinic	tetrahydro-2H-pyran-3-ol	264,2 (M+H) ⁺

Hợp chất trung gian 7

Axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)nicotinic

Bước 1: Axit 5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)nicotinic

Dung dịch của axit 5-bromo-6-clonicotinic (200 mg, 804 μ mol) và tetrahydro-2H-pyran-4-amin (415 mg, 4,02 mmol) trong 1-methylpyrrolidin-2-on (2 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 220°C trong 15 phút trong bình gắn kín trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (133 mg, 50%). Chất rắn màu trắng nhạt, MS: 299,0 (M+H)⁺.

Bước 2: Axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)nicotinic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với Hợp chất trung gian 6, bước 2 từ axit 5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)nicotinic và kali xyclopropyltrifloborat. Chất rắn màu trắng, MS: 263,2 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 8

Axit 6-(oxetan-3-yloxy)-5-(triflometyl)nicotinic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với Hợp chất trung gian 6, bước 1 từ axit 6-clo-5-(triflometyl)nicotinic và oxetan-3-ol. Chất rắn màu vàng nhạt, MS: 262,1 (M-H)⁻.

Hợp chất trung gian 9

Axit 3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoic

Bước 1: Metyl 3-bromo-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoat

Bổ sung kali cacbonat (234 mg, 1,7 mmol) và 3-iodotetrahydrofuran (354 mg, 1,70 mmol) vào huyền phù của metyl 3-bromo-4-hydroxybenzoat (200 mg, 848 μ mol) trong axetonitril (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ và sau đó được phân cách giữa hỗn hợp nước đá và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (298 mg, dầu màu cam), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Axit 3-bromo-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (70 mg, 1,7 mmol) vào dung dịch của metyl 3-bromo-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoat (294 mg, 840 μ mol) trong tetrahydrofuran (2 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó được làm bay hơi một phần để loại bỏ tetrahydrofuran. Dung dịch chứa nước còn lại được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (210 mg, 87%). Chất rắn màu trắng, MS: 285,0 (M-H)⁻.

Bước 3: Axit 3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với Hợp chất trung gian 6, bước 2 từ axit 3-bromo-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoic và kali xyclopropyltrifloborat. Chất rắn màu trắng nhạt, MS: 247,1 (M-H)⁻.

Hợp chất trung gian 9.1

Axit 3-xyclopropyl-5-(oxan-4-ylmetoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với Hợp chất trung gian 9, thay metyl 3-bromo-4-hydroxybenzoat bằng metyl 3-bromo-5-hydroxybenzoat và 3-iodotetrahydrofuran bằng 4-(iodometyl)tetrahydro-2H-pyran. Chất rắn màu nâu nhạt, MS: 275,3 (M-H)⁻.

Hợp chất trung gian 10

5-(((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)methyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol hydroclorua

Bước 1: (3aS,6aS)-tert-butyl 5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)methyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung tert-butyl 5-formyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-carboxylat (CAS-RN 354587-73-8; 425 mg, 1,72 mmol), natri triaxetoxibohydrua (394 mg, 1,86 mmol) và axit axetic (172 mg, 2,86 mmol) vào dung dịch trong của (3aS,6aS)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (Hợp chất trung gian 3; 356 mg, 1,43 mmol) trong diclometan (10 mL) và N-metylmorpholin (145 mg, 1,43 mmol). Huyền phù màu trắng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân cách giữa hỗn hợp của nước đá / etyl axetat / dung dịch amoni clorua bão hòa chứa nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký phần cận (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/ dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (247 mg, 50%). Bọt màu trắng, MS: 344,3 (M+H)⁺.

Bước 2: 5-(((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)methyl)-1H-benzo[d][1,2,3] triazol hydroclorua

Dung dịch không màu của (3aS,6aS)-tert-butyl 5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)methyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (243 mg, 708 μmol) trong dung dịch hydro clorua (5–6 M trong 2-propanol, 5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi. Phần cận được tạo huyền phù trong etyl axetat và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (208 mg, định lượng). Chất rắn màu trắng, MS: 244,2 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 11

Axit 2-(dimetylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinic

Bước 1: Metyl 6-(dimetylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat

Dung dịch của metyl 6-clo-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat (CAS-RN 6937-04-8; 100 mg, 533 μmol) và dung dịch dimetylamin (2 M trong metanol, 533

μl , 1,07 mmol) trong 1-methylpyrrolidin-2-on (1 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 190°C trong 10 phút trong bình gắn kín trong bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa hỗn hợp của nước đá / etyl axetat / dung dịch amoni clorua bão hòa chứa nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký phần cận (silica gel; gradien etyl axetat–metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23 mg, 22%). Chất rắn màu vàng, MS: 197,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 2: Metyl 2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinat

Bổ sung kali cacbonat (108 mg, 784 μmol) và 4-(iodomethyl)tetrahydro-2H-pyran (183 mg, 784 μmol) vào huyền phù có khuấy của metyl 6-(dimethylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat (54 mg, 261 μmol) trong axetonitril (2,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C và sau đó được làm bay hơi ngay. Sắc ký phần cận (silica gel; gradien heptan–etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (54 mg, 70%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 295,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 3: Axit 2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinic

Bổ sung nước (1 mL) lithi hydroxit monohydrat (15,4 mg, 367 μmol) vào dung dịch của metyl 2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinat (54 mg, 183 μmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi một phần để loại bỏ tetrahydrofuran. Dung dịch chứa nước còn lại được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M chứa nước. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (24 mg). Làm bão hòa nước cái bằng natri clorua rắn và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra nhóm khác của hợp chất nêu ở đề mục này (20 mg). Tổng hiệu suất: 44 mg (86%). Chất rắn màu trắng, MS: 279,1 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Hợp chất trung gian 12

6-(((3aR,6aR)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với Hợp chất trung gian 10, thay tert-butyl 5-formyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-carboxylat bằng 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbaldehyt (CAS-RN 54903-15-0). Chất rắn màu trắng, MS: 260,1 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 13

(3aR,6aR)-2-[2-xyclopropyl-6-(oxan-4-ylmetoxy)pyridin-4-cacbonyl]-
1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-5-cacbonyl clorua

Bổ sung từng giọt dung dịch của triphosgen (33,1 mg, 112 μ mol) trong diclometan (2 mL) vào dung dịch không màu của (2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.1; 100 mg, 223 μ mol) và N-metylmorpholin (67,7 mg, 669 μ mol) trong diclometan (2 mL) ở 0°C. Dung dịch màu vàng này được khuấy 30 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa hỗn hợp của dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (114 mg, bột màu trắng), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Hợp chất trung gian 13.1

(3aR,8aS)-6-[2-xyclopropyl-6-(oxan-4-ylmetoxy)pyridin-4-cacbonyl]-
1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl clorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với Hợp chất trung gian 13, thay (2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.1) bằng (2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)metanon hydroclorua (Hợp chất trung gian 1.2). Bột màu nâu nhạt, MS: 462,3 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 14

(5-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl)((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua

Bước 1: (3aR,6aR)-tert-Butyl 5-(6-clo-5-xyclopropylnicotinoyl) hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat (1,01 g, 2,65 mmol) vào dung dịch không màu của (3aR,6aR)-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat hydroclorua (Hợp chất trung gian 3.1; 600 mg, 2,41 mmol), 4-metylmorpholin (1,22 g, 12,1 mmol), và axit 6-clo-5-xyclopropylnicotinic (CAS-RN 1211588-13-4; 502 mg, 2,41 mmol) trong N,N-dimetylformamit (12 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 18 giờ hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký phân cặn (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,02 g, định lượng). Chất rắn màu vàng nhạt, MS: 392,3 (M+H)⁺.

Bước 2: (3aR,6aR)-tert-Butyl 5-(5-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy) nicotinoyl) hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat

(3aR,6aR)-tert-Butyl 5-(6-clo-5-xyclopropylnicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (300 mg, 712 μmol) được kết hợp với dimetyl sulfoxit (6 mL), kali hydroxit dạng bột (139 mg, 2,14 mmol), và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (CAS-RN 14774-37-9; 131 mg, 1,07 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và sau đó được phân cách giữa hỗn hợp nước đá và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký phân cặn (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (340 mg, định lượng). Bột màu trắng, MS: 472,4 (M+H)⁺.

Bước 3: (5-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-yl) ((3aS,6aS)-hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua

Dung dịch không màu của (3aR,6aR)-tert-butyl 5-(5-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (336 mg, 705 μmol) trong dung dịch hydro clorua (5–6 M trong 2-

propanol) (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (299 mg, định lượng). Bọt màu trắng, MS: 372,3 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 15

((3aR,8aS)-octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon

Bước 1: (3aR,8aS)-6-Benzyl 2-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-d]azepin-2,6(1H,7H)-dicarboxylat

Bổ sung natri cacbonat (387 mg, 3,65 mmol) vào dung dịch của (3aR,8aS)-tert-butyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat hydroclorua (CAS-RN 1251013-07-6; 505 mg, 1,82 mmol) trong axeton (5 mL) và nước (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung benzyl cacbonocloridat (328 mg, 1,82 mmol). Sau 30 phút, bề đá này được loại bỏ, sau đó sau 23 giờ hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa hỗn hợp của nước đá và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký phân cận (silica gel; gradien heptan–etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (625 mg, 91%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 319,2 (M – isobuten + H)⁺.

Bước 2: (3aR,8aS)-Benzyl octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat hydroclorua

Dung dịch không màu của (3aR,8aS)-6-benzyl 2-tert-butyl hexahydropyrol[3,4-d]azepin-2,6(1H,7H)-dicarboxylat (605 mg, 1,62 mmol) trong dung dịch hydro clorua (5–6 M trong 2-propanol, 5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi. Phân cận được tạo huyền phù trong tert-butyl metyl ete và etyl axetat và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (455 mg, 91%). Chất rắn màu trắng, MS: 275,1 (M+H)⁺.

Bước 3: (3aR,8aS)-Benzyl 2-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat

Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat (546 mg, 1,43 mmol) vào dung dịch màu nâu nhạt của (3aR,8aS)-benzyl

octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat hydroclorua (446 mg, 1,43 mmol), 4-metylmorpholin (726 mg, 7,17 mmol), và axit (R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxylic (Hợp chất trung gian 4; 240 mg, 1,43 mmol) trong N,N-dimetylformamit (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó sau 18 giờ hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký phần cận (silica gel, gradien diclometan với diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (591 mg, 97%). Bột màu trắng, MS: 424,3 (M+H)⁺.

Bước 4: ((3aR,8aS)-octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon

Dung dịch của (3aR,8aS)-benzyl 2-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxylat (567 mg, 1,34 mmol) trong metanol (3 mL) và dung dịch axit clohydric 1M chứa nước (3 mL) được hydro hóa ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ ở áp suất 3 bar. Dung môi được bốc hơi. Phần cận được tạo huyền phù trong diclometan/metanol/dung dịch amoni 25% chứa nước theo tỷ lệ 90:10:0,25 trong 1 giờ, sau đó loại bỏ nguyên liệu không tan bằng cách lọc. Phần dịch lọc được bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (367 mg 95%). Bột màu trắng, MS: 290,2 (M+H)⁺.

Hợp chất trung gian 16

[(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydro-1H-pyrido[3,4-d]azepin-6-yl]-[3-xyclopropyl-5-(oxan-4-ylmetoxy)phenyl]metanon

Bước 1: (3aR,8aS)-tert-butyl 6-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy) benzoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với ví dụ 2, thay 4-((3aR,6aS)-octahydropyrido[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit hydroclorua bằng tert-butyl (3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahydro-1H-pyrido[3,4-d]azepin-2-carboxylat (CAS-RN 1251013-07-6) và thay axit 5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinic bằng axit 3-xyclopropyl-5-(oxan-4-ylmetoxy)benzoic (Hợp chất trung gian 9.1). Bột màu trắng, MS: 521,3 (M+Na)⁺

Bước 2: [(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydro-1H-pyrido[3,4-d]azepin-6-yl]-[3-xyclopropyl-5-(oxan-4-ylmetoxy)phenyl]metanon

Bổ sung axit trifloaxetic (1,6 g, 14 mmol) vào dung dịch không màu của (3aR,8aS)-tert-butyl 6-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl) octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxylat (707 mg, 1,4 mmol) trong diclometan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, sau đó được cô, và phần cặn được phân cách giữa hỗn hợp của etyl axetat và dung dịch natri hydroxit 2M chứa nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (564 mg, định lượng). Bọt màu vàng nhạt, MS: 399,3 (M+H)⁺.

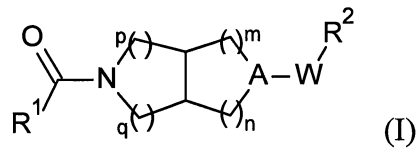
Hợp chất trung gian 16.1

[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrido[3,4-c]pyrol-5-yl]-[3-xyclopropyl-5-(oxan-4-ylmetoxy)phenyl]metanon

Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra tương tự với Hợp chất trung gian 16 thay tert-butyl (3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahydro-1H-pyrido[3,4-d]azepin-2-carboxylat bằng (3aR,6aR)-tert-butyl hexahydropyrido[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (Hợp chất trung gian 3.1). Bọt màu vàng nhạt, MS: 371,3 (M+H)⁺.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



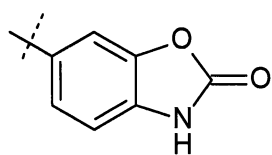
trong đó:

R^1 là phenyl được thế hoặc pyridinyl được thế, trong đó phenyl được thế và pyridinyl được thế được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 ;

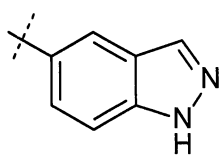
A là -N- hoặc -CH-;

W là -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)₂-, -C(O)-NR¹⁰- hoặc -CR⁶R⁷-;

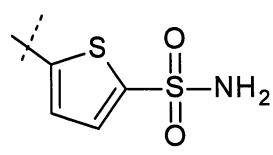
R^2 được chọn từ các hệ vòng B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AP, AQ, AR, AS, AT, AU và AV;



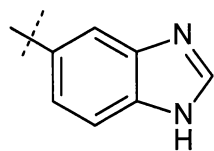
B



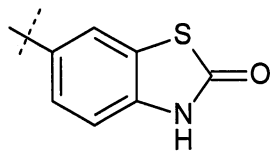
C



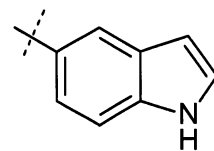
D



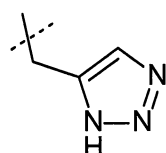
E



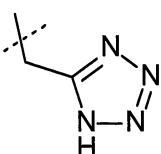
F



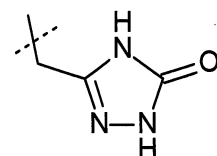
G



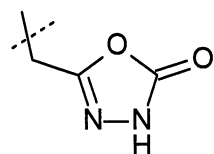
H



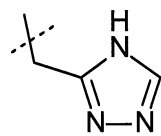
I



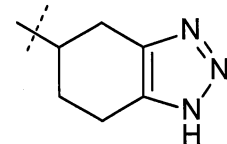
J



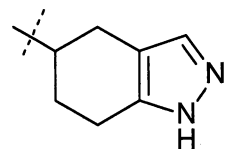
K



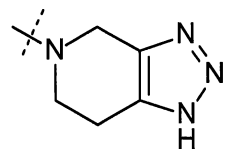
L



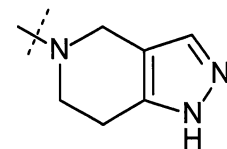
M



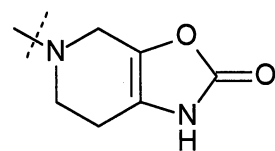
N



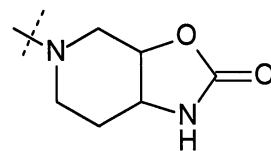
O



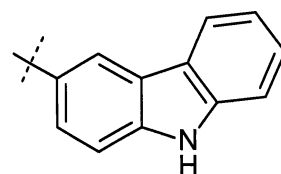
P



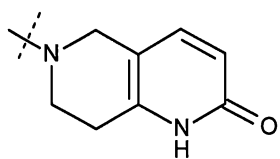
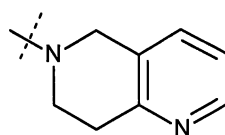
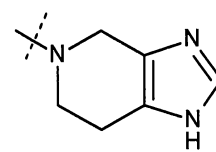
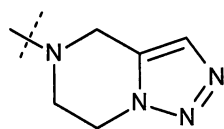
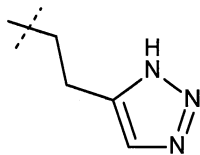
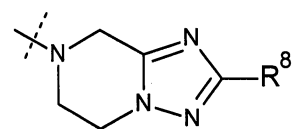
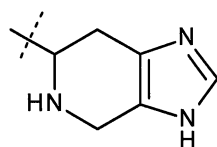
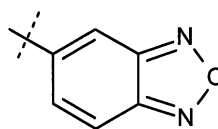
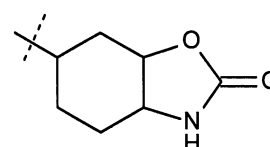
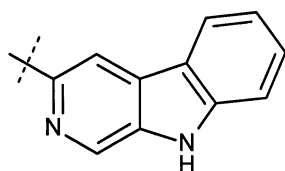
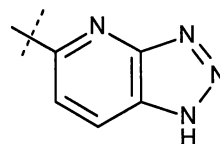
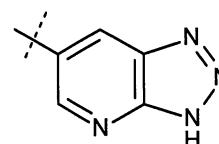
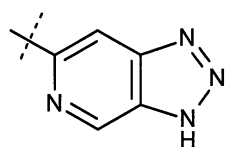
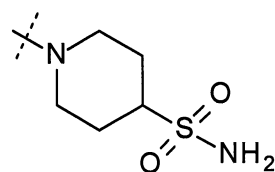
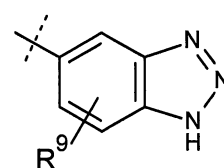
Q

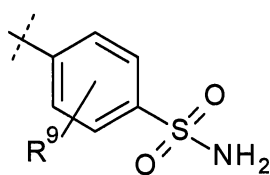


R

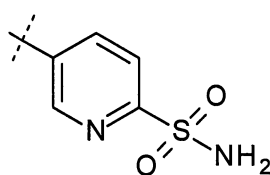


S

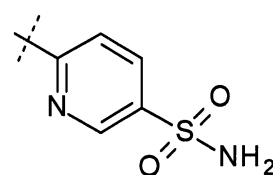
**T****U****V****X****Z****AA****AB****AC****AD****AE****AF****AG****AH****AI****AJ**



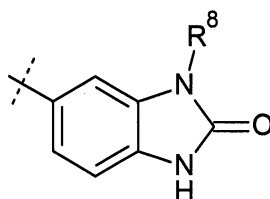
AK



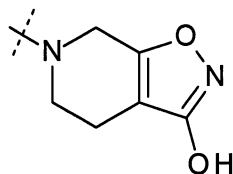
AL



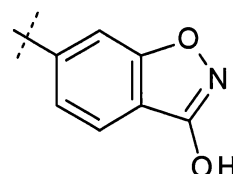
AM



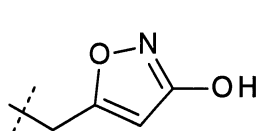
AN



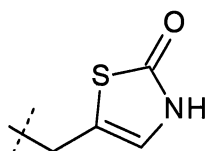
AO



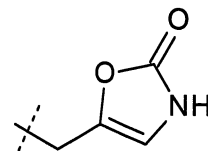
AP



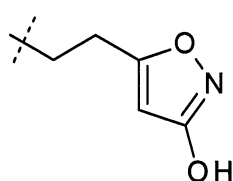
AQ



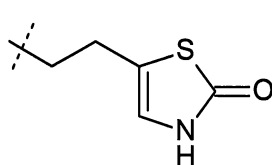
AR



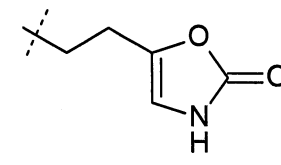
AS



AT



AU



AV

R^3 là heteroxycloalkoxy được thế, heteroxycloalkylalkoxy được thế, heteroxycloalkylamino được thế hoặc heteroxycloalkylalkylamino được thế, trong đó heteroxycloalkoxy được thế, heteroxycloalkylalkoxy được thế, heteroxycloalkylamino được thế và heteroxycloalkylalkylamino được thế được thế bằng R^{11} , R^{12} và R^{13} ;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, halogen và xyano;

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

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H hoặc alkyl;

R^8 là H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R^9 là H, alkyl, halogen, haloalkyl và alkoxy;

R^{10} là H hoặc alkyl;

R^{11} , R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ H, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, xycloalkoxy, halogen, haloalkyl, và xyano;

hoặc các muối được dụng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là pyridinyl được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 .
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^3 là heteroxycloalkoxy được thế, heteroxycloalkylalkoxy được thế hoặc heteroxycloalkylamino được thế, trong đó heteroxycloalkoxy được thế, heteroxycloalkylalkoxy được thế và heteroxycloalkylamino được thế được thế bằng R^{11} , R^{12} và R^{13} .
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^4 là dialkylamino, haloalkyl, xycloalkyl hoặc halogen.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^2 được chọn từ các hệ vòng B, H, M, O, Z, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AQ và AT.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^1 là pyridinyl được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 ;

A là -N-;

W là -C(O)-;

R^2 là hệ vòng AJ;

R^3 là heteroxycloalkyl alkoxy được thế bằng R^{11} , R^{12} và R^{13} ;

R^4 là xycloalkyl;

R^5 là H;

m và n bằng 1;

p và q bằng 2;

R^9 là H;

R^{11} , R^{12} và R^{13} là H;

hoặc các muối được dùng.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất này được chọn từ:

5-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit;

6-((3aR,6aR)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

4-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

4-((3aR,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(3-xyclopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-xyclopropyl-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-yl)metanon;

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

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

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

((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)-2-flobenzensulfonamit;

2-clo-4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)-3-flobenzensulfonamit;

((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

4-((3aS,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

4-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

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

((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)nicotinoyl) hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

1-((3aS,6aS)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl) hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)-3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)propan-1-on;

((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(2H)-yl)(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)phenyl)metanon;

1-((3aR,8aS)-6-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl) octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-on;

((3aS,6aS)-5-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl) hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

4-((3aS,6aS)-5-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl) octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

4-((3aR,6aR)-5-(3-xyclopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)-3-flobenzensulfonamit;

5-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

6-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl) decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-oxopropyl)oxazol-2(3H)-on;

5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-oxopropyl)thiazol-2(3H)-on;

1-((3aR,8aS)-6-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)-3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propan-1-on;

((3aS,6aS)-5-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(5-ycyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(5-ycyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

6-((3aR,6aR)-5-(5-ycyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

6-((3aR,6aR)-5-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

6-((3aR,6aR)-5-(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-ycyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)methyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)methoxy)pyridin-4-yl)metanone;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl) octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanone;

((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)metanone;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)metanone;

6-(((3aS,6aS)-5-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one;

((3aS,6aS)-5-(2-(dimethylamino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanone;

((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)metanone;

4-((3aR,6aS)-5-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)benzenesulfonamide;

((3aR,8aS)-6-(3-xylopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)benzoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanone;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(3-xylopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)phenyl)metanone;

6-((3aR,6aR)-5-(3-xylopropyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)benzoyl)octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)pyridin-3-sulfonamide;

6-((3aS,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one;

6-((3aS,6aS)-5-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one;

6-((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)decahydropyrido[3,4-d]azepin-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one;

6-(((3aS,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)methyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one;

((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)methyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)metanone;

((3aR,6aR)-5-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanone;

1-((3aR,6aR)-5-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)piperidin-4-sulfonamide;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanone;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(3-hydroxy-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-6(7H)-yl)metanone;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamide;

(3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)-N-((3-hydroxyisoxazol-5-yl)methyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamide;

1H-triazol-4-ylmethyl (3aS,8aR)-6-[2-xylopropyl-6-(oxan-4-ylmethoxy)pyridin-4-carbonyl]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahydropyrido[3,4-d]azepin-2-carboxylate;

5-((3aR,6aR)-5-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl) octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)pyridin-2-sulfonamide;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)methanone;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-cyclo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)methanone;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)methanone;

và các muối được dùng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này được chọn từ:

5-((3aS,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl) octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)pyridin-2-sulfonamide;

6-((3aR,6aR)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl) octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)pyridin-3-sulfonamide;

4-((3aS,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl) octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)benzenesulfonamide;

4-((3aR,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl) octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)benzenesulfonamide;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(3-xylopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(3-xylopropyl-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-xylopropyl-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)pyridin-3-yl)metanon;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)pyridin-3-yl)metanon;

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

((3aS,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

và các muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này được chọn từ:

5-((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit;

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

((3aS,6aS)-5-(5-xyclopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrol[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

2-clo-4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)benzensulfonamit;

4-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)-3-flobensulfonamit;

((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-6(7H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

5-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

6-((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)decahydropyrol[3,4-d]azepin-2-cacbonyl)-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

6-((3aR,6aR)-5-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-c]pyrol-2-cacbonyl)pyridin-3-sulfonamit;

((3aR,8aS)-6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)metanon;

((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-cacbonyl)octahydropyrol[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-4-yl)metanon;

6-((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)decahydropyrido[3,4-d]azepin-2-carbonyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)methanone;

((3aR,8aS)-6-(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)octahydropyrido[3,4-d]azepin-2(1H)-yl)(3-hydroxy-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-6(7H)-yl)methanone;

và các muối được dùng của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hợp chất này được chọn từ:

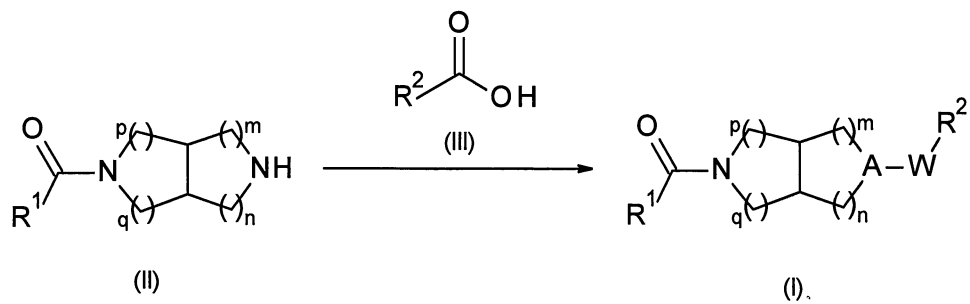
5-((3aS,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)octahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2-carbonyl)pyridin-2-sulfonamide;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)(2-xylopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)pyridin-4-yl)methanone;

((3aS,6aS)-5-(5-xylopropyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)nicotinoyl)hexahydropyrido[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)methanone;

và các muối được dùng của nó.

11. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, quy trình này bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (II) khi có mặt của hợp chất có công thức (III), trong đó R^1 , R^2 , m, n, p và q là như được xác định ở trên, A là -N- và W là -C(O)-;



12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và chất mang không có tác dụng trị liệu.